

# Sono totalmente d'accordo. Sì, a me sembra proprio di sì

*a cura di Stefano Miceli Sopo*

Dipartimento di Scienze Pediatriche, Policlinico "Agostino Gemelli", Università Cattolica del Sacro Cuore  
stefano.micelisopo@poste.it

*Sul numero 1-2006 della RIAP è stata pubblicata, nella rubrica "Più in Dettaglio", la revisione della letteratura pediatrica ad opera di Daniele Radzik e Giuseppe Pingitore sulla efficacia della prevenzione ambientale nei confronti dell'acaro riguardo ai sintomi asmatici. Sempre nello stesso numero, avevo dedicato l'editoriale proprio al pregevole lavoro di Daniele e Giuseppe, sollevando qualche obiezione alle loro conclusioni e attendendo gli strali.*

*Strali veri e propri non ne sono stati lanciati, un breve dibattito sulla mailing list dell'ApPAL ([www.apalweb.it](http://www.apalweb.it)) si è invece svolto, civile e pacato. Alla fine ciascuno se ne è rimasto con le idee sue, o almeno così mi pare, e l'ultima e-mail in merito mi è parsa, a dir poco, folgorante, assurgendo per questo a titolo.*

*Troverete molte parole spese in dettagli, diciamo, "metodologici", tipo "Analisi dello scenario peggiore" e cose simili, potrebbero annoiarvi, saltateli se credete.*

*Ma commettereste un errore, non dovrete ignorare questi aspetti. Se, in scienza e coscienza, voi consigliate la prevenzione ambientale nei confronti dell'acaro lo dovrete fare avendo tenuto conto anche delle perdite al follow-up, della rilevanza clinica del risultato e non solo della significatività statistica (quest'ultimo requisito necessario ma non sufficiente), della bontà della randomizzazione, della efficacia del nascondimento, ecc.*

*Direi di più. Qualora, in alcune e rare occasioni, si sorvolasse su questi noiosi dettagli metodologici, dovrete pretendervi o, quanto meno, pretendere la garanzia che di essi si è tenuto conto nel proporvi qualcosa.*

Stefano Miceli Sopo

## **Marcello Bergamini, Ferrara**

Cari colleghi, sono ora reduce dalla lettura delle bellissime "Note a Margine" di Daniele Radzik e Giuseppe Pingitore sull'ultimo numero della RIAP, riguardanti la profilassi ambientale nei bambini allergici all'acaro della polvere. Li ringrazio infinitamente per l'ottimo e lungo lavoro svolto. Molti dubbi esprimono Daniele e Giuseppe nei loro "Commenti", alcuni ne riportano, mutuati da altri studiosi, lo stesso SMS esprime dubbi all'interno del suo Editoriale. Personalmente molti dubbi avevo e più ancora ne ho dopo la lettura dell'articolo. Ho cercato allora di immaginare me stesso, pediatra di famiglia, di fronte ad un caso clinico ambulatoriale di bambino con asma da acari, figlio di un'agiata coppia che vive in una decorosissima villetta a schiera (nessuna altra ipotetica fonte di inquinamento ambientale al di fuori della polvere), per il quale avessi deciso di ricontattare i genitori dopo due giorni dalla visita per fornir loro le mie raccomandazioni in merito all'adozione di misure profilattiche anti-acaro al fine di migliorare lo stato di salute del loro figliolo. Un *Critically Appraised Topic* (CAT) all'acqua di rose, insomma, per non annoiare troppo e approfittando bassamente del grosso lavoro analitico di ricerca già effettuato da Daniele e Giuseppe. Il mio Quesito

Clinico Strutturato: "In un bambino di 4 anni (o giù di lì) monosensibilizzato agli acari della polvere e affetto da sintomatologia asmatica (*Popolazione*), l'adozione di metodi sicuramente efficaci nel ridurre la concentrazione di acari della polvere nell'ambiente domestico (*Intervento*), rispetto a nessun intervento specifico (*Confronto*), è in grado di diminuire a medio-lungo termine il numero di giorni o notti con tosse o con asma / il numero di visite urgenti / il numero di ricoveri per crisi asmatiche / la quantità di farmaci della fase acuta (*Indicatori di esito primari*) ... o quantomeno di migliorare la sintomatologia clinica oggettiva / di migliorare parametri funzionali strumentali / di diminuire la quantità di farmaci di fondo (*Indicatori di esito secondari*)?". Così io ragionerei da pediatra di famiglia. Di quale lavoro andrei ansiosamente in cerca? Di uno Studio Clinico Randomizzato (SCR) eseguito su di una popolazione esclusivamente infantile, possibilmente rispettoso di tutti o quasi i buoni criteri metodologici con i quali un SCR dovrebbe essere costruito, nel quale lavoro un numero adeguatamente ampio di bambini asmatici monosensibilizzati all'acaro sia stato suddiviso in un gruppo sottoposto a profilassi ambientale ed in un gruppo non sottoposto a profilassi. In entrambi questi gruppi dovrebbe essermi stata

