

L'immunoterapia sublinguale può sostituire quella iniettiva nel trattamento delle malattie allergiche respiratorie?

Non lasciamoci adagiare sul letto di Procuste!

DANIELE RADZIK

UO di Pediatria, Ospedale di Castelfranco Veneto (TV)

Alcune prove di efficacia dell'immunoterapia sublinguale sono state ottenute mediante tortura (dei dati).

LO SCENARIO

L'immunoterapia specifica per via sottocutanea (SCIT) ha ormai 100 anni di vita, ma rimane sempre al centro di accese discussioni e controversi pareri, nonostante la letteratura si sia ormai arricchita di studi che, con rigore scientifico, ne hanno dimostrato l'efficacia nelle malattie allergiche respiratorie¹.

Con il passare del tempo si sono raccolte via via molte informazioni importanti su questo trattamento: si è fatta luce sui suoi meccanismi d'azione e sulle modificazioni immunologiche indotte², è stata dimostrata la possibilità di evitare l'evoluzione in asma allergico nella rinocongiuntivite da pollini³ e si è anche suggerita la possibilità che la SCIT, somministrata precocemente al bambino con isolata sensibilità agli acari, sia in grado di prevenire ulteriori nuove sensibilizzazioni^{4,5}, riuscendo ad ottenere anche persistenti benefici dopo la sua sospensione^{6,7}. Tutti questi risultati incoraggianti hanno indotto le principali società scientifiche ad affermare

CAN SUBLINGUAL IMMUNOTHERAPY SUBSTITUTE SUBCUTANEOUS INJECTIVE IMMUNOTHERAPY FOR THE TREATMENT OF RESPIRATORY ALLERGIC DISEASES? (*Medico e Bambino* 2006;25:104-110)

Key words

Sublingual immunotherapy, Subcutaneous injective immunotherapy, Randomised controlled trials

Summary

Subcutaneous injective immunotherapy (SCIT) has been used for almost 100 years for the treatment of respiratory allergic diseases, with many data available on this topic. SCIT remains however rather controversial because, even if its effects persist after its discontinuation, there is no evidence that the natural history of the disease could be modified in adulthood. Moreover SCIT does not provide any additional clinical advantage when associated to a correct pharmacological treatment. Therefore the decision to start this type of therapy should be taken evaluating the risk-cost/benefit ratio of each single patient. In order to provide a more comfortable use and enhanced safety, sublingual immunotherapy (SLIT) was recently developed and is now commonly adopted, although its clinical efficacy in particular in comparison to SCIT is not fully established. To tackle this issue, all randomized controlled trials comparing SLIT vs SCIT were reviewed. Three trials conducted in adult populations were identified and they demonstrated the equivalence of SLIT vs. SCIT. However, only one trial had appropriate randomization while the other 2 had uncertain treatment allocation. Hence, the validity of the results is questionable given the significant methodological biases found.

nei loro documenti di consenso internazionali sull'immunoterapia specifica (ITS), che questa terapia (a differenza di quella farmacologica) può essere

considerata l'unica in grado di agire sulle cause stesse delle malattie allergiche, modificandone la storia naturale^{8,9}; l'ultimo documento ARIA⁹ si spinge

perfino ad attribuire all'ITS, per la prima volta, un possibile efficace ruolo preventivo: "...if specific immunotherapy is used as preventive treatment, it should be started as soon as allergy has been diagnosed".

I risvolti pratici in campo pediatrico di questa (a mio modo di vedere) avventata affermazione sono facilmente immaginabili: presa alla lettera, ogni bambino allergico, anche con i più lievi disturbi o ancora prima di averli, dovrebbe essere sottoposto a immunoterapia specifica "preventiva".

Nella pratica quotidiana la situazione è invece molto diversa se è vero che, come dichiarato dalla stessa Farmindustria, in Italia meno del 5% degli allergici che si rivolge a un allergologo riceve una tale prescrizione¹⁰. Le ragioni di questa diffusa "disobbedienza" sono probabilmente molteplici. In primo luogo la mancanza di buone evidenze che l'ITS eseguita in età pediatrica possa modificare realmente la storia naturale dell'asma nel lungo termine: i benefici misurabili per qualche anno dopo la fine delle inoculazioni del vaccino^{6,7} vengono infatti persi con il passare del tempo, come sembrano dimostrare i pochi studi che hanno rivalutato o seguito i bambini vaccinati fino all'età adulta^{11,12}.

Ma soprattutto a rendere oggi sempre meno sentita l'esigenza di ricorrere all'ITS è la disponibilità di farmaci efficaci in grado di controllare, con scarsi o

nulli effetti collaterali, sia i sintomi della rinocongiuntivite primaverile che quelli dell'asma allergico; inoltre è ben documentato come l'immunoterapia non produca alcun ulteriore vantaggio clinico quando si associa a un corretto trattamento farmacologico¹³⁻¹⁶. Di fatto, la caduta delle vendite di estratti per immunoterapia è proprio coincisa, dopo la metà degli anni '80, con la messa in commercio degli steroidi inalatori a bassa biodisponibilità e con l'avvento degli antistaminici di 2° generazione, privi di effetti ipnotici.

