

L'ASMA MIGLIORA CON UNA TERAPIA ANTIREFLUSSO?

ALESSANDRO BATTAGLIA
Medico di Medicina Generale, SIMG,
Master Universitario in Revisioni Sistematiche
della Letteratura Scientifica

SCENARIO

Un paziente asmatico si presenta con una ricetta di uno specialista pneumologo, in cui si consiglia una terapia a dosi standard di inibitori di pompa a tempo indefinito. Il collega ha infatti escluso una patogenesi immunoallergica e ha attribuito l'asma ad una complicanza di malattia da reflusso gastroesofageo. Tale patologia ti è nota: il paziente è stato trattato due anni fa e per la durata di due mesi con inibitori di pompa per esofagite da reflusso di primo grado, senza alcuna recidiva clinica dopo tale trattamento e dopo instaurazione di norme antireflusso *long-term*. Data l'importanza del consiglio terapeutico fornito al paziente, prima di sottoporlo ad una terapia *long-term* ti riproponi di eseguire una ricerca bibliografica e lo inviti a ripresentarsi tra una settimana.

PERCHÉ QUESTA DECISIONE?

Ti ricordi di aver letto su *Clinical Evidence* (edizione italiana 2001) che allo stato delle conoscenze (anno 2001) non esistevano prove che una terapia medica del reflusso gastroesofageo inducesse miglioramenti consistenti rispetto al placebo dei sintomi dell'asma, della funzione polmonare né del ricorso a farmaci antiasmatici. Tali osservazioni si basavano sui risultati di una metanalisi *Cochrane* del 2000, che valutava 9 studi randomizzati e controllati sugli effetti di terapie mediche antireflusso su vari *outcome* correlati alla malattia.

La tua ricerca bibliografica

Una ricerca bibliografica su database elettronici consiste nel ricercare citazioni bibliografiche (*record*) che possano aiutare a reperire l'articolo di interesse. Esiste una gerarchia di qualità per le evidenze scientifiche correlate agli studi di efficacia di un intervento sanitario: al primo posto stanno le revisioni sistematiche di RCT; al secondo posto gli studi randomizzati e controllati (RCT); al terzo posto gli studi diversi dai RCT.

Le caratteristiche di una revisione sistematica (*Systematic Reviews*) di buona qualità sono illustrate nel Box 1.

LA QUERY

Il primo passo di una ricerca bibliografica è costituito dalla *formulazione di una query*, ossia del quesito clinico che ci si propone di risolvere. Una formulazione corretta nel tuo caso può essere questa: “*i pazienti affetti da malattia da reflusso gastroesofageo complicato da asma bronchiale (partecipanti) trovano vantaggio in termini di miglioramento dei sintomi e di funzione respiratoria (out-*

come) se sottoposti a lungo termine a terapia non invasiva anti-reflusso (intervento)?”.

PRECISIONE E SENSIBILITÀ

Il tuo interesse specifico è eseguire una *ricerca bibliografica precisa* (la precisione è definita dal rapporto articoli utili trovati/articoli trovati) e pertanto ti conviene ricercare ‘per argomenti’. I database elettronici (come *Cochrane Library* e *Medline*) contengono infatti un dizionario di ‘parole chiave’ (i cosiddetti *termini MeSH*) che esprimono concetti clinici e che sono utilizzati per ‘indicizzare’ le citazioni contenute nel database, consentendo così il loro recupero. Un modo per impostare una *ricerca bibliografica sensibile* è invece ricercare ‘per vocaboli’, come ad esempio cercare la parola ‘asthma’ o ‘GORD’ nel titolo e nell’abstract dei *record*: questo permette di reperire un numero maggiore di citazioni ma è gravato da un importante ‘rumore di fondo’ rappresentato dal reperimento di molti record che parlano di asma e/o di GORD ma che non affrontano il quesito clinico oggetto della tua ricerca. In altri termini la ricerca per vocaboli (*free-text*) consente di trovare tutte le citazioni che contengono quelle parole, ma quelle parole possono essere inserite in qualsiasi contesto, senza rappresentare necessariamente l’argomento specifico della citazione. In genere il clinico è interessato a ricerche precise, mentre il metanalista a ricerche sensibili (sensibilità = rapporto articoli utili trovati/articoli utili trovabili).

