



*U.O.S. Immuno-Allergologia dell'Età Evolutiva
Ospedale S. Pietro
Fatebenefratelli - Roma*

"Valutazione Clinico-Immunologica di un trattamento Long-term con Medicina Fisiologica di Regolazione in una Popolazione Pediatrica affetta da Dermatite Atopica cronica.

Studio sperimentale randomizzato in doppio cieco a due stadi, cross-over"

1000 GRADINI PER IL FUTURO DEI BAMBINI

14-17 Settembre 2017
NH Laguna Palace - Venezia

Elena Galli M.D., PhD.

galli.elena@fbfrm.it

Quale razionale?

RESEARCH

Open Access



Long-term treatment with low-dose
medicine in chronic childhood eczema: a
double-blind two-stage randomized control
trial

R. Carello^{1*†}, L. Ricottini^{2†}, V. Miranda², P. Panei³, L. Rocchi¹, R. Arcieri³ and E. Galli¹

Italian Journal of Pediatrics (2017) 43:78

1.

ECZEMA 2017 : HIGHLIGHTS



- Complex polygenic disorder
- Chronic inflammatory skin disease
- Pathophysiologic insights : Skin barrier dysfunction , role of innate immunity, impact of skin microbiome

- Disordine sempre più frequente
- Patogenesi complessa non definita
- No terapia risolutiva
- Scarsa aderenza terapeutica

- Clinical management presents a real challenge
- Tremendously negative effect on the quality of life of patients and family

CONTRO IL MAL DI TESTA, ASPIRINA IN GRANULI.

Inizia ad agire già dopo 10 minuti • Stipoglie sulla lingua senza bisogno di acqua • E pratica



CORRIERE DELLA SERA

Salute

ACCEDI | SEGUICI SU

Cerca

MILANO | CARISMA

Home Opinioni Economia Cultura Spettacoli Sport Le città **Salute** Scienze Motori Viaggi

CARDIOLOGIA DERMATOLOGIA DISABILITÀ NUTRIZIONE REUMATOLOGIA SPORTELLO CANCRO ESAMI DEL SANGUE I VIDEO DICIONARIO DELLA SALUTE



Vola con KLM
365 giorni all'anno!

prenota ora >

KLM
journeys of inspiration

2.

Corriere della Sera - Salute - Un pediatra su quattro prescrive medicine complementari. Ma ancora pochi lo ammettono.

IL SONDAGGIO

Un pediatra su quattro prescrive medicine complementari. Ma ancora pochi lo ammettono

Quasi tutti le utilizzano associate a farmaci tradizionali. Prevale l'uso della fitoterapia (82%) e omeopatia (75%)



In aumento l'uso delle medicine complementari in pediatria. Un medico su quattro le prescrive. E 8 su 10 preferiscono la fitoterapia. «Ma è una stima al ribasso. In realtà abbiamo la netta sensazione che siano di più», corregge la

percentuale Alberto Ugazio, presidente della Sip (società italiana di pediatria, dal 9 all'11 maggio a Roma, il loro congresso nazionale dal titolo "Il futuro in gioco").



Prenota la tua visita gratuita con il chirurgo plastico

Numero Verde
800 86 46 86

LA CLINIQUE
IL COMPLESSO SANITARIO
La tua Chirurgia Estetica su Misura

Commenti dei lettori

Share 0 10
Tweet

OGGI IN salute

Come si può contrastare la vitiligine?

PIÙ letti di SALUTE

OGGI SETTIMANA MESE

1 È vero che ora è sconsigliato anche un gel ialuronico per farsi aumentare il seno? - Corriere.it

2 Viene letale in laboratorio, nuova



Omeopatia

**Medicina
Fisiologica di
Regolazione**

Allopatia

Diagnosi

Terapia

Terapia

Diagnosi

Diagnosi

Terapia

Interrogatorio
omeopatico

**Rimedi omeopatici
diluiti e dinamizzati**

Anamnesi
Esame obiettivo
Esami di laboratorio
Esami strumentali

Dosi ponderali
di farmaci di
sintesi

**Messenger Molecules
in
Low Dose – S.K.A**

Assetto P.N.E.I.

Long-term treatment with low-dose medicine in chronic childhood eczema: a double-blind two-stage randomized control trial

R. Carelio^{1*}, L. Ficottini^{2†}, V. Miranda², P. Paner³, L. Rocchi¹, R. Arcieri³ and E. Galli¹

UNITA' OPERATIVE

★ U.O. di Selezione Clinica, Pediatri di Libera Scelta, Roma.

