

G T Lewith, A D Watkins, M E Hyland, S Shaw, J A Broomfield, G Dolan, S T Holgate

USE OF ULTRAMOLECULAR POTENCIES OF ALLERGEN TO TREAT ASTHMATIC PEOPLE ALLERGIC TO HOUSE DUST MITE: DOUBLE BLIND RANDOMISED CONTROLLED CLINICAL TRIAL.

BMJ, 324, 2002, pg. 520-8

UNA DOCCIA FREDDA? PER I CREDENTI FORSE!

Gli autori intendono valutare l'efficacia della micro-immunoterapia dinamizzata sulla funzionalità polmonare e sui sintomi degli asmatici con allergia agli acari delle polveri di casa. Lo studio è multicentrico ed ha come punti di riferimento gli studi professionali di 38 medici di base del servizio sanitario inglese.

Vengono studiati 2 insiemi di variabili:

- a. **variabili rilevate in ambiente clinico: FEV₁, tono dell'umore, qualità della vita specifica per l'asma.**
- b. **variabili auto-rilevate a domicilio e annotate mattina e sera sul diario,: picco di flusso espiratorio, VAS sulla gravità dei sintomi di asma, tono dell'umore, qualità della vita. I pazienti registrano i sintomi di notte, per prima cosa al mattino appena svegli e durante il giorno.**

Lo studio si svolge da Settembre ad Aprile; dopo un periodo di accertamento che dura 4 settimane, quindi i pazienti vengono assegnati a sorte al trattamento che viene somministrato in tre assunzioni frazionate nell'arco di una giornata. Il verum è costituito da una dose di globuli di acaro delle polveri in deconcentrazione 10⁻⁶⁰. Verum e placebo vengono preparati nella sede di Lione da una nota industria farmaceutica. Durante tutta la durata dell'esperimento i pazienti continuano ad assumere i medicinali abituali tranne i corticosteroidi che costituiscono un motivo ostativo all'ingresso o alla prosecuzione del trial.

I pazienti vengono seguiti per 16 settimane:

- a. **in ambiente clinico al momento della randomizzazione e all'inizio della 6^a, 12^a e 16^a settimana.**
- b. **A domicilio i pazienti compilano il diario giornaliero durante la 1^a e la 3^a settimana del periodo di prova, poi lo compilano 8 volte, a settimane alterne a partire dalla prima settimana dopo la randomizzazione.**

Vengono reclutati i soggetti che presentano al prick test un ponfo superiore di almeno 3 mm al ponfo di prova e che fosse maggiore di ciascuno di quelli prodotti dagli altri 8 allergeni inalatorii che vengono testati anch'essi. La diagnosi di asma viene effettuata su parametri oggettivi rilevati sia in ambiente clinico che a domicilio, sulla presenza di un congruo numero di sintomi presenti nel diario di malattia e sul ricorso all'uso di salbutamolo in almeno 7 giorni sui 14 di registrazione effettuati durante il periodo di prova. Vi sono poi altri criteri di ammissione e di esclusione altrettanto stringenti che riducono a 270 i partecipanti al trial sui 1000 convocati.

Di questi se ne perde per strada il 25%: si tratta di persone che debbono introdurre in terapia i corticosteroidi (il salbutamolo è invece ammesso) o che son maggiormente disturbati dall'asma o che hanno punteggi molto sfavorevoli al VAS o che, alle determinazioni di partenza, ottengono pessimi risultati durante la determinazione del

PEF del mattino. I partecipanti che completano gli esami in ambiente clinico sono 202, quelli che completano i diari sono 186.

I risultati, così come vengono illustrati nell'articolo, sono i seguenti:

1. si constata un aumento significativo, rispetto alla base, di FEV₁ in entrambi i gruppi, ma non viene constatata alcuna differenza significativa tra i 2 trattamenti.
2. Con la scala dei sintomi di asma si osserva una diminuzione del punteggio, rispetto ai valori di base, in entrambi i gruppi: anche qui non vi sono differenze significative tra trattamenti.
3. Lo stesso tipo di risultati (in direzione del miglioramento) si estende anche alle altre variabili rilevate a domicilio ma non è stato possibile dimostrare differenze statisticamente significative tra i 2 trattamenti circa la qualità della vita, l'analogo visivo, il picco di flusso e l'uso di bronco-dilatatori, nonostante che nel gruppo trattato col verum se ne faccia un minor uso nelle ultime 4 settimane.
4. Alla 3^a settimana di trattamento si osserva nel gruppo trattato con la micro-immunoterapia dinamizzata un peggioramento significativo, dei dati del VAS e del tono dell'umore, rispetto ai controlli, ma la differenza si annulla poi lungo l'arco delle 16 settimane d'osservazione.
5. L'andamento nel tempo dei parametri nel gruppo trattato con la microimmunoterapia è caratterizzato da un andamento oscillante tra peggioramento e miglioramento. Questo andamento non è coerente né con la teoria dell'omeopatia né con i dati degli esperimenti precedenti, nei quali in genere dopo un peggioramento iniziale si assisteva ad progressivo miglioramento.
6. I miglioramenti osservati nel corso dell'esperimento non sono statisticamente correlati con la fiducia nella terapia non convenzionale.