documentata la reale efficacia dell'intervento profilattico sulla riduzione degli acari nell'ambiente dove i bambini vivono (perché se non chi mi dice che le differenze eventualmente riscontrate nei risultati sarebbero da attribuire all'intervento preordinato e non a qualche altro fattore causale?). Infine, ma non da ultimo, quell'ipotetico lavoro dovrebbe prevedere, come già ho indicato nel quesito strutturato, degli indicatori d'esito il più possibile robusti. Quale lavoro, tra quelli selezionati e analizzati da Daniele e Giuseppe, potrei individuare e analizzare per capire se i suoi risultati sono validi e se sono o non sono applicabili alla mia popolazione? Dei 4 lavori in cui risulta chiaramente ottenuta la riduzione della concentrazione di acari post-intervento (Warner, Chen, Frederick, Halcken) solo nell'ultimo, quello di Halcken su JACI 2003, erano stati esplicitamente esclusi i bambini con altre sensibilizzazioni. Questo lavoro di Halcken, che gli Autori classificano di "buona qualità metodologica", sembra in realtà soffrire di una perdita al follow-up superiore al 20%, di una mancata analisi *Intention To Treat* (ITT) e di una cecità quantomeno dubbia. Il lavoro di Susanna Halcken è in effetti l'unico dal quale sia stato possibile ricavare una misura d'esito assoluta, cioè un *Number Needed to Treat* (NNT): sembra necessario sottoporre a profilassi 3 soli bambini per ottenere una riduzione del 50% della dose di steroidi somministrati per via inalatoria (CSI) utilizzati nel lungo periodo, cioè in un anno di follow-up, apparentemente un ottimo risultato, ma quei difetti intrinseci rilevati nel lavoro mi inducono a nutrire qualche dubbio sulla validità dei risultati stessi. In merito alla valutazione dell'evento in questione, se ricordate io avevo inserito tra i miei ipotetici indicatori di esito robusti la riduzione nell'uso dei *beta-2-short acting*, in primo luogo perché mi sembrava sinceramente più importante questo risultato che non la riduzione nell'uso dei CSI, in secondo luogo perché è con i broncodilatatori *short-acting* che ho maggiore dimestichezza in qualità di pediatra di base, non con gli steroidi per il trattamento di fondo, che per me sono sempre stati un problema. Di solito ho delle difficoltà a maneggiarli, tant'è vero che preferisco sia la collega allergologa a modificare questo tipo di terapia. Forse altri pediatri di famiglia sono più bravi di me a rendersi conto di quando è ora ed è giusto calare o aumentare le dosi degli steroidi. Alla fine di tutto, rimasto con poco più di un pugno di mosche in mano, probabilmente finirei per discutere con i genitori una scelta di carattere opzionale, dicendo loro che esistono sì alcune prove del fatto che la profilassi, peraltro piuttosto impegnativa da mantenere, è utile nel migliorare l'andamento futuro della malattia del loro bambino, ma dicendo anche che queste prove sono al momento piuttosto deboli. Magari tenterei un approccio di tipo educativo più ampio, sulla scorta dei due più recenti lavori (Morgan, Krieger) molto opportunamente individuati e commentati dagli Auto-

ri. Vorrei alla fine chiedere a Daniele e Giuseppe di quanto superiore al 20% era la perdita al follow-up nel lavoro di Halcken e se per caso, con i dati del lavoro alla mano, sarebbero riusciti a farla loro l'analisi ITT.