Seleziona inizialmente i pazienti. Illustra ai genitori i presupposti teorici e le finalità dello studio. Richiede il consenso informato. Effettua le visite di controllo previste dal protocollo V1-V3-V4 (nel I e nel II stadio).

★ Centro Coordinatore Immuno-Allergologia, Ospedale, S. Pietro Fatebenefratelli, Roma.

Valuta a livello clinico i pazienti selezionati, se idonei li inserisce nello studio. Effettua le analisi di laboratorio previste e le visite di controllo V2-V5-V6 (nel I e nel II stadio).

★ U.O. Bio-Statistica dell'Istituto Superiore di Sanità, Roma.

Disegna lo studio. Randomizza l'assegnazione dei farmaci ad insaputa del paziente e dei medici partecipanti. Elabora i dati clinici (Diari clinici) e di laboratorio.



PAZIENTI

CRITERI DI INCLUSIONE

1. DA lieve-moderata
($6 \leq \text{SCORAD} \leq 40$)
IgE mediata e non IgE mediata
2. Recidive ≥ 4 /anno
3. Lesioni cutanee da sei mesi
4. Malattia in fase acuta all'arruolamento

CRITERI DI ESCLUSIONE

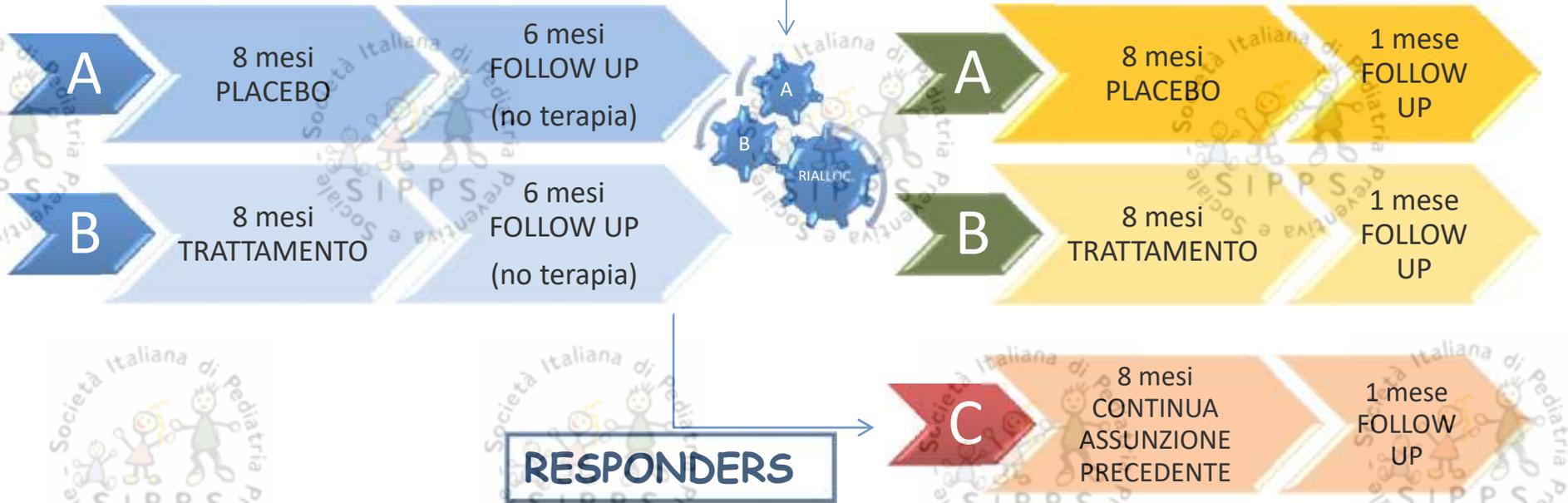
1. Bambini in terapia sistemica e/o prolungata con TCS, antistaminici, TCI e/o ITS.
2. Patologie sistemiche severe associate alla dermatite.

DISEGNO DELLO STUDIO «RIALLOCAZIONE»

PRIMO STADIO

NON-RESPONDERS

SECONDO STADIO



I soggetti Responders dopo il 1° stadio hanno ricevuto lo stesso trattamento nel 2° stadio (AA; BB).

I soggetti NON Responders sono stati randomizzati e ri-allocati per l'assunzione del trattamento o del placebo, gruppi A e B che diventano AA; BB; AB; BA.