Negli ultimi 10 anni si è assistito comunque a un progressivo, anche se parziale, recupero dell'immunoterapia specifica per merito dell'ITS per via sublinguale (SLIT), che oggi ha superato per confezioni vendute la più tradizionale e collaudata SCIT (Figura 1). Probabilmente hanno contribuito a questo cambiamento di preferenza, da un lato, la maggiore indagabilità (medico specialista dipendente) e pericolosità (remota, ma sempre paventata) della SCIT, dall'altro la pubblicazione di un numero crescente di lavori scientifici, che dimostrerebbero l'efficacia dell'immunoterapia anche quando somministrata per via sublinguale. L'entusiasmo per questo nuovo approccio è tale che è stata recentemente presa una decisa posizione su questo argomento in un editoriale pubblicato su *Allergy* dal titolo: "Sublingual or injection immunotherapy: the final answer?"¹⁷. A que-

sta domanda si risponde che ormai esistono dimostrazioni convincenti di un'efficacia della SLIT pressoché equivalente a quella dell'immunoterapia iniettiva; si conferma in questo modo la posizione degli Organi Ufficiali Internazionali, che già nel 1998 (WHO) avevano indicato la possibilità che la SLIT potesse rappresentare una valida alternativa all'immunoterapia tradizionale per via parenterale¹⁸.

Con queste premesse è chiaro come la SLIT abbia ottenuto un rapido successo, specie in età pediatrica, cui hanno contribuito in maniera rilevante anche la comodità d'uso e l'ampio grado di sicurezza offerti¹⁹.

MA IL REALE VALORE TERAPEUTICO DELLA SLIT RIMANE CONTROVERSO

Infatti, una revisione sistematica della letteratura pediatrica di studi randomizzati verso placebo²⁰ ha dimostrato un'efficacia, da bassa a moderata della SLIT, nei bambini asmatici monosensibili all'acaro, ma nessun risultato clinico rilevante viene raggiunto nelle malattie allergiche respiratorie dovute ad allergeni stagionali (olivo, parietaria, graminacee) e nella rinocongiuntivite legata all'acaro.

Questi dati sono stati confermati da una recente meta-analisi di studi randomizzati condotti in pazienti con rinite allergica²¹, che ha evidenziato una significativa riduzione sia dei sintomi [SMD -0,34 (IC 95% da -0,69 a -0,15)], sia del consumo dei farmaci [SMD -0,43 (IC 95% da -0,63 a -0,25)], ma questi benefici, comunque clinicamente modesti, non sono riscontrabili negli studi che hanno interessato soltanto i bambini²¹.

Capita così che nella letteratura dell'anno appena trascorso si possano contemporaneamente leggere una revisione narrativa sull'immunoterapia sublinguale, dal titolo emblematico "The Seeming (il Finto) and the Real", in cui l'Autore afferma come la SLIT non possa essere raccomandata come vera alternativa alla SCIT, ma debba essere limitata a ben selezionati pazienti adulti (quelli che non possono recarsi dal medico per l'iniezione o che hanno svilup-

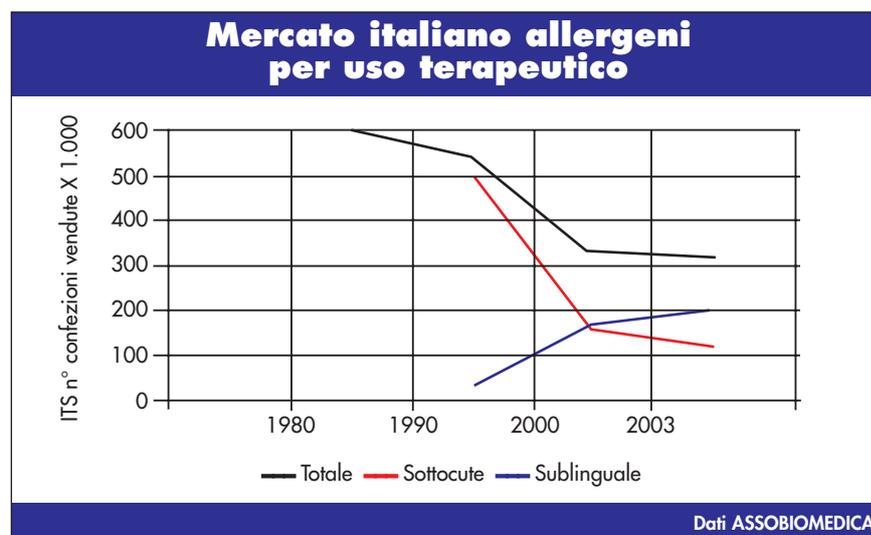


Figura 1. Andamento delle vendite di confezioni per immunoterapia sottocutanea e sublinguale.