### **Giuseppe Pingitore, Roma**

Grazie Marcello, cerco di rispondere, per quello che so, ai tuoi quesiti riguardo al lavoro della Halcken. La perdita al follow-up fu del 21,6%. Per l'esito "riduzione del consumo di CSI" il NNT è pari a 2,3: infatti nel gruppo attivo la riduzione dei CSI fu ottenuta in  $19/26 = 73\%$ , mentre nel gruppo di controllo in  $6/21 = 29\%$ . Ne deriva che la Riduzione Assoluta del Rischio (RAR) è pari a  $44\%$  ( $73\% - 29\%$ ) e quindi il NNT è pari come detto a 2,3 ( $100/44$ ). E rimane tale anche effettuando l'analisi ITT (riduzione dei CSI nel gruppo attivo in  $19/30 = 63\%$ , nel gruppo di controllo in  $6/30 = 20\%$ ). Condivido in pieno tutte le tue perplessità, soprattutto l'osservazione nel considerare più un esito robusto il consumo di beta-2 a breve durata d'azione che non quello di CSI. Nel lavoro è stato valutato anche il consumo di beta-2 a breve durata d'azione senza il riscontro, stranamente, di una sua riduzione: il numero di dosi consumate in un periodo di 2 settimane passa da 13 (gruppo attivo) e 16 (gruppo di controllo) al tempo zero a 5 (gruppo attivo) e 9 (gruppo di controllo) alla fine dello studio, ma la differenza non è significativa, e quindi ...

### **Daniele Radzik, Castelfranco Veneto**

Caro Marcello, ti ringrazio per le tue riflessioni che condivido al 100%. Innanzitutto vorrei sottolineare che quello che abbiamo scritto io e Giuseppe sulla prevenzione ambientale volevano essere, come riportato nel titolo, solo delle note a margine (anche se basate sull'evidenza) di una discussione, senza pretesa di dare delle risposte definitive. Stefano nel suo Editoriale prende una posizione un po' negativa sull'efficacia della profilassi, ma a me piace (come da te consigliato) in queste situazioni con risultati contrastanti (alcuni studi con un disegno più "robusto" dimostrano, pur con svariati limiti, una certa efficacia clinica) presentare l'evidenza ai genitori e inserire la loro preferenza nel giudizio finale (adottare o meno le norme preventive). Un unico dubbio: siamo proprio sicuri che per decidere sull'efficacia di questo intervento (come di altri) abbiamo bisogno soltanto di SCR con i criteri di inclusione "stretti" che hai elencato (bambino monosensibile agli Acari, singolo intervento, ecc.) o possiamo accettare anche SCR più "pragmatici", che però riflettono la realtà clinica di ogni giorno? Come, per esempio, il reclutare pazienti anche con altre sensibilità allergiche, che non sono aderenti al trattamento assegnato al 100% e che magari non portano tutti a termine lo studio superando la faticosa soglia dell'80%. Naturalmente gli investigatori dovrebbero tenere in considerazione tutto questo, fare degli aggiustamenti e analizzare i soggetti secondo ITT, ecc.



Castelfranco Veneto - Daniele Radzik

### Stefano Miceli Sopo, Roma

Caro Giuseppe, ti confesso che mi ha incuriosito la tua affermazione riguardo alla mancata modifica del NNT anche dopo l'Analisi *Intention to Treat* (Analisi ITT) del lavoro della Halken. Ai più parrà una sciocca pignoleria ciò che vado a dire, ma non mi invento niente. In realtà queste sono cose pratiche, molto concrete e tutti dovremmo pretendere che, ogni volta che si propone qualcosa che possa incidere sulle nostre decisioni mediche, ci si dica come è stata ottenuta quella cosa, se i metodi dello studio insomma sono validi e corretti. I pazienti persi al follow-up sono pazienti di cui gli Autori non conoscono l'esito finale o, quantomeno, non ce lo raccontano. Diverso è per i pazienti non sufficientemente aderenti al trattamento assegnato ("scarsa compliance"): l'esito finale di questi è noto agli Autori che, tuttavia e spesso, li escludono dall'analisi finale dei dati preferendo l'analisi per protocollo (che è meno aderente alla vita reale dell'analisi ITT, di minor buon senso diciamo) che, con poche eccezioni, è solitamente più favorevole al trattamento attivo. L'Analisi ITT è adatta per tener conto di questi pazienti, i "poco aderenti", il cui esito finale è noto, possono essere definiti successi o insuccessi. Se il lettore non ne conosce l'esito finale (perché gli Autori si son dimenticati di dirglielo) è "obbligato" a trattare i "poco aderenti" esclusi dall'analisi finale dei dati come dei "persi al follow-up". Alla fin fine, per i pazienti esclusi dall'analisi finale dei dati, di cui non si conosce comunque l'esito finale, il Buon Senso, la Prudenza, l'EBM insomma, consiglia di applicare l'Analisi dello Scenario Peggioro. Perché, caro Giuseppe, si parte dal presupposto che uno studio sperimentale sperimenti appunto; voglia, cioè, propormi una cosa nuova di cui non si conosca a sufficienza l'efficacia, l'accuratezza, ecc. Se la conoscenza in merito fosse consolidata o adeguatamente desumibile da altre conoscenze, per esempio, di fisiopatologia, non ci sarebbe necessità di uno studio sperimen-