AA, bambini che hanno assunto il placebo sia nel 1° sia nel 2° stadio dello studio.
BB, bambini che hanno assunto il trattamento sia nel 1° sia nel 2° stadio dello studio.
AB, bambini che hanno assunto il placebo nel 1° stadio e il trattamento nel 2° stadio
BA, bambini che hanno assunto il trattamento nel 1° stadio e il placebo nel 2° stadio

Riallocazione dei "non responders"

- La randomizzazione dei "non responders" permette di evitare il bias dovuto alla conoscenza, da parte dello sperimentatore, del trattamento assegnato
- Il gruppo di "non responders" riceverà un trattamento diverso da quello avuto nella prima fase, ossia sarà un **cross - over**
- In uno studio cross-over il confronto è fra lo stesso paziente: i trattamenti vengono somministrati uno dopo l'altro negli stessi soggetti e si valutano gli effetti all'interno dei soggetti stessi.
- Nei RCT classici il confronto è tra pazienti diversi.

Farmaci in Studio

Go Galium-Heel®

me

[d
go

Composizione

Gocce: 100 g cont.:

**Galium aparine D3, Galium album D3
ana 4g; Sedum acre D3, Sempervivum
tectorum D4, Clematis recta D4, Thuja
D3, Caltha palustris D3, Ononis spinosa
D4, Juniperus communis D4, Hedera
helix D4, Betula alba D2, Saponaria
officinalis D4, Echinacea D5, Calcium
fluoratum D8, Phosphorus D8, Aurum
metallicum D10, Argentum metallicum
D8, Apis mellifica D12, Acidum nitricum
D6, Pyrogenium D6 ana 5 g; Urtica
urens D3**

IF
me

[d
go

2 g Contiene 35 Vol.-% Alcool.

die per sei

; X=15

(GUNA)

per 6 mesi di

5 anni; X=15

olte die per 6

5 anni; X=15

Long-term treatment with low-dose medicine in chronic childhood eczema: a double-blind two-stage randomized control trial

R. Carello^{1*}, L. Riccortini¹, V. Miranda², P. Panei³, L. Rocchi⁴, R. Arceri⁵ and E. Gali¹

Italian Journal of Pediatrics (2017) 43:78

OBIETTIVI DELLO STUDIO

End-Point Clinico Primario

- Riduzione della gravità della Dermatite Atopica valutata secondo l'indice SCORAD

End-Point Clinici Secondari

- Allungamento del "disease-free interval"
- Tollerabilità e compliance del trattamento
- Gestione degli eventi avversi

Risultati : SCORAD (end-point primario)

SIPPS N	Mean	SD ±	% of change vs T0	p value
---------	------	------	-------------------	---------

FIRST STAGE

Group A placebo

Gruppo A placebo :
 - 41.5% tra T0 e T8 **p=0.001**
 - 53.2% tra T0 e T14 **p<0.0001**

T0	40	13.93	8.28		
T3	37	11.00	11.08	21.0	0.2
T6	34	10.15	11.71	27.1	0.12
T8	33	9.15	11.15	41.5	0.001

1° stadio
 SCORAD in riduzione in entrambi i gruppi
 Riduzione SCORAD più evidente nel gruppo B ma la
 comparazione fra gruppi non è significativa

Gruppo B:
 T8 **p<0.001**
 T14 **p<0.0001**

T0	40	14.71	7.65		
T3	35	9.74	10.25	33.8	0.0218
T6	35	8.00	10.45	45.6	0.0026
T8	33	6.79	4.08	53.8	0.001
T14FU	33	5.30	3.82	63.9	0.0001
total	177	9.17	8.47		

Risultati : SCORAD (end-point primario)

N S Mean SD± % of change vs T0 p value

SECOND STAGE

Group AA placebo/placebo

Time Point	N	S Mean	SD±	% of change vs T0	p value
T0	22	6.23	3.13		
T8	22	5.86	6.32	5.9	0.81
T9FU	22	4.64	8.30	25.5	0.41

Gruppo AA placebo/placebo
-25.5% tra T0 e T9FU p = ns

Group BB treatment/treatment

Time Point	N	S Mean	SD±
T0	27	5.22	3.75
T8	27	5.07	3.05
T9FU	27	3.52	2.59

Gruppo BB treatment/treatment
-32.8 % tra T0 e T9 p = 0.058
-31% tra T8 e T9 P=0.049

2° stadio

→ T0 e 9: SCORAD in riduzione solo nel gruppo in treatment (B)