PRINCIPALI CARATTERISTICHE DEGLI STUDI INCLUSI

Studio	Partecipanti	Allergene	Intervento	Durata	Risultati
Khinchi et al. 2004 Danimarca (27)	71 adulti di età media 30 anni (range 20-58) con rinocongiuntivite allergica alla betulla non controllata dai farmaci convenzionali (1/3 erano anche asmatici), SPT, RAST e test di provocazione congiuntivale positivi per betulla	Betulla	I gruppo SLIT (n=23): immunoterapia sublinguale in gocce con una fase di induzione di 30 gg + mantenimento di 21-23 mesi II gruppo SCIT (n=24): immunoterapia iniettiva sc con una fase di induzione di 12 settimane + mantenimento mensile III gruppo placebo (n=24) in gocce + sc; somministrazione delle 3 metodiche con la tecnica del doppio dummy La dose cumulativa ricevuta con la SLIT era 170 volte quella della SCIT	1 anno basale + 24 mesi di terapia	Score mediano settimanale dei sintomi: SLIT -0,36 (IC 95% da -0,86 a -0,18), SCIT -0,75 (IC 95% da -1,31 a -0,02), placebo +0,2 (IC 95% da -0,22 a 1,05) Score mediano settimanale dei farmaci: SLIT +0,29 (IC 95% da -0,82 a 2,57), SCIT 0 (IC 95% da -2,65 a 1,52), placebo +1,35 (da -0,12 a 4,04) Nessuna differenza significativa fra SLIT e SCIT, entrambe superiori statisticamente al placebo
Mungan et al. 1999 Turchia (28)	36 adulti di età media 31 anni (range 18-46) con una storia clinica di ipersensibilità agli acari, con sintomi di rinite e di asma \geq 3 anni consecutivi, SPT e RAST positivo per acari; presenza di sintomi nonostante la terapia tradizionale e le misure di controllo ambientale fossero adeguate	Acari	I gruppo SLIT (n=15): immunoterapia sublinguale con una fase di induzione di 65 gg + mantenimento di 20 gocce ogni giorno per 1 mese e poi 20 gocce per 2 volte alla settimana II gruppo SCIT (n=10): immunoterapia iniettiva sc con una fase di induzione fino al massimo tollerato (da 0,15 a 0,75 ml) + mantenimento ogni 2 settimane per 3-6 mesi e poi ogni 4 settimane III gruppo placebo: gocce come terapia sublinguale. La dose cumulativa ricevuta con la SLIT era 86 volte quella della SCIT	12 mesi	Score medio mensile dei sintomi di rinite: SLIT -0,37 (IC 95% ?), SCIT -0,39 (IC 95% ?), placebo -0,15 (IC 95% ?) Score medio mensile dei sintomi di asma: SLIT -0,22 (IC 95% ?), SCIT -0,61 (IC 95% ?), placebo +0,17 (IC 95% ?) Score medio mensile dei farmaci (valori da 0 a 12): SLIT -2,96 (IC 95% ?), SCIT -2,90 (IC 95% ?), placebo -0,85 (IC 95% ?) Diminuzione non significativa dello score dei sintomi di asma nel gruppo SLIT fra i valori basali e quelli della stagione di trattamento
Quirino et al. 1996 Italia (29)	20 adulti di età media 27 anni (range 13-39), con rinocongiuntivite e/o asma allergico (80%), RAST e SPT positivi per graminacee	Graminacee	I gruppo SLIT (n=10): immunoterapia sublinguale in gocce con una fase di induzione di 1 mese (giornaliera), seguita da una fase di mantenimento di 5 gocce 3 volte alla settimana II gruppo SCIT (n=10), immunoterapia iniettiva sc. con una fase di induzione di 3 mesi (iniezioni settimanali), seguita da una fase di mantenimento ogni 3 settimane. Somministrazione delle 2 metodiche con la tecnica del doppio dummy. Non previsto un braccio placebo. La dose cumulativa ricevuta con la SLIT era 2.4 X quella della SCIT	12 mesi	Le medie complessive dello score dei sintomi (nasali, oculari e respiratori) e dei farmaci ottenute dai 2 gruppi erano significativamente diminuite fra la 1 stagione di trattamento e la stagione basale. In media i pazienti di entrambi i gruppi hanno sperimentato prima e dopo la terapia una riduzione dello score dei sintomi e dei farmaci di almeno il 50%, con nessuna differenza significativa fra i 2 gruppi. Non vengono riferiti gli intervalli di confidenza delle stime

Tabella I

pato effetti collaterali intollerabili con la via sottocutanea²²) e in Italia, su riviste specialistiche pediatriche, articoli in cui al contrario si continua a ribadire la sostanziale equivalenza tra le due vie di somministrazione^{23,24}.

LE EVIDENZE DELLA LETTERATURA NEL CONFRONTO SLIT VS SCIT

Per fare maggior chiarezza, mi è sembrato opportuno effettuare una va-

lutazione della qualità metodologica e una stima dell'efficacia clinica degli studi di confronto fra SLIT e SCIT, basandomi sui criteri suggeriti dal Gruppo CONSORT (*Consolidated Standards of Reporting Trials*)²⁵ e dal Working Group di Evidence-Based Medicine²⁶. Per problemi metodologici non è infatti corretto o possibile rilevare la differenza fra i risultati raggiunti con la SLIT rispetto alla SCIT, paragonando indirettamente gli esiti combinati degli studi che esaminano

separatamente queste due metodiche di trattamento verso il placebo: solo l'esame di studi randomizzati controllati (RCT) di confronto diretto può offrire un quadro reale della situazione.

La metodologia utilizzata

Dopo aver inserito i termini: *immunotherapy, desensitization, sublingual, subcutaneous, injection, asthma, conjunctivitis e rhinitis*, ho ricercato nel Registro Cochrane degli studi controllati, in Medline e in Embase,

gli studi randomizzati che paragonavano l'efficacia clinica dell'immunoterapia sublinguale con quella dell'immunoterapia iniettiva nelle malattie allergiche respiratorie.

Sono stati identificati inizialmente 6 studi che prevedevano un confronto diretto SLIT vs SCIT, ma solo uno di questi è stato realizzato con disegno sicuramente randomizzato (come chiaramente esplicitato dagli Autori dell'articolo²⁷) e che quindi soddisfaceva i criteri di inclusione previsti.

Altri due^{28,29}, pur non fornendo alcun particolare sulla metodica con la quale è stato assegnato il trattamento, sono stati inseriti nella valutazione, in quanto definiti randomizzati dalla revisione sistematica della Cochrane sull'immunoterapia sublinguale²¹. I rimanenti tre studi³⁰⁻³² sono stati esclusi perché non randomizzati.