Impostando la ricerca in MSH trovi nel vocabolario dei termini *MeSH* della *Cochrane library* (questi vocabolari si chiamano Thesaurus), i seguenti *MeSH*: “Asthma”; “Gastroesophageal Reflux”.

Box 1 - Le revisioni sistematiche

Una revisione sistematica ha lo scopo di trovare *tutte* le pubblicazioni esistenti su un determinato argomento. Il concetto di *sistematicità* coincide appunto con *sistematicità della ricerca bibliografica*. Una ricerca *sistematica* richiede l'intervento di un'organizzazione molto complessa, ed è impresa improponibile per un medico che operi da solo. Ciò per vari e fondamentali motivi. In primo luogo, la ricerca non dovrebbe essere limitata ad un solo database, ma dovrebbe comprendere quante più fonti di evidenza possibili. In secondo luogo, la revisione dovrebbe prendere in considerazione anche dati mai pubblicati in precedenza, affinché possa essere ridotta la possibilità di un '*bias* di pubblicazione'.

Questo fenomeno consiste nel fatto che *la letteratura medica è sovrassatura di risultati 'significativi'* a favore degli interventi, mentre i *trial* con risultati 'a sfavore degli interventi' o quelli in cui l'ipotesi nulla non viene riacquisita hanno in generale una probabilità molto più bassa di venir pubblicati. È ovvio che l'alto numero di studi pubblicati con risultati 'positivi' e 'significativi' e il mancato accesso del revisore a studi con risultati diametralmente opposti o 'non significativi' potrebbe portare ad una distorsione dell'interpretazione di dati della ricerca scientifica con conseguente sovradimensionamento e mistificazione della stima dell'efficacia degli interventi sanitari. Il primo scopo di una revisione sistematica consiste appunto nel cercare di evitare tutto ciò attraverso il recupero di dati non pubblicati. Il recupero di dati non pubblicati è una cosa estremamente complessa, in quanto richiede contatti diretti *con tutti gli autori di tutti gli articoli che hanno risposto ai criteri di eleggibilità della revisione*, e richiede altresì accurate ricerche entro fonti nascoste di evidenze, ossia entro l'ambito della cosiddetta '*letteratura grigia*', quella che sfugge ai canali di pubblicazione ufficiale e che è rappresentata anche da fonti non strettamente accademiche (industria, ministeri, ecc).

La ricerca di *trial* da sottoporre a revisione non dovrebbe considerare solo database elettronici, ma dovrebbe essere eseguita anche manualmente, in quanto la ricerca manuale di citazioni bibliografiche ha un'efficacia cinque volte maggiore della ricerca effettuata attraverso motori elettronici. La ricerca sulle basi elettroniche quando viene eseguita per una revisione sistematica della letteratura deve essere *molto sensibile e poco precisa*. La *sensibilità* è il rapporto tra gli articoli *utili trovati* e tutti gli articoli *utili trovabili*, mentre la *precisione* è il rapporto tra gli articoli *utili trovati* e tutti gli articoli *trovati*. Siccome non è noto il numero di articoli *utili trovabili*, per aumentare la sensibilità della ricerca occorre aumentare il numero degli articoli *trovati*, e ciò riduce per forza la precisione della ricerca stessa. Si stima che per una revisione sistematica occorra mantenere livelli di precisione inferiori al 5% per aumentare convenientemente *la sua sensibilità*, ossia il recupero di quanti più articoli possibile. In una revisione sistematica dovrebbe essere misurata la qualità delle pubblicazioni che hanno risposto ai criteri di eleggibilità della ricerca, e questi dati dovrebbero essere utilizzati per analizzare eventuali cause di eterogeneità nei risultati dei *trial*. Le *metanalisi*, che rappresentano un tipo particolare di revisione sistematica in cui i risultati di efficacia dei singoli *trial* vengono assemblati in un risultato finale, si propongono di riassumere i risultati degli studi in cui esistano contrasti sulla direzione o sull'intensità di un effetto o i risultati di studi con casistiche piccole. Altro scopo delle metanalisi è di indagare sulle cause di eterogeneità, qualora esista discrepanza tra i risultati riportati dai *trial* che si occupano dello stesso argomento.