Risultati : end-point secondari

Use of symptomatic drugs as per time/person expressed in months

Variable	Group A T0-T8	Group B T0-T8	Difference between B-A groups	P value
% decrease of the SCORAD index	41.5	53.8	12.3	0.014
Conventional therapy (months/person)	30	16	-14	0.074
% of patients treated with steroids ^a	32.1	23.1	-9.0	0.073
% of patients treated with antihistamines ^a	35.7	19.2	-16.5	0.003

Variable	Group A T9-T14 FU	Group B T9-T14 FU	Difference between B-A groups	p value
% decrease of the SCORAD index	19.9	21.9	2.0	0.77
Conventional therapy (months/person)	30	9	-21	0.077
% of patients treated with steroids ^a	17.9	15.3	-2.6	0.15
% of patients treated with antihistamines ^a	32.1	11.5	-20.6	0.028

Il gruppo A (placebo) ha assunto un maggior numero di farmaci convenzionali sia durante il trattamento (T0-T8) sia durante il Follow-up (T9-T14 FU)

Risultati : Prurito e Disturbi del sonno (end-point secondari)

Table 3 Analysis of the clinical diaries for itching and sleep disturbances

	T0	T8	T14 FU
Group A placebo			
Pruritus			
N	23	23	18
Mean	24.91	19.74	32.61
SD±	22.52	24.11	39.99
Sleep disturbance			
N	23	23	18
Mean	9.13	5.87	13.33
SD ±	18.36	16.74	30.24

**Gruppo A placebo :
Miglioramento iniziale quindi peggioramento**

Sono stati analizzati 1482 Diari clinici: 1° stadio 924 e 2° stadio 558

Risultati : Prurito e Disturbi del sonno (end-point secondari)

Table 3 Analysis of the clinical diaries for itching and sleep disturbances

	T0	T8	T14 FU
Group B treatment			
Pruritus			
N	21	21	13
Mean	24.33	15.76	15.67
SD±	22.45	17.61	20.33
Sleep disturbance			
N	21	21	13
Mean	5.62	2.95	0.00
SD±	14.56	11.27	0.00

Gruppo B trattamento :

Il prurito decresce e poi si stabilizza

I disturbi del sonno decrescono del 50% tra T0 e T8

p<0.001 e sono assenti a T14 FU

La sola differenza statistica tra gruppo A e B si osserva nei disturbi del sonno al tempo T14 FU :p=0.081

Long-term treatment with low-dose medicine in chronic childhood eczema: a double-blind two-stage randomized control trial

R. Cavito¹, L. Ruzzeno¹, M. Agrano², P. Agnoli³, L. Yoon⁴, R. Arden⁵ and E. Galli⁶

Italian Journal of Pediatrics (2017) 43:78

Aspetti critici dello studio

Outcome primario composto con variabili ordinali (semi-qualitative) e variabili dipendenti parametriche (quantitative)

Follow up e tempo di wash out lunghi in 23 mesi totali di studio (→ elevati drop-out)

Patologia in studio multifattoriale

Gestione problematica del paziente

Long-term treatment with low-dose medicine in chronic childhood eczema: a double-blind two-stage randomized control trial

Italian Journal of Pediatrics (2017) 43:78

R. Camlin¹, I. Pavesi², M. Pavesi², R. Pavesi², L. Pavesi², R. Pavesi², R. Pavesi²

Lo studio fornisce le prime evidenze scientifiche che supportano un possibile utilizzo di LDM in bambini affetti da DA lieve / moderata

La LDM ha infatti mostrato :

1. buon profilo di sicurezza e di tollerabilità
2. riduzione dello SCORAD e del prurito
3. riduzione significativa dei disturbi del sonno
4. riduzione dell'assunzione di altri farmaci

I benefici della LDM persistono alla sua sospensione (follow-up) supportando un suo ruolo progressivo nel rimodellamento dell'omeostasi

Sono necessari ulteriori studi con un disegno semplificato per aumentare la compliance , ridurre il numero dei drop-outs ed ottenere maggiori informazioni sia cliniche sia immunologiche sull'attività della LDM

**GRAZIE per
l'attenzione ed
arrivederci a ...**



**Viaggio attraverso
l'eczema e... dintorni**



**CORSO PRATICO-TEORICO
PER LA CORRETTA GESTIONE QUOTIDIANA**

Roma, 28 ottobre 2017

PROGRAMMA PRELIMINARE

Con il Patrocinio di



**Viaggio attraverso
l'eczema e... dintorni**



**CORSO PRATICO-TEORICO
PER LA CORRETTA GESTIONE QUOTIDIANA**

Roma, 2 dicembre 2017

PROGRAMMA PRELIMINARE

Con il Patrocinio di



Fig. 3 Clinical trial flow diagram (Consort 2010) of the first and second stage of the study