RISULTATI

Le principali caratteristiche, i risultati e la qualità dei tre studi inclusi sono riassunti nelle *Tabella I e II*.

Tutti e tre sono stati eseguiti esclusivamente in pazienti adulti di età 18-58 anni affetti da rinocongiuntivite e/o asma allergico, trattati con immunoterapia specifica (SCIT vs SLIT) per un periodo variabile di 12-24 mesi. Gli allergeni somministrati sono stati la betulla²⁷, gli acari²⁸ e le graminacee²⁹ verso cui i pazienti presentavano sintomi, Skin Prick Test e RAST positività.

Nello studio di Khinchi et al.²⁷, sia la SLIT che la SCIT, ma non l'immunoterapia con il placebo, hanno determinato una significativa riduzione nello score dei sintomi, mentre lo score dei farmaci è lievemente aumentato nel gruppo SLIT, anche se in misura statisticamente inferiore rispetto al gruppo placebo. Nello studio di Mungan et al.²⁸ lo score dei sintomi di rinite è diminuito significativamente in entrambi i gruppi di trattamento attivo vs placebo, mentre lo score dell'asma solo nei pazienti che assumevano la SCIT. Infine in Quirino et al.²⁹ i punteggi relativi ai sintomi e al consumo di medicinali si sono abbassati nei gruppi SLIT e SCIT (non esiste un braccio placebo)

QUALITÀ METODOLOGICA DEGLI STUDI INCLUSI						
Studio	Randomizzazione (1)	Mascheramento (2)	Occultamento lista (3)	Placebo	Ritiri e abbandoni (4)	Intention to treat
Khinchi et al. (27)	1	2	B	Sì	0	No
Mungan et al. (28)	Incerta	0*	B	Sì	nessuno	Sì
Quirino et al. (29)	Incerta	2	B	No	nessuno	Sì

(1) 2 = randomizzato, metodo appropriato; 1 = randomizzato, metodo non descritto nei particolari; 0 = non randomizzato
 (2) 2= doppio cieco, mascheramento appropriato; 1 = doppio cieco, mascheramento non descritto; 0 = non mascherato
 (3) A = occultamento della lista di randomizzazione adeguata, B = incerta, C = non adeguata
 (4) 1 = descritte e commentate le motivazioni dell'abbandono per gruppo, 0 = non descritte e non commentate per gruppo
 *Solo la SLIT era in cieco vs placebo

Tabella II

di almeno il 50%, senza nessuna differenza significativa fra di essi.

Le evidenze più deboli: gli studi di Mungan e Quirino

La qualità metodologica di questi due studi^{28,29} è scadente. Dal testo degli articoli non è possibile stabilire se sia stata applicata la randomizzazione per assegnare il trattamento (*vedi box*); un dubbio reso più concreto dal fatto che sia Mungan²⁸ che Quirino²⁹ hanno ottenuto gruppi "sbilanciati" in partenza (differente durata della malattia allergica e dello score basale dei sintomi di asma il primo; differente durata della malattia in anni il secondo). Inoltre uno dei due trial²⁸ è stato condotto parzialmente in aperto (solo la SLIT era in cieco vs placebo); l'altro studio era invece in doppio cieco, doppio dummy²⁹ (*vedi box*).

Solo Mungan et al.²⁸ avevano previsto il confronto con il placebo; in mancanza di questo non è possibile rispondere alla domanda cruciale se le modifiche osservate siano effettivamente differenti dal placebo.

Un periodo sufficientemente adeguato di valutazione basale dei pazienti, necessario per poter fare dei confronti con i periodi successivi, è stato considerato solo da Quirino et al.²⁹ e

non da Mungan et al.²⁸. Questi ultimi non hanno eseguito nel corso del loro studio un monitoraggio della concentrazione di acari nell'ambiente domestico, che avrebbe potuto dare maggior consistenza ai loro dati.

A rendere poco credibili i risultati di questi trial, favorevoli all'equivalenza fra SLIT e SCIT (*Tabella I*), contribuisce poi anche il fatto che i dati relativi agli eventi primari sono stati riportati in modo inadeguato: gli Autori non forniscono né le differenze fra i gruppi (ma solo quelle intragruppo) né gli intervalli di confidenza, che avrebbero potuto offrire un'idea del grado di precisione delle stime ottenute.

Lo scarso numero di partecipanti in tutti due gli studi (rispettivamente 36 e 20) può aver infine portato a una sovrastima dei risultati positivi nei trattamenti attivi.

Le reazioni avverse sono state nel complesso lievi: nello studio di Mungan et al.²⁸, nel gruppo SCIT, 2 pazienti hanno presentato reazioni locali > 5 cm, 1 paziente broncospasmo lieve, durante la fase di induzione; nel gruppo SLIT 1 paziente ha avuto prurito locale, 1 nausea; in quello di Quirino et al.²⁹ solo alcuni pazienti in SCIT hanno riportato qualche effetto collaterale minore (non viene riportato alcun parti-

colare), che non ha però determinato variazioni nel programma terapeutico.

Infine, nello studio di Quirino et al.²⁹ compaiono, tra gli investigatori, dipendenti della ditta produttrice dei vaccini utilizzati, facendo ipotizzare l'esistenza di un possibile conflitto di interessi.

L'evidenza più "robusta": lo studio di Khinchi

Si tratta di uno studio²⁷ che, dato il disegno con cui è stato condotto, avrebbe potuto offrire delle risposte convincenti alla domanda iniziale. Infatti l'assegnazione dei pazienti nei 3 bracci di trattamento (SLIT, SCIT e placebo) è stata effettuata con una tecnica valida, la minimizzazione (*vedi box*), adeguata per gli studi con scarsa numerosità campionaria; il mascheramento (*vedi box*) è stato eseguito con successo (la conferma è stata ottenuta con un questionario finale) mediante la tecnica del doppio dummy.

