

MeB – Pagine Elettroniche

Volume X

Ottobre 2007

numero 8

OCCHIO ALL'EVIDENZA

E' possibile diminuire lo sviluppo dell'asma e delle allergie riducendo precocemente, nei bambini a rischio, l'esposizione agli allergeni alimentari ed ambientali?

Daniele Radzik

UO di Pediatria Ospedale San Giacomo Castelfranco Veneto (TV)

Indirizzo per corrispondenza: dradzik@tiscali.it

Prevention of allergic disease during childhood by allergen avoidance: the Isle of Wight prevention study.

Abstract

Arshad SH, Bateman B, Sadeghnejad AS, Gant C, Matthews SM. J Allergy Clin Immunol 2007;119:307-13.

DOMANDA

Riducendo l'esposizione agli allergeni alimentari e a quelli dell'acaro della polvere di casa nei bambini a "rischio" durante i primi anni di vita, si riesce a prevenire lo sviluppo di asma e di allergia negli anni successivi?

L'asma bronchiale, la dermatite atopica e la rinite allergica sono patologie complesse nelle quali fattori ambientali interagiscono con una predisposizione genetica particolare. Numerosi trial sono stati organizzati in passato, per valutare se, interventi preventivi applicati nelle prime età della vita potessero risultare efficaci nel ridurre l'incidenza di allergie negli anni successivi; i risultati ottenuti sono stati contrastanti: 4 SCR (Studi Clinici Randomizzati) controllati sono stati condotti in bambini ad alto rischio di sviluppare allergie, reclutati prima della nascita, nei confronti dei quali sono stati eseguiti interventi multipli di riduzione della concentrazione di acari nell'ambiente domestico e di modifiche della loro dieta¹⁻⁴. Nel primo di questi studi, l'*Australian Childhood Asthma Prevention Study*^{1,2} erano state adottate una profilassi ambientale contro l'acaro e una supplementazione dell'alimentazione dei bambini con acidi grassi omega-3; a 3 anni gli investigatori erano riusciti ad ottenere una riduzione significativa del 10% nella prevalenza della tosse nei soggetti atopici, ma non nei non atopici, nel gruppo attivo che seguiva la dieta e una significativa diminuzione della sensibilizzazione verso l'acaro. Nel *Manchester Childhood Asthma and Allergy Prevention Study*³, utilizzando misure di controllo ambientale era stata ottenuta una significativa riduzione della

prevalenza di broncospasmo grave, della prescrizione dei farmaci per il trattamento degli attacchi di broncospasmo e del broncospasmo indotto dal gioco vigoroso e dal pianto durante il primo anno di vita. Questi esiti promettenti sono stati poi anche confermati da un recente studio canadese⁴ che, reclutando un gruppo di 555 bambini, con familiarità per asma ed allergie, ha documentato, all'età di 7 anni, in coloro che seguivano una profilassi antiacaro, escludevano animali e fumo dalla casa sin dalla nascita, rispetto ai controlli, una minor prevalenza di asma diagnosticato da un pediatra allergologo, ma non di rinite allergica e di dermatite atopica. A risultati contrari è giunto invece lo studio multidisciplinare Europeo di prevenzione nei bambini allergici, che prevedeva non solo misure antiacaro, ma