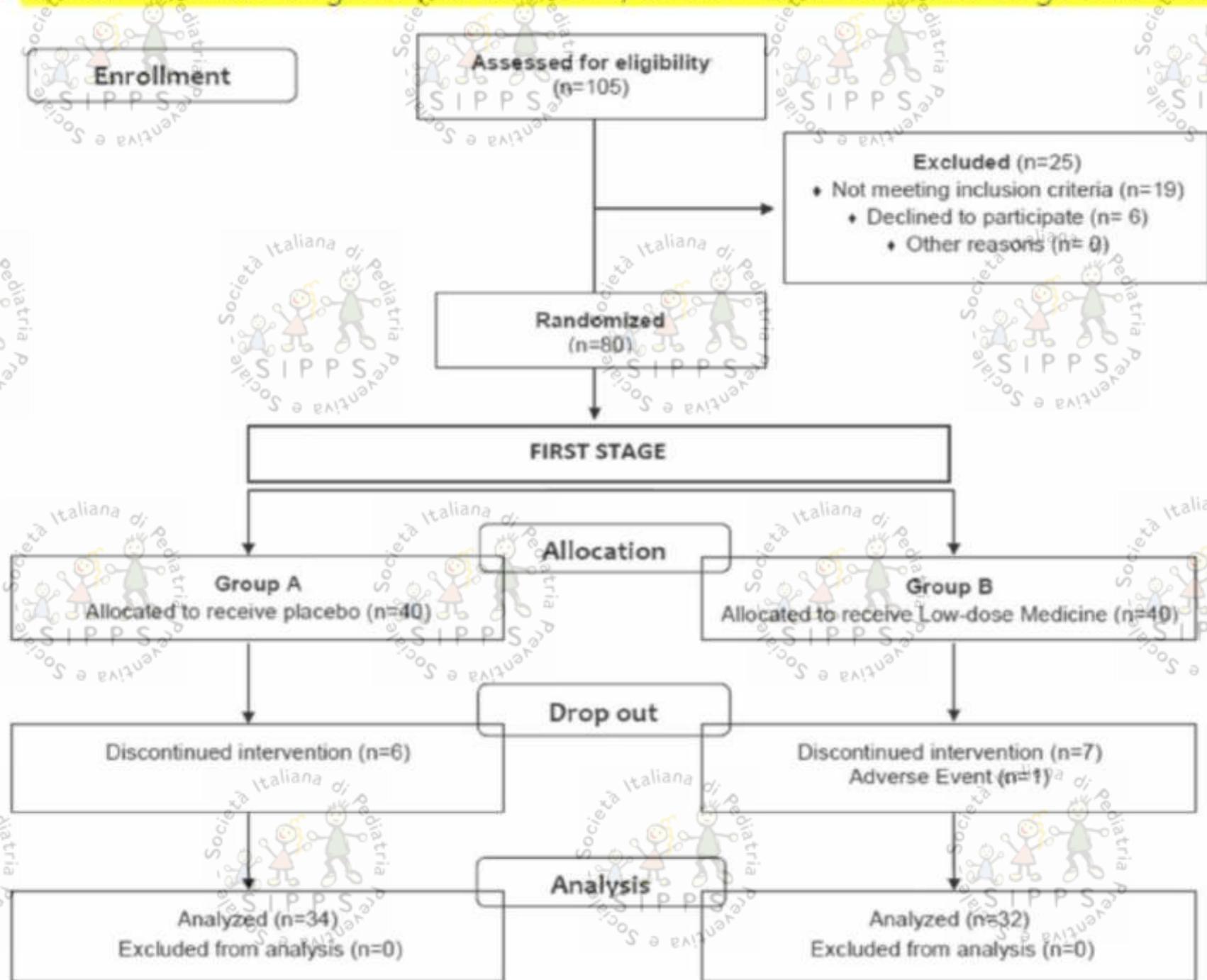