Dato che nelle basi di dati elettroniche è possibile rendere la ricerca ancora più precisa esplorando aspetti settoriali dei concetti espressi dai singoli termini *MeSH*, decidi di utilizzare i termini "Gastroesophageal Reflux/complications" e "Asthma/therapy" in quanto in questo modo pensi di poter inserire in modo esplicito nella tua *query* sia i partecipanti sia gli interventi. Sei inoltre convinto che le citazioni che troverai con questa strategia non saranno moltissime, e senza dubbio tratteranno anche gli *outcome* da te desiderati (= miglioramento dei sintomi e della funzionalità respiratoria dei pazienti asmatici).

NB: "complications" e "therapy" vengono chiamati *subheadings* ed esprimono concetti specifici associati a

ciascun termine *MeSH*. In *Cochrane Library* i *subheadings* prendono il nome di *qualifiers*.

Ecco ora formulata finalmente la tua query: "Gastroesophageal Reflux/complications AND Asthma/therapy". L'utilizzo di AND costringe il motore di ricerca a trovare solo le citazioni bibliografiche che si occupano di terapia dell'asma E di complicanze della malattia da reflusso. Se avessi utilizzato l'operatore bollano OR anziché AND avresti invece recuperato un numero molto elevato di citazioni, in quanto avresti chiesto al computer di cercare le citazioni bibliografiche che si occupano di terapia dell'asma OPPURE di complicanze della malattia da reflusso. In questo modo avresti inevitabilmente aumentato il

rumore di fondo, trovando un numero elevato di citazioni inutili: in altri termini, la ricerca sarebbe stata sensibile ma non precisa. NB: AND e OR sono utilizzati per costruire ricerche precise (AND) o sensibili (OR) e vengono chiamati 'operatori booleani'.

Il primo database che consulti è la *Cochrane Library*, che rappresenta la fonte più importante di evidenze scientifiche. I principali database della *Cochrane Library* sono descritti nella Tabella I.

La tua ricerca ti permette di trovare in C.D.S.R. (vedi Box 1) un aggiornamento al 2002 della revisione sistematica del 2001 citata da *Clinical Evidence*. Essa considera 12 RCT: in undici l'intervento è medico, in uno chirurgico. I periodi di *follow-up* dei vari studi erano compresi tra una settimana e sei mesi. Le conclusioni degli autori confermano quanto riportato in precedenza, vale a dire che non esistono ancora prove che i sintomi dell'asma migliorino sottoponendo a terapia antireflusso i pazienti asmatici affetti da malattia da reflusso gastroesofageo. Gli autori considerano però che dei dodici studi sottoposti a revisione solo due avevano reclutato o pazienti in cui esistevano prove certe che fosse il reflusso a scatenare l'asma.

Nel secondo database della *Cochrane library* (D.A.R.E., vedi Box 1) trovi un'altra revisione, che è stata pubblicata da *Chest* nel 1998. Gli autori, che hanno esaminato *trial* che consideravano l'efficacia di interventi medici nella terapia del reflusso gastroesofageo in pazienti asmatici (*follow-up*: da una settimana a sei mesi) concludono che tali trattamenti sono in grado di migliorare i sintomi d'asma e di ridurre il consumo di farmaci antiasmatici, ma non la funzione respiratoria.

Per molte revisioni contenute in D.A.R.E., gli esperti della *Cochrane Library* forniscono un commento metodologico. È il caso della revisione pubblicata su *Chest*: da questo autorevole commento apprendi che la qualità della revisione è piuttosto bassa, perché gli autori non hanno rispettato molti dei criteri elencati nel Box 1.

In base a queste considerazioni decidi di non tenere conto di questa revisione del 1998.

Dato che la revisione *Cochrane* reperita in C.D.S.R. risale al 2002, e dato che non risultano revisioni più recenti nella *Cochrane Library*, decidi di reperire altre fonti di evidenza.