tale. E allora, se lo studio mi porta una conoscenza nuova, che mi indica nuove possibilità terapeutiche ad esempio, che può modificare una mia abitudine pregressa ... allora io devo essere ragionevolmente certo che la conoscenza nuova risponda il più possibile al vero, che il risultato offertomi non sia viziato da errori gravi, che io non venga inconsapevolmente ingannato. La mancata inclusione nell'analisi finale dei dati di una consistente percentuale di individui sottoposti a randomizzazione è, come ben sai, considerato un errore grave che rende i risultati poco aderenti alla realtà, al mondo in cui viviamo, poco aderenti ai più elementari dettami del Buon Senso. Il Buon Senso ci consiglia di esser prudenti, e prudenza, in questi casi, significa Analisi dello Scenario Peggioro: si ipotizza cioè che i pazienti esclusi e appartenenti al gruppo che ha ottenuto il risultato migliore siano andati tutti male e che i pazienti esclusi e appartenenti al gruppo che ha ottenuto il risultato peggiore siano andati tutti bene. Questa sarebbe l'ipotesi "peggiore" dal punto di vista dei risultati esposti nell'articolo. È un'ipotesi estrema? È improbabile che le cose vadano così nella realtà? È improbabile ma non impossibile, e nell'assumere un risultato nuovo, che potrebbe modificare i miei comportamenti, è bene considerare anche le eventualità meno probabili, essere prudenti, farsi guidare dal Buon Senso. Nel caso dello studio della Halken, tu ci dici che il NNT non cambierebbe con l'Analisi ITT. Io, il mettere tutti gli esclusi al denominatore considerandoli tutti insuccessi, non la definisco Analisi ITT, a me non pare abbia una sua intrinseca ragionevolezza. L'Analisi dello Scenario Peggioro è ispirata alla prudenza nell'accogliere un nuovo risultato, ti dice che, se anche in questo scenario estremo i risultati saranno significativamente a favore del trattamento andato meglio, allora puoi avere fiducia in essi. Con altre scelte, più "morbide", non saremo mai sicuri abbastanza, non agiremmo ispirati dalla prudenza, non agiremmo ispirati dal Buon Senso. Che poi, come ci si potrebbe regolare nell'assegnare altro che il 100% degli esclusi da una parte o dall'altra? Come faremmo a dire il 50% da una parte e il 50% da un'altra? Questa è una delle mille possibili ipotesi, dovremmo farle tutte e 1.000 e poi scegliere non si sa in base a cosa.

Ecco come cambierebbe il risultato della Halken con l'Analisi dello Scenario Peggioro, dove al numeratore stanno i successi (per l'esito chiamato in causa):

- gruppo attivo: 19/30 (63%);
- gruppo placebo: 15/30 (50%).

La Riduzione Assoluta del Rischio (RAR) è pari, quindi, a 13% e il NNT ( $100/RAR = 100/13$ ) è pari a 7,7, ben lontano da 2,3, e, soprattutto la differenza è ampiamente non significativa (il p è pari a 0,434). Quin-

di, la direzione dei risultati è cambiata, altroché, da statisticamente significativa a non statisticamente significativa, un bel cambio direi.

Dimmi, caro Giuseppe, Halken et al. dicono qualcosa di questa elevata percentuale di esclusi dall'analisi finale dei dati nella interpretazione dei loro risultati? Danno al lettore motivo per accettarli nonostante ciò?

### **Giuseppe Pingitore**

No, per la verità gli Autori non giustificano completamente il motivo della mancata analisi degli esclusi: tuttavia osservano che i *drop-out* sono stati pochi e, soprattutto, nel gruppo di controllo, proprio perché questi ultimi, non avendo i coprimaterassi, andavano più facilmente incontro a sintomi e abbandonavano lo studio (rafforzando, a loro dire, la bontà dell'intervento attivo). Questo dice Susanna Halken e questo ti riferisco.