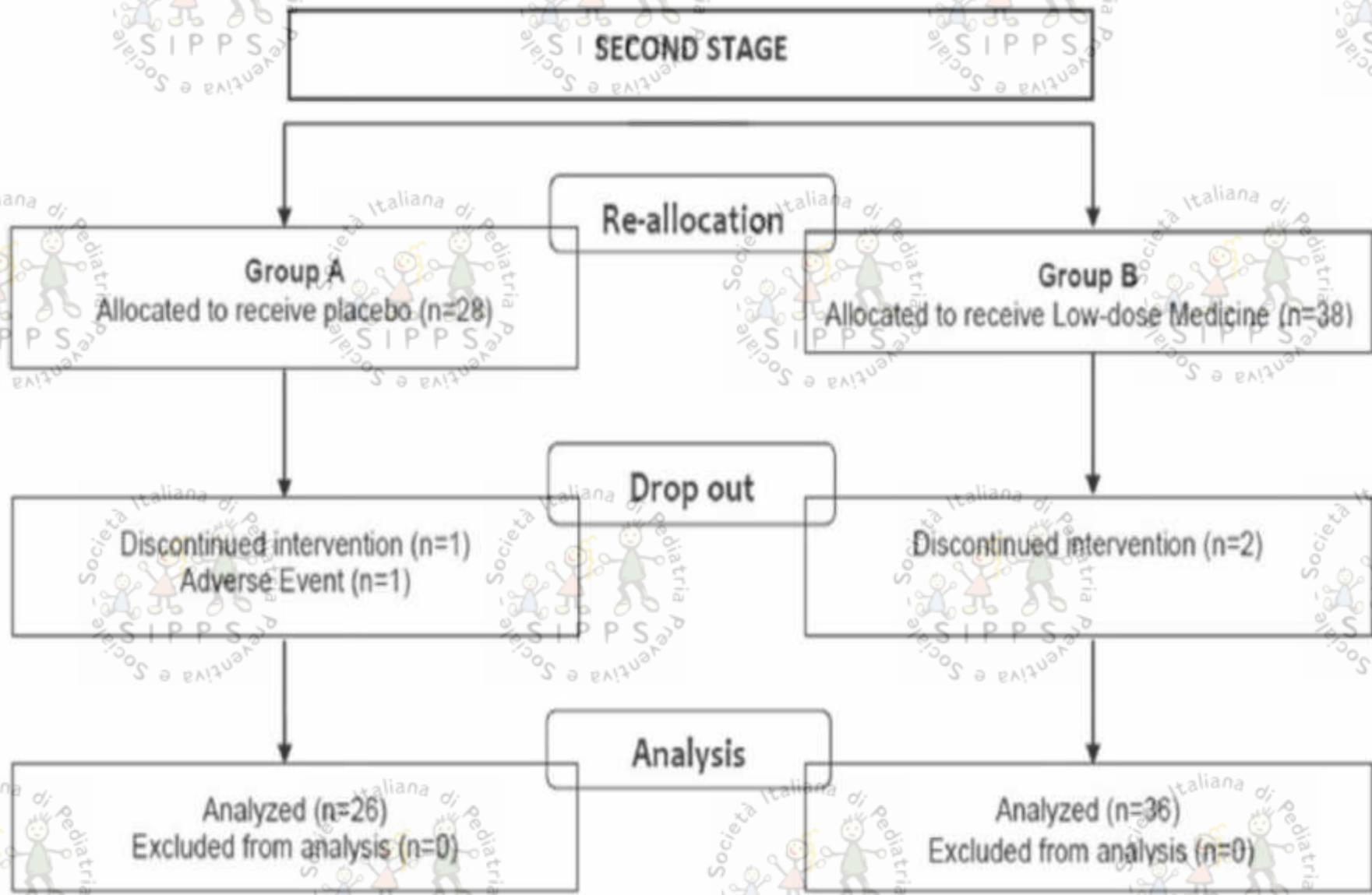