Gli autori concludono per una non efficacia della micro-immunoterapia nel trattamento dell'asma nei soggetti con allergia agli acari, il BMJ in copertina va ben al di là con questa asserzione: "Omeopatia per l'allergia da acari? No [grazie] è una perdita di tempo".

Commenti:

La smania d'intrupparsi tra i portogalli della medicina ufficiale dopo la comparsa di alcune segnalazioni favorevoli sulle riviste della medicina corrente non deve farci dimenticare che, accettando le regole di questa, si andrà incontro, man mano che le verifiche aumenteranno, ad alcuni risultati sperimentali atti a disattendere le nostre aspettative. Si presume, comunque, che questo tipo di delusione non toccherà più di tanto gli aderenti alla nostra Società che tra i suoi scopi statutari ha proprio quello di considerare la medicina una e quindi presumibilmente soggetta alle stesse formalità ed etichetta. Pertanto si dovranno esaminare a fondo anche i risultati meno favorevoli per apprendere dall'esperienza.

C'è qualcosa di poco chiaro in questa pubblicazione: si ha l'impressione che gli autori si siano lasciati una specie di via di fuga nella non distinguibilità del verum dal placebo.

Gli indizi:

1. frugando nei polverosi archivi della memoria, mi sembra faticosamente di ricordare, che gli esperimenti a misure ripetute siano, per loro natura, poco efficienti nel mettere in luce gli effetti principali, in questo caso la differenza tra i due trattamenti farmacologici, sono invece assai più efficienti nel mostrare le interazioni.
2. Nella pubblicazione vengono citate due interazioni di terz'ordine significative: Trattamenti X Tono dell'umore X Periodi di rilevamento ($P = 0.035$) e Trattamenti per X VAS X Periodi di rilevamento ($P = 0.017$) come si può bene evincere dalla figura n.2 se si osservano i periodi di rilevamento 3, 5, 11 e 13 per quel che riguarda il tono dell'umore e i periodi 3 e 5 per quel che riguarda il VAS. In entrambi i casi il

verum si comporta peggio del placebo. Una terza interazione Trattamenti X Picco di flusso espiratorio rilevato al mattino X Periodi di rilevamento è accreditata da una $P = 0.025$ ma il fenomeno graficamente è meno chiaro.

3. Se i grafici debbono dare una percezione visiva dei fenomeni non sfuggirà che, al rilevamento della 16^a settimana, FEV_1 , che oltretutto viene considerato una delle variabili principali dell'indagine, è nettamente inferiore al placebo nel gruppo trattato col verum.
4. Sempre dai grafici si evince che i soggetti trattati col verum usano più bronco-dilatatori di quelli trattati col placebo invece nei risultati si dice che ne fa un minor uso nel gruppo trattato col verum durante le ultime quattro settimane, anche se la differenza tra gruppi non è statisticamente significativa.
5. Quando vengono esposti i dati numerici gli autori fanno un'affermazione contraddittoria a proposito di FEV_1 : dapprima asseriscono che non c'è alcuna differenza significativa tra trattamenti per quel riguarda le due variabili principali, e una delle due è FEV_1 , poi subito dopo dicono che i miglioramenti rispetto alla base di FEV_1 sono in media 0.414 l/sec per il placebo, 0.136 l/sec per il verum e che l'intervallo di confidenza (0.95) della differenza è compreso tra 0.136 e 0.693. In questo caso l'I.C. non comprendendo lo 0 indica una differenza significativa tra i due trattamenti e a sfavore del verum. Questa osservazione è formulata in una lettera del dr. Adam Jacobs che si chiede se quanto esposto non possa essere stato un refuso; è stata pubblicata su BMJ nella stessa data dell'articolo principale e a tutt'oggi resta ancora senza risposta nonostante che ormai siano usciti diversi numeri della rivista in questione.

Tra le lettere all'editore comparse sullo stesso numero del BMJ è particolarmente significativa quella di D. Reilly, dell'Ospedale omeopatico di Glasgow, autore e coautore di due studi che sono stati recensiti su queste pagine fa diverse considerazioni di metodo su questa ricerca in una lettera al *BMJ*, tutte di notevole finezza e precisione, mettendone in luce le differenze essenziali rispetto alle sue ricerche. È particolarmente importante: l'osservazione seguente: negli esperimenti di Lewith le 4 settimane di assestamento non prevedono l'impiego del placebo, nei lavori di Reilly sì: in tal modo è possibile utilizzare dei valori di base che permettono di sottrarre gli effetti del placebo dalle determinazioni successive aumentando così la sensibilità dell'esperimento. In quanto autore degli studi precedenti Reilly era stato consultato durante la stesura del disegno sperimentale dal gruppo di Lewith ma le sue osservazioni non erano state seguite. Val la pena di leggere il suo intervento specie da parte di chi s'interessa o progetta ricerche.