### **Giovanni Battista Pajno, Messina**

Carissimi: ITT, RAR, NNT, Analisi dello Scenario Peggioro, Analisi di Efficacia. Tutto giusto, e capisco che ciò che è un po' complesso non si può semplificare. Ma dobbiamo cercare di semplificare. La prevenzione secondaria e l'intervento terapeutico precoce con la profilassi ambientale rappresentano tuttora una questione controversa; studi che ne confermano gli effetti terapeutici, o che al contrario non confermano questi effetti, appaiono di continuo in letteratura. Un certo numero di RCTs hanno evidenziato che la profilassi ambientale è efficace per il trattamento della dermatite atopica in pazienti allergici agli acari della polvere. La profilassi ambientale dovrebbe rimanere una parte essenziale per il trattamento delle malattie allergiche, anche se il beneficio di ogni singolo intervento domestico dovrebbe essere sempre verificato. Pagina 10 della review di Arshad SH. *Primary Prevention of Asthma and Allergy*. *J Allergy Clin Immunol* 2005;116:3-14. Molto interessante la Bibliografia della review a supporto delle considerazioni di Arshad.

### **Claudia Alessandri, Roma**

A Radzik, Pingitore, SMS che si sono occupati dell'argomento: secondo voi l'affermazione che non esistono evidenze che la profilassi ambientale porti benefici nei bambini asmatici allergici agli acari giustifica l'inutilità di prescrivere tale prevenzione a tutti i bambini allergici agli acari? Cioè: le coperture antiacaro sono inefficaci in tutte le patologie allergiche o solo nell'asma?

### **Giorgio Longo, Trieste**

In attesa che la "Cochrane", o chi per lei, dimostri che

funziona, io le coperture antiacaro continuo, con soddisfazione di tutti, a consigliarle ("obbligarle").

### **Giuseppe Pingitore**

Riguardo al beneficio clinico derivante dall'uso dei coprimaterassi, in soggetti sensibilizzati agli acari, nella dermatite atopica esistono dati molto favorevoli (Ricci, 2000), ma anche altri con esito dubbio (Oosting, 2002). Sull'efficacia clinica nella rinite allergica c'è una revisione sistematica di Sheikh del 2003 che conclude proprio come per l'asma (pochi studi, di bassa qualità metodologica, spesso riduzione degli acari nell'ambiente ma pochi o contrastanti vantaggi clinici). Personalmente, per quello che può valere, la penso come Giorgio Longo: sono convinto che la prevenzione sia efficace ma che, per motivi metodologici legati al disegno degli studi e ai controlli della corretta aderenza al protocollo durante il loro svolgimento, non sia stato ancora possibile dimostrarla con i numeri.

### **Claudia Alessandri**

È confortante pensarla nello stesso modo. Se il "papà dell'acaro" (Platts Mills) ha ragione dicendo che la sensibilizzazione aumenta proporzionalmente all'esposizione, perché non dovrebbero funzionare? Non parlo di asma, ché la questione sarebbe lunga e complessa, ma parlo della banale rinocongiuntivite allergica e allora forse ... ma sì lo scrivo: oltre alla statistica e al pragmatismo dovremmo sempre tenere presente la fisiopatologia. Le fodere antiacaro non sono tutte uguali, sarebbe interessante sapere quali effettivamente siano le migliori e quali resistano maggiormente ai lavaggi e nel tempo e soprattutto se realmente gli allergeni non le oltrepassano. Personalmente troverei questi dati più interessanti rispetto agli studi che si affannano a dimostrare che funzionano o no specie poi se gli stessi studi, a causa della complessità delle variabili e della mole dei dati da esaminare, non giungono a dati soddisfacenti.

### **Giovanni Cosimo Indirli, Copertino (Lecce)**

Cari Amici, in questo lavoro<sup>1</sup> l'esposizione ad alte concentrazioni di allergeni viene individuata come fattore di rischio per ricovero per asma acuto. Non vi sembra una buona ragione per continuare a prescrivere la profilassi ambientale per gli acari ivi compresa la fodera?

### **Giuseppe Pingitore**

Sono totalmente d'accordo. Sì, a me sembra proprio di sì.

<sup>1</sup> Murray CS, Poletti G, Kebabdz T, Morris J, Woodcock A, Johnston L, Custovic A. *Study of modifiable risk factors for asthma exacerbations: virus infection and allergen exposure increase the risk of asthma hospital admissions in children*. *Thorax* 2006;61:376-821.