Fig. 3 Clinical trial flow diagram (Consort 2010) of the first and second stage of the study





L'Omeopatia, ovvero la medicina che cura *il simile con il simile*, trova il suo fondamento nel " **principio di similitudine**" e basa la propria strategia terapeutica sull'utilizzo di specifiche sostanze ad opportune diluizioni (caratterizzate da un'elevata dispersione molecolare del principio attivo **DILUIZIONE E DINAMIZZAZIONE**).

Il criterio di similitudine è poco accettabile dalla medicina convenzionale, attenta a confrontarsi con dati oggettivabili (valori ematochimici, parametri fisiologici, etc.). Un'accurata disamina del principio di similitudine ed uso della diluizione e dinamizzazione con il supporto dei dati offerti da studi clinici e di laboratorio, ha permesso di configurare un modello di Omeopatia come **Medicina di Regolazione** di quei fini meccanismi omeostatici presenti nel sistema-uomo.

OBIETTIVO DELLO STUDIO

End-Point di laboratorio

- **Prick Test** verso i principali allergeni inalanti ed alimentari
- **Prick by Prick Test** verso i principali allergeni alimentari
- **Patch test** verso i principali allergeni alimentari, verso Acari e Nichel
- **IgE totali e specifiche** verso i principali allergeni inalanti ed alimentari

OBIETTIVO DELLO STUDIO

End-Point di laboratorio

- **Sottopopolazioni linfocitarie** (Citofluorimetria)

- **Citochine pro-infiammatorie ed infiammatorie**
(Valutazione cellulare e sierica in Elisa)

IL-10, IL-12, IL-4, IL-13 e IFN gamma

SCHEDA DI RACCOLTA DATI ELETTRONICA (e-CRF)



Indice SCORAD: Valutazione Clinica

- 1. L'*estensione* è valutata utilizzando la *regola del nove*

SCORAD ASSESSMENT / OBJECTIVE CRITERIA

A. EXTENT (Percentage of the body surface)

Figures in parenthesis for children under two years

AREA INVOLVED: / 100 (Rounded to the nearest multiple of 5, except if extent < 5%)

B. INTENSITY

CRITERIA	INTENSITY SCORE
ERYTHEMA	
EDEMA / PAPULATION	
OOZING / CRUST	
EXCORIATION	
LICHENIFICATION	
DRYNESS (EVALUATED ON UNINVOLVED AREAS)	
TOTAL (MAX 18):	<input type="text"/> / 18

INTENSITY SCORE	
0=	ABSENCE
1=	MILD
2=	MODERATE
3=	SEVERE

MODIFIED SCORAD INDEX

$[\text{EXTENT} / 5] + [\text{INTENSITY} \times 3.5] =$

Indice SCORAD: Valutazione Clinica

2. L'**intensità** è valutata considerando i seguenti parametri

- Eritema
- Edema e papule
- Secrezione e croste
- Escoriazione
- Lichenificazione
- Secchezza cutanea

0 = assenza di lesioni

1 = lesioni medie

2 = lesioni moderate

3 = lesioni severe

INTENSITA' Totale : _____ /18

SCORAD ASSESSMENT / OBJECTIVE CRITERIA

A. EXTENT (Percentage of the body surface)

Figures in parenthesis for children under two years

AREA INVOLVED: _____ / 100 (Rounded to the nearest multiple of 5, except if extent < 5%)

B. INTENSITY

CRITERIA	INTENSITY SCORE
ERYTHEMA	
EDEMA / PAPULATION	
OZING / CRUST	
EXCORIATION	
LICHENIFICATION	
DRYNESS (EVALUATED ON UNINVOLVED AREAS)	
TOTAL (MAX 18):	11 / 18

INTENSITY SCORE
0= ABSENCE
1= MILD
2= MODERATE
3= SEVERE

MODIFIED SCORAD INDEX

[EXTENT / 5] + [INTENSITY x 3.5] = _____

Il "peso" economico dell'Eczema

Oggi si calcola che il "peso" economico dell'eczema è di almeno due miliardi di euro all'anno all'interno dell'Unione Europea

- Gi
- Vi
- Te

➤ Costi sociali

➤ Costi intangibili

(TEMPO DELLA FAMIGLIA-COLLABORAZIONI)

(ASSENZE SCOLASTICHE - ALTERATA QUALITA' DI VITA - SOFFERENZA PSICOLOGICA)