Tuttavia Reilly esordisce affermando che l'effectivness ovvero l'utilità nel mondo reale di questo tipo di intervento terapeutico era chiaramente dimostrata in questa pubblicazione, e quindi sbagliavano Lewith e i suoi collaboratori nell'affermare il contrario nelle conclusioni che appaiono in calce all'abstract.

L'affermazione di Reilly va presa con le molle, vediamo perchè cercando di spiegare le differenze tra due termini specifici del glossario epidemiologico e che in realtà sono sinonimi nell'uso corrente della lingua inglese.

- a. **Effectivness**: misura il beneficio che deriva da un intervento su di un problema specifico di salute attuato nelle circostanze correnti e nei luoghi abituali in cui si effettuano le prestazioni cliniche. La valutazione dell'intervento tien conto sia dell'efficacy (vedi oltre) dell'intervento stesso sia dell'accoglienza favorevole (acceptance) dei soggetti a cui viene offerto. È una misura che ben si adatta a valutare le procedure impiegate nel compiere gli interventi sulla salute, comprese le modalità della somministrazione dei farmaci, e deve rispondere alla domanda: *“Questa prassi fa più bene che male alle persone a cui è offerta?”*

- b. **Efficacy**: misura il beneficio che deriva da un intervento su di un problema specifico di salute effettuato nelle condizioni ideali in cui si svolge la ricerca scientifica. Il giudizio di efficacia è pertinente allo sviluppo di nuove tecnologie come la creazione di nuovi farmaci. Deve rispondere alla domanda *“Questa prassi fa più bene che male alle persone che si attengono con zelo alle prescrizioni?”*.

Con lo scendere sul territorio ovvero con l'utilizzo degli studi professionali dei 39 medici di base gli autori danno l'impressione di volersi avvicinare alla pratica omeopatica così come viene comunemente esercitata, ma non vi sono, a mio parere, prove stringenti di effectiveness:

1. La micro immunoterapia dinamizzata, è uno strumento secondario nella terapia omeopatica così come viene svolta in realtà sul campo dagli omeopati che nello stabilire una cura non si basano tanto sulla maggior positività ad un prick test su nove quanto su di una valutazione globale del paziente nei suoi tre aspetti: corpo, anima e spirito. La positività al prick test, il FEV₁ il PEF riguardano solo una delle 3 componenti (il corpo) dell'intera persona che viene aiutata a incrementare la capacità naturale di guarigione insita in ciascun individuo e che dipende, almeno per 2/3, dalle altre due.
2. Se l'effectiveness deve tener conto dell'efficacy quest'ultima non è stata provata in quanto il beneficio sulle manifestazioni asmatiche dei soggetti “principalmente allergici al prick test all'acaro delle polveri di casa” non è stato globalmente diverso di quello del placebo ovvero entrambi i trattamenti possono essere considerati dei placebo. La valutazione di efficacy, che è stata condotta a ridosso dell'affectivness, non poteva però essere elusa per la ragione esposta al punto 1): il micro-immunoterapico tutto sommato è un vaccino ed appartiene alla medicina convenzionale mancando una patogenesi sperimentale, viene preparato con la tecnologia delle alte deconcentrazioni, mutuata dalla farmaco-prassia omeopatica, e diventa in tal modo un farmaco nuovo a tutti gli effetti e come tale dev'essere valutato con i metodi convenzionali che implicano anche il confronto col placebo.
3. A testimoniare una di qualche attività farmacologica diversa dal placebo restano al verum l'andamento oscillante nel tempo di diverse variabili e il peggioramento delle variabili soggettive: tono dell'umore e punteggi del VAS, forse anche della variabile oggettiva FEV₁ per cui non è così facile affermare che la micro-immunoterapia, nel modo e nelle condizioni in cui è stata impiegata, possa far più bene che male rispetto ad un placebo sotto la protezione del quale tutto sembra filare liscio. Non credo poi, da ignorante qual sono, che un deteriorarsi del tono dell'umore possa essere un gran indice di una buona qualità della vita se questa viene valutata col buon senso e non solo con l'”astma bother score”.

Da qui a trarre le conclusioni che l'omeopatia è una perdita di tempo per la cura dell'asma come amplificato dalla stampa, o per l'allergia agli acari come sulla copertina del BMJ, ce ne corre: in realtà fatti salvi dei rigidi criteri d'inclusione o di esclusione, e stabiliti dei limiti temporali per la sperimentazione, in una nuova inchiesta si potrebbe mettere alla prova il trattamento omeopatico individuale, somministrato da omeopati esperti, versus placebo con una valutazione dei risultati ottenuti da far espletare in una sede e da persone diverse da quello in cui la cura viene somministrata (quasi una separazione delle carriere). Su questa linea sono concordi gli omeopati più ragionevoli che hanno mandato i commenti scritti a quest'articolo.

Carlo Poggiali