I risultati trovati sono stati favorevoli alla SLIT e alla SCIT, in rapporto al placebo, con nessuna differenza statisticamente significativa tra i 2 gruppi di trattamento attivi: gli Autori hanno trovato infatti, tra la stagione pre-trattamento e la prima stagione pollinica, nel gruppo SCIT e in misura minore nel gruppo SLIT (a differenza che in quello placebo), una diminuzione significativa dello score mediano settimanale dei sintomi di rinocongiuntivite e un incremento dello score mediano settimanale dei farmaci (dovuto a una stagione pollinica particolarmente intensa), statisticamente però inferiore rispetto al placebo, in entrambi i gruppi di trattamento attivo. Per quanto riguarda le reazioni avverse con la SCIT (n=21) si sono avuti cinque casi di reazione sistemiche di grado 3 e una di grado 4, di cui 2 trattate con adrenalina, mentre con la SLIT (n=18) solo prurito o lieve edema in bocca o in gola in 13 pazienti.

La validità interna di questo studio è peraltro molto discutibile, per i motivi che seguono.

1. La percentuale di pazienti che hanno abbandonato lo studio e sono stati esclusi dall'analisi finale (le perdite al follow-up) supera la classica soglia del 20% nel braccio SLIT e in quello placebo al termine della prima stagione di trattamento, salendo complessi-

vamente al 33% al termine della seconda stagione pollinica, che non è stata neppure considerata nei risultati. La soglia del 20% è puramente convenzionale, ma gode di un ampio consenso, perché gli esiti degli studi con una perdita di partecipanti superiore a questa percentuale difficilmente reggono alla prova dello "scenario peggiore", in cui si immagina che i pazienti persi abbiano avuto un destino opposto a quello indicato dai risultati dei soggetti realmente osservati; le cause del ritiro non sono state commentate dagli Autori, ma risulta dal lavoro che questo dipende in 4/23 pazienti del gruppo SLIT dalla scarsa compliance al trattamento (scarsa efficacia?).

2. Non sono state fornite informazioni utili per giudicare se siano stati applicati degli accorgimenti per preservare l'occultamento della lista di randomizzazione (il cosiddetto "allocation concealment", *vedi box*), senza il quale si possono introdurre dei bias (errori, distorsioni) consci o inconsci³³.

3. Ci saremmo aspettati un'analisi dei dati secondo il principio "intention to treat", e non con la più ottimistica per "protocollo", che esamina solo coloro che hanno completato la terapia.

4. Le differenze riscontrate al termine del primo anno di trattamento, rispetto al placebo, ci sembrano pur se significative, clinicamente modeste, specie per il gruppo SLIT (+ 0.36 punti su di una scala da 0 a 3), tanto da non venir nemmeno apprezzate dai pazienti (nessuna differenza statisticamente significativa per entrambi i gruppi rispetto al placebo nel punteggio della qualità della vita).

5. Abbiamo notato anche molte incongruenze, osservando i diagrammi riportati nella figura 2 dell'articolo originale: dall'esame dei grafici sembrerebbe che solo i pazienti in SCIT abbiano ridotto, pur con una stagione decisamente più pollinica, il ricorso ai farmaci, a differenza di quelli in SLIT; questi ultimi, pur dichiarando di avere meno sintomi di quelli che assumevano il placebo, durante la prima stagione di trattamento, hanno finito per consumare stranamente più farmaco. La media dello score dei sintomi è stata calcolata su 4 settimane per la prima stagione pollinica (3 rilevazioni con punteggio elevato e 1 basso), anziché su 3 settimane come per la stagione pretrattamento (3 rilevazioni, tutte con punteggio elevato), ottenendo in questo modo un abbassamento marcato dei valori medi, e così favorendo il trattamento meno efficace (SLIT).

6. Per le notevoli perdite al follow-up non è stato possibile soddisfare la numerosità campionaria a priori, calcolata senza specificare il minimo miglioramento che gli Autori avrebbero dovuto considerare essere clinicamente rilevante.

7. Nelle conclusioni si afferma che con la SCIT si sono avuti 5 effetti secondari gravi

ma, osservando il flusso dei partecipanti, in realtà solo 2 pazienti in questo gruppo (rispetto a 1 con la SLIT) si sono ritirati per "adverse events".

8. *Last but not least*, fra gli Autori dello studio vi sono due dipendenti della ditta produttrice dei vaccini, adombrando la possibile esistenza di un conflitto di interessi.

Ci sembra in definitiva, che Khinchi et al.²⁷ abbiano voluto forzatamente "torturare" i dati, fino a dimostrare l'ipotesi che desideravano provare a priori. Mills, in un articolo di alcuni anni fa pubblicato sul *New England Journal of Medicine*³⁴, metteva acutamente in guardia il lettore sulla possibilità che i risultati di uno studio scientifico possano essere presentati in modo non corretto, attraverso il "data torturing", paragonando scherzosamente questa operazione alle gesta del brigante attico Procuste, noto per la sua ferocia; egli possedeva due letti, uno corto e uno lungo, su cui faceva adagiare le proprie vittime: a quelle alte sul letto corto troncava i piedi, a quelle basse sul letto lungo stirava le membra. Finì ucciso da Teseo con la stessa tecnica.