European Allergy White Paper

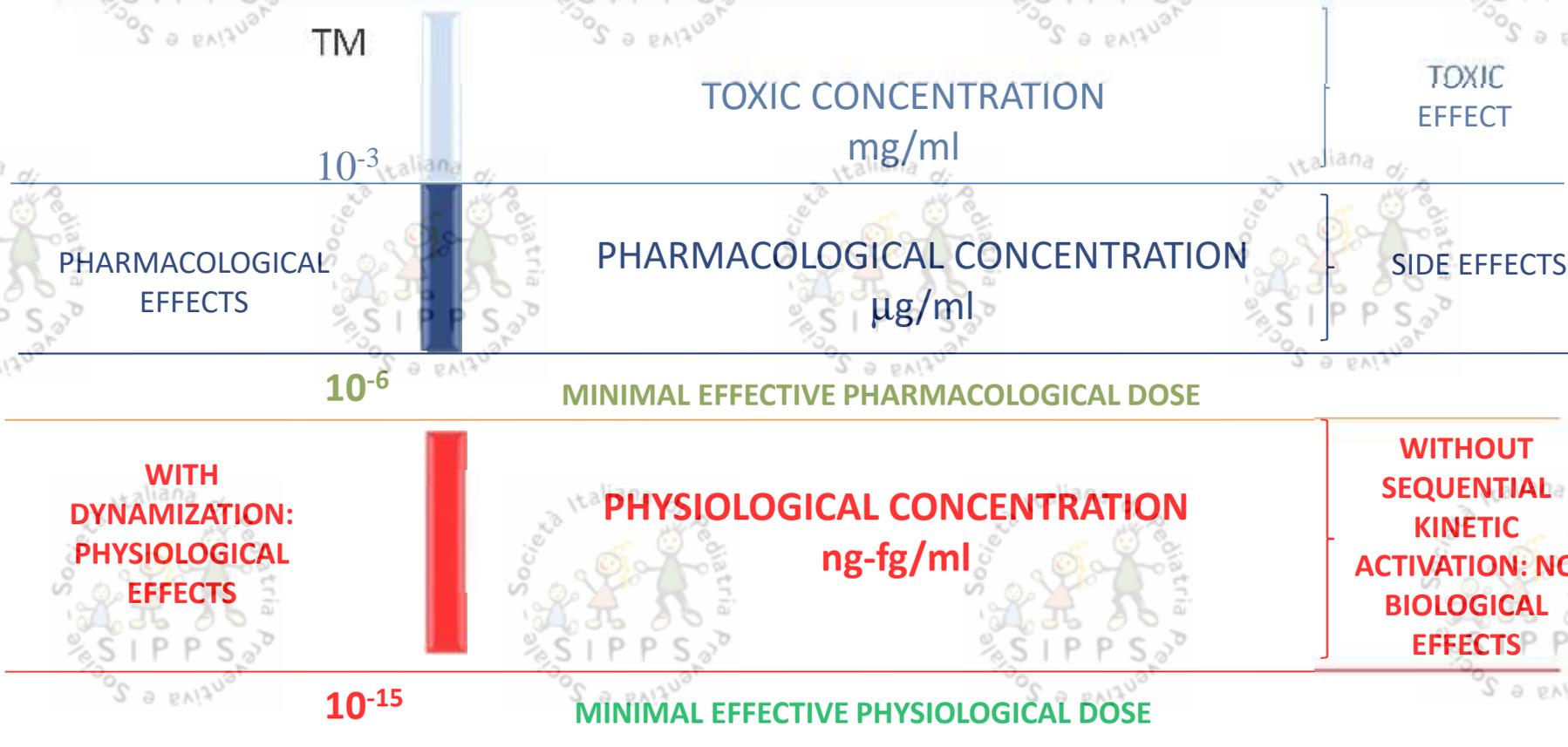
L'affinità di un recettore per la propria citochina o per il proprio ormone è elevatissima.

La costante di dissociazione (K_D) è dell'ordine di 10^{-9} - 10^{-12} M

Anche la DOSE della citochina può determinare il tipo di effetto biologico

(es: IL-1 o TNF-alfa a 10^{-9} M= innesco processo infiammatorio; IL-1 o TNF-alfa a 10^{-7} M= shock settico).

EFFETTI DI DIFFERENTI CONCENTRAZIONI DI CITOCHINE



SISTEMA INTERNAZIONALE DI MISURA

10^n	Prefisso	Simbolo	Nome	Equivalente <u>decimale</u>
10^{-1}	<u>deci</u>	d	Decimo	0,1
10^{-2}	<u>centi</u>	c	Centesimo	0,01
10^{-3}	<u>milli</u>	m	Millesimo	0,001
10^{-6}	<u>micro</u>	μ	Milionesimo	0,000 001
10^{-9}	<u>nano</u>	n	Miliardesimo	0,000 000 001
10^{-12}	<u>pico</u>	p	Bilionesimo	0,000 000 000 001
10^{-15}	<u>femto</u>	f	Biliardesimo	0,000 000 000 000 001
10^{-18}	<u>atto</u>	a	Trilionesimo	0,000 000 000 000 000 001
10^{-21}	<u>zepto</u>	z	Triliardesimo	0,000 000 000 000 000 000 001
10^{-24}	<u>yocto</u>	y	Quadrilionesimo	0,000 000 000 000 000 000 000 001