Gli studi randomizzati e controllati (RCT) occupano il secondo posto nella gerarchia di qualità delle evidenze relative a studi di intervento, e pertanto decidi di cercare RCT sull'argomento di tuo interesse.

L'archivio C.C.T.R. della *Cochrane Library* rappresenta una importante fonte selezionata di citazioni di studi randomizzati e controllati (Tabella I). Decidi di considerare solo gli RCT pubblicati dal 2003 fino alla data odierna, dato che la revisione del 2002 rappresentava una sintesi di alta qualità di tutto quello che era stato pubblicato in precedenza.

Con gli stessi criteri di ricerca prima utilizzati trovi nel C.C.T.R. due citazioni, che si riferiscono a due *trial* pubblicati nel 2003.

Nello studio cinese pubblicato su *The World Journal of Gastroenterology*, della durata di sei settimane, gli autori hanno reclutato 30 soggetti con asma e reflusso gastroesofageo, assegnandoli in modo random ad un gruppo di intervento (n = 15) sottoposto a terapia antiasmatica + terapia antireflusso (omeprazolo 20 mg al dì e domperi-

TABELLA I
I principali database di *The Cochrane Library*.

Cochrane Library
C.D.S.R.
Cochrane Database of Systematic Reviews

Il *Cochrane Database of Systematic Reviews* (C.D.S.R.) contiene in *full text* i prodotti specifici dei *Cochrane* CRG's (*Cochrane Collaborative Review Groups*) vale a dire le revisioni *Cochrane* e i loro protocolli. protocolli rappresentano progetti di revisioni sistematiche; non andranno quindi considerati nella ricerca in questo database.

Cochrane Library D.A.R.E.
Database of Abstracts of Reviews of Effectiveness

Il database of *Abstracts of Reviews of Effectiveness* (D.A.R.E) non contiene revisioni in *full text*: i suoi *record* sono rappresentati da referenze bibliografiche di revisioni sistematiche non prodotte dalla *Cochrane Collaboration*. Una buona parte di queste revisioni è sottoposta alla valutazione degli esperti *Cochrane*.

Cochrane Library
C.C.T.R.

Il *Central Cochrane Controlled Trials Register* (CENTRAL/CCTR) è un database di referenze di *trial* controllati. Queste referenze vengono selezionate dai collaboratori della *Cochrane Collaboration* per poter disporre di una fonte di dati di qualità da utilizzare nelle revisioni sistematiche *Cochrane*. Il CENTRAL/CCTR viene alimentato per 3/5 da MedLine e contiene anche molte referenze recuperate da EMBASE. L'aggiornamento del CCTR è a cura dei CRG's.

done 30 mg al dì) e ad un gruppo di controllo (n = 15) sottoposto a sola terapia antiastmatica. I due gruppi non differivano significativamente nelle condizioni basali. Lo studio, caratterizzato da un disegno prima-poi controllato, ha dimostrato nel gruppo di intervento a sei settimane un significativo miglioramento di parecchi parametri respiratori, sia nel confronto prima-poi entro lo stesso braccio, sia nel confronto poi-poi con il braccio di controllo. Lo studio non descrive la tecnica di randomizzazione utilizzata. Gli autori concludono che la terapia antireflusso nei pazienti affetti da asma e reflusso gastroesofageo migliora i parametri respiratori considerati.

Lo studio pubblicato su *The American Journal of Gastroenterology* è una ricerca caratterizzata da un lungo *follow-up* (19 anni) in cui sono stati reclutati 62 pazienti affetti da asma e da GORD e distribuiti in modo random a tre bracci: 22 soggetti erano stati trattati *long-term* con 450 mg al dì di ranitidina; 16 erano stati sottoposti a intervento chirurgico (funduplicatio secondo Nissen) e 24 (braccio di controllo) erano stati assegnati a ricevere solo antiacidi al bisogno. A due anni dall'inizio dello studio i pazienti assegnati alla terapia chirurgica dimostravano un brillante miglioramento dei sintomi e delle condizioni cliniche generali, al contrario del gruppo assegnato a ranitidina. Il trattamento chirurgico provocava invece minimi effetti sulla funzionalità respiratoria, il consumo dei farmaci antiastmatici e la sopravvivenza dei soggetti trattati.