CONCLUSIONI

L'immunoterapia specifica per via sublinguale rappresenta certamente, specie in età pediatrica, un approccio più comodo e sicuro rispetto alla tradizionale via iniettiva. Purtroppo a tutt'oggi l'evidenza di una efficacia equivalente SLIT/SCIT non può considerarsi dimostrata sia per la qualità metodologica scadente degli studi disponibili, che per gli scarsi benefici clinici ottenuti. La meta-analisi e le revisioni sistematiche della letteratura sulla SLIT depongono per una efficacia clinica modesta che nella rinite allergica del bambino non raggiunge la significatività statistica né sulla riduzione della sintomatologia né sul consumo di farmaci²⁰⁻²².

Nemmeno gli studi di confronto diretto SCIT/SLIT che abbiamo analizzato, per le argomentazioni descritte in dettaglio nel testo, permettono di sostenere una equivalenza tra i due trattamenti. Senza dimenticare, che si tratta di studi eseguiti soltanto su pazienti

Box - LE PAROLE CHIAVE DI UN RCT

Randomizzazione: è la tecnica di assegnazione "casuale" (equivalente al lancio della moneta) con la quale i pazienti che partecipano a uno studio vengono assegnati nei rispettivi gruppi di trattamento: questo processo consente di distribuire in modo casuale le caratteristiche che possono influenzare gli esiti (età, sesso, fattori prognostici come la gravità della malattia ecc.), così che qualsiasi differenza riscontrata nei risultati può essere spiegata soltanto dal diverso trattamento offerto³⁵.

Studio in aperto: i medici e i pazienti sono a conoscenza del gruppo di trattamento assegnato, situazione che può influenzare sensibilmente la valutazione degli esiti da parte degli investigatori e il modo in cui vengono riportati i sintomi da parte dei partecipanti; in questi casi è possibile una sovrastima dei risultati, favorevoli al gruppo attivo, rispetto a quello placebo anche del 17%³⁶.

Doppio dummy: è una tecnica particolarmente utile quando gli investigatori desiderano confrontare interventi che vengono somministrati per differenti vie (per esempio un farmaco in compresse e l'altro per via iniettiva) o che richiedono tecniche diverse; ciascun partecipante assume sia il principio attivo che il placebo: nello studio esaminato i pazienti di uno dei due gruppi ricevevano il principio attivo in gocce e il placebo con un'iniezione, mentre quelli dell'altro gruppo placebo in gocce e farmaco attivo con un'iniezione.

Intervalli di confidenza (IC): gli IC quantificano l'incertezza della misurazione. Di solito riportata come IC al 95%, rappresenta il range entro il quale possiamo essere sicuri al 95% che si trovi il vero valore dell'intera popolazione.

Minimizzazione: è la tecnica di attribuzione del trattamento mediante la quale per ciascun partecipante viene dapprima determinato quale terapia corrisponde al miglior bilanciamento fra i gruppi rispetto alle variabili di interesse, poi il paziente viene inserito nel gruppo che "minimizza" lo sbilanciamento trovato.

Mascheramento: si ottiene quando uno o più gruppi tra quelli appartenenti agli investigatori, pazienti, valutatori degli esiti o esperti in statistica sono all'oscuro del tipo di trattamento offerto. Il termine "doppio cieco" si riferisce di solito agli investigatori e ai pazienti, ma è ambiguo, così è sempre meglio definire chi è stato "mascherato".

Occultamento della lista randomizzazione (allocation concealment): è il metodo che preserva in uno studio il processo di randomizzazione da manipolazioni da parte di persone coinvolte nel reclutamento dei partecipanti. L'occultamento può essere ottenuto con una varietà di mezzi, compreso l'utilizzo di un ente centralizzato che gestisce la randomizzazione (per es. la farmacia), l'impiego di buste opache numerate o contenitori sigillati contenenti ulteriori dettagli.

Analisi "intention to treat": è l'analisi dei dati di tutti i partecipanti che sono stati originariamente arruolati nei rispettivi gruppi di trattamento, indipendentemente dall'aver o meno portato a termine lo studio o assunto la terapia.

adulti, mentre nel bambino la SLIT non ha evidenza di risultare efficace.

Rimane pertanto del tutto da definire l'entità del vantaggio clinico raggiungibile con la SLIT; in particolare, prima di prescriberla, dovremmo considerare attentamente il rapporto costi/benefici di questo trattamento. Non dovremmo limitarci a valutare il solo "p statistico", bensì il miglioramento atteso della qualità di vita del soggetto da "vaccinare", che oggi, in base a quanto riportato, è veramente poca cosa^{20,21}.

Infine per la SLIT, come, e molto di più, che per la SCIT, rimangono irrisolti e senza risposta i quesiti di fondo, quelli più rilevanti per il pediatra, quelli collegati alla prognosi a distanza delle malattie allergiche e dell'asma in particolare. In mancanza di queste risposte non è possibile condividere quelle indicazioni "preventive" della immunoterapia specifica che la via sublinguale, per la dimostrata innocuità anche in età prescolare¹⁹, ci potrebbe ancor più invogliare a considerare.

MESSAGGI CHIAVE

□ L'immunoterapia iniettiva (SCIT) rappresenta una metodica terapeutica efficace nelle malattie allergiche respiratorie e i benefici si mantengono anche dopo la sua sospensione, ma non vi è alcuna evidenza che modifichi la storia naturale nel lungo termine, dal bambino all'adulto.

□ Una corretta terapia farmacologica dell'asma o della rinite allergica, come consigliata dalle linee guida, "nasconde" eventuali vantaggi aggiuntivi dell'immunoterapia. La decisione di iniziare questo trattamento va pertanto accuratamente valutata caso per caso in base al rapporto costo/beneficio atteso.

□ Il ruolo dell'immunoterapia sublinguale (SLIT) è invece ancora controverso, in particolare non è stata chiarita l'entità della sua efficacia. Gli studi randomizzati che hanno confrontato la SLIT con la SCIT non forniscono al momento buone evidenze per preferire la prima metodica alla seconda, a causa della presenza di numerosi "bias" che ne compromettono la validità interna.

Conflitti di interesse dichiarati: nessuno

Nelle pagine elettroniche (www.medicoe-bambino.com) viene riportata, per approfondire l'argomento, una scheda di valutazione critica per ciascun articolo incluso in questa revisione.

Indirizzo per corrispondenza:

Daniele Radzik
e-mail: dradzik@iscali.it

Bibliografia

1. Abramson MJ, Puy RM, Weiner JM. Allergen Immunotherapy for asthma. Cochrane Database Syst Rev 2003(4):CD001186.
2. Till SJ, Francis JN, Nouri-Aria K, Durham SR. Mechanism of immunotherapy. J Allergy Clin Immunol 2004;113(6):1025-34.
3. Moller C, Dreborg S, Ferdousi HA, Halken S, Host A, Jacobsen L. Pollen immunotherapy reduces the development of asthma in children with seasonal rhinoconjunctivitis (the PAT Study). J Allergy Clin Immunol 2002; 109: 251-6.
4. Des-Roches A, Paradis L, Menardo JL, Bouges S, Daures JP, Bousquet J. Immunotherapy with a standardized *Dermaphagoides pteronyssinus* extract. Specific immunotherapy prevent the onset of new sensitizations in children. J Allergy Clin Immunol 1997;99:450-3.
5. Pajno GB, Barberio G, De Luca F, Morabito L, Parmiani S. Prevention of new sensitizations in asthmatic children monosensitized to house

Farmacoriflessioni

dust mite by specific immunotherapy. A six-year follow-up study. *Clin Exp Allergy* 2001; 31:1392-7.

6. Des-Roches A, Paradis L, Knani J, Hejjajou A, Dhivert H, Chanez P. Immunotherapy with a standardized *Dermatophagoides pteronyssinus* extract. Duration of the efficacy of immunotherapy after its cessation. *Allergy* 1996; 51:430-3.

7. Durham SR, Walker SM, Varga EM, Jacobson MR, O'Brien F, Noble W. Long term clinical efficacy of grass-pollen immunotherapy. *N Engl J Med* 1999;341:468-75.

8. Bousquet J, Lockey R, Malling H-J. WHO position paper. Allergen immunotherapy: therapeutic vaccines for allergic diseases. *Allergy* 1998;53(Suppl.44):1-42.

9. Bousquet J, van Cauwenberge P, Khaltaev N, Aria Workshop Group, World Health Organization. Allergic rhinitis and its impact on asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2001;108(Suppl.5):S147-S334.

10. Centro Studi Assobiomedica. Il vaccino antiallergico (l'immunoterapia allergene specifica). Secondo aggiornamento, numero 18; settembre 2004.

11. Limb SL, Brown KC, Wood RA, et al. Adult asthma severity in individuals with a history of childhood asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2005;115(1):61-6.

12. Calvo M, Marin F, Grob K, et al. Ten-year follow-up in pediatric patients with allergic bronchial asthma: evaluation of specific immunotherapy. *J Invest Allergol Clin Immunol* 1994;4(3):126-31.

13. Adkinson NF, Eggleston PA, Eney D, et al. A controlled trial of immunotherapy for asthma in allergic children. *N Engl J Med* 1997;336(5):324-31.

14. Pajno GB, Vita D, Parmiani S, Caminiti L, La Grutta S, Barberio G. Impact of sublingual immunotherapy on seasonal asthma and skin reactivity in children allergic to *Parietaria* pollen treated with inhaled fluticasone propionate. *Clin Exp Allergy* 2003;33(12):1641-7.

15. Hedlin G, Wille S, Browaldh L, et al. Immunotherapy in children with allergic asthma:

effect on bronchial hyperreactivity and pharmacotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 103(4):609-14.

16. Maestrelli P, Zanolla L, Pozzan M, Fabbri LM. Effect of specific immunotherapy added to pharmacologic treatment and allergen avoidance in asthmatic patients allergic to house dust mite. *J Allergy Clin Immunol* 2004;113(4):643-9.

17. Passalacqua G, Canonica GW. Sublingual or injection immunotherapy: the final answer? *Allergy* 2004;59:37-8.

18. WHO Position Paper. Allergen immunotherapy: therapeutic vaccines for allergic diseases. *Allergy* 1998;53(suppl):1-42.

19. Gidaro GB, Marcucci F, Sensi L, Incorvaia C, Frati F, Ciprandi G. The safety of sublingual-swallow immunotherapy: an analysis of published studies. *Clin Exp Allergy* 2005;35(5):565-71.

20. Miceli Sopo S, Macchiaolo M, Zorzi G, Tripodi S. Sublingual immunotherapy in asthma and rhinoconjunctivitis: systematic review of paediatric literature. *Arch Dis Child* 2004;89(7):620-4.

21. Wilson DR, Torres LI, Durnham SR. Sublingual immunotherapy for allergic rhinitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;(2):CD002893.

22. Reider N. Sublingual immunotherapy for allergic rhinoconjunctivitis: the seeming and the real. *Int Arch Allergy Immunol* 2005;137:181-6.