Decidi ora di estendere la ricerca ad un database più vasto della *Cochrane Library*, *MedLine*.

MedLine contiene più di undici milioni di citazioni, e al contrario della *Cochrane Library* rappresenta una fonte di evidenze non selezionate. L'accesso a *MedLine* utilizzando il motore di ricerca Pubmed è *free*.

Utilizzando la query "*Gastroesophageal Reflux/complications AND Asthma/therapy*" ottieni 120 *record*.

Decidi di applicare a questa ricerca alcuni filtri indirizzati ad una maggior precisione.

Aggiungendo alla query "*AND systematic [sb]*" Pubmed permette di trovare revisioni sistematiche, linee guida e altre citazioni in genere appartenenti a fonti EBM; può essere utile a chi come te ha sole esigenze di ricerca clinica.

Pertanto, utilizzando la query "*Gastroesophageal Reflux/complications AND Asthma/therapy AND systematic [sb]*", arrivi ad identificare 4 articoli, di cui due utili (si tratta rispettivamente della revisione pubblicata su *Chest* che hai già trovato nella *Cochrane Library* e della revisione 2002 della *Cochrane Library* già da te considerata).

Utilizzando la funzione *LIMITS DI* Pubmed, puoi isolare

le revisioni sistematiche metanalitiche. Il programma traduce la query in: "*Gastroesophageal Reflux/complications AND Asthma/therapy*" *Limits: Meta-Analysis*. Trovi in questo modo un'unica citazione: la metanalisi pubblicata in *Chest* già da te considerata.

Utilizzando sempre la funzione *LIMITS DI* Pubmed puoi isolare gli RCT.

Il programma traduce la query in: "*Gastroesophageal Reflux/complications AND Asthma/therapy*" *Limits: Randomised Controlled Trial*. In questo modo, limitandoti a considerare le pubblicazioni successive al 2002 (come hai fatto in precedenza), trovi due soli *trial* utili, quelli pubblicati su *The American Journal of Gastroenterology* e su *The World Journal of Gastroenterology* da te già esaminati in precedenza.

A questo punto consideri la tua ricerca esaustiva.

L'idea che ti sei fatto è che nessuna delle evidenze reperite – eccezion fatta per la metanalisi pubblicata su *Chest* che presenta notevoli limiti di metodo, ed è con ogni probabilità soggetta a *bias* – ha dimostrato che l'utilizzo di dosi standard di inibitori di pompa migliora i sintomi dell'asma nei pazienti affetti da asma e da GORD.

L'RCT eseguito in Cina, e quindi su un campione di trenta soggetti etnicamente diverso dalla popolazione italiana, ha dimostrato un miglioramento di alcuni parametri respiratori senza studiare l'efficacia sui sintomi dell'asma.

L'RCT eseguito su 62 pazienti e pubblicato su *The American Journal of Gastroenterology* ha dimostrato che la terapia chirurgica antireflusso è efficace nel miglioramento dei sintomi, ma assai poco sul miglioramento dei parametri vitali e della sopravvivenza; nessuno di questi effetti è stato notato nei soggetti sottoposti a terapia medica.

RISOLUZIONE DELLO SCENARIO

A questo punto raccomandi al paziente di seguire scrupolosamente il *follow-up* da te prescritto per il monitoraggio della malattia da reflusso gastroesofageo, avvertendolo che la terapia a base di inibitori di pompa gli sarà somministrata solo per il periodo necessario a trattare i sintomi e/o le lesioni esofagee correlate al GERD. Per la terapia dell'asma continuerà invece la terapia di fondo e di attacco consigliata dalle linee guida internazionali.

Con una garbata lettera avvisi di tutto ciò anche il collega gastroenterologo, dichiarandoti a sua disposizione qualora la ricerca medica dimostri nell'immediato futuro che i pazienti affetti da GORD e da Asma in cui il reflusso precipita le crisi asmatiche possono trarre effettivo vantaggio dalla terapia medica antireflusso.