23. Frati F, Sensi L, Di Cara G, Incorvaia C, Marcucci F. Immunoterapia sublinguale: dal meccanismo d'azione alle evidenze cliniche. *Pneumologia Pediatrica* 2005;18:33-6.

24. Frati F, Sensi L, Di Cara G, Incorvaia C, Marcucci F. L'immunoterapia sublinguale: efficacia, sicurezza e meccanismo d'azione. *Area Pediatrica* 2005;9(6):8-12.

25. Moher D, Schulz KF, Altman DG. The CONSORT statement: revised recommendations for improving the quality of reports of parallel-group randomised trials. *Lancet* 2001; 357:1191-4.

26. Guyatt G, Rennis D (Eds). User's guide to

the medical literature. A manual for evidence-based medical practice. The Evidence-Based Medicine Working Group, JAMA and Archives Journal, American Medical Association, 2002.

27. Khinchi MS, Poulsen LK, Carat F, André C, Hansen AB, Malling HJ. Clinical efficacy of sublingual and subcutaneous birch pollen allergen-specific immunotherapy: a randomized, placebo-controlled, double-dummy study. *Allergy* 2004;59:45-53.

28. Mungan D, Misirligil Z, Gurbuz L. Comparison of the efficacy of subcutaneous and sublingual immunotherapy in mite sensitive patients with rhinitis and asthma: a placebo controlled study. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1999;82:485-90.

29. Quirino T, Iemoli E, Siciliani E, Parmiani S. Sublingual vs injective immunotherapy in grass pollen allergic patients: a double blind double dummy study. *Clin Exp Allergy* 1996; 26:1253-61.

30. Bernardis P, Agnoletto M, Puccinelli P, Parmiani S, Pozzan M. Injective vs sublingual immunotherapy in *Alternaria tenuis* allergic patients. *J Invest Allergol Clin Immunol* 1996; 6:55-62.

31. Ongari S, Domeneghetti P, Parmiani S. Comparison among drugs, injective IT and sublingual IT in grass allergic patients. *Allergy* 1995;50:358.

32. Piazza I, Bizzarro N. Humoral response to subcutaneous, oral and nasal immunotherapy for allergic rhinitis due to *Dermatophagoides pteronyssinus*. *Ann Allergy* 1993;71:461-9.

33. Altman DG, Schulz F. Concealing treatment allocation in randomised trials. *BMJ* 2001;323:446-7.

34. Mills JL. Data torturing. *N Engl J Med* 1993;329:1196-9.

35. Roberts C, Torgerson D. Randomisation methods in controlled trials. *BMJ* 1998;317:1301-10.

36. Schulz KF, Chalmers I, Hayes RJ. Empirical evidence of bias. Dimensions of methodological quality associated with estimates of treatment effects in controlled trials. *JAMA* 1995; 273:408-12.



ACP
UMBRIA

LE NUOVE GIORNATE PERUGINE DI PEDIATRIA

Perugia, 22-23 settembre 2006

Venerdì 22 settembre

- 15.00-16.00 **Highlights in Allergologia** (I. Berti)
con il caso dello specialista e discussione
- 16.00-16.20 **Il caso del dott. S. Bianchi**
commentato dall'esperto
- 16.20-16.40 **Il caso della dott.ssa L. Sebastiani**
commentato dall'esperto
- 16.40-17.15 **Farmaci ai raggi X: la pediatria vista attraverso i farmaci del dolore** (E. Barbi)
- 17.45-19.00 GRUPPI DI LAVORO
Con l'allergologo (I. Berti)
Con il dermatologo (M. Cutrone - F. Arcangeli)
Con l'epatologo (G. Maggiore)
Con un pediatra "speciale" (E. Barbi)
Con il podologo: chi era costui? (M. Maggiore)

Sabato 23 settembre

- 09.00-09.40 **La parola al super-esperto** (S. Guandalini)
Le ricadute pratiche della ricerca in gastroenterologia pediatrica

- 09.40-10.20 **Highlights in Reumatologia pediatrica** (L. Lepore)
con il caso dello specialista e discussione
- 10.20-10.40 **Il caso del dott. L. Basile** commentato dall'esperto
- 10.40-11.00 **Il caso del dott. R. Cavallo** commentato dall'esperto
- 11.20-11.50 **Ultime novità dalla Società Europea di Endocrinologia** (M. Maghnie)
- 11.50-13.00 GRUPPI DI LAVORO
Con il gastroenterologo (A. Ventura)
Con l'endocrinologo (M. Maghnie)
Con il cardiologo pediatrico (F. Picchio)
Con il chirurgo pediatrico (J. Schleef)
- 15.00-16.00 **Highlights in Chirurgia pediatrica** (J. Schleef)
(a cominciare dall'appendicite...)
- 16.00-16.20 **Il caso del dott. S. Castelli**
commentato dall'esperto
- 16.20-16.40 **Il caso della dott.ssa G. Festuccia**
commentato dall'esperto
- 17.15-18.45 **Una ora e mezza (o anche di più...) di novità e discussione con il prof. Panizon**
Come sempre finiamo alla grande

SEGRETERIA SCIENTIFICA: E. Barbi, S. Bianchi, F. Panizon,
F. Passalacqua, L. Sebastiani, G. Troianello, A. Ventura

SEGRETERIA ORGANIZZATIVA: Quickline sas

via S. Caterina da Siena 3 - 34122 TRIESTE
Tel. 040 773737-363586; Fax 040 7606590;
e-mail: congressi@quickline.it; http://www.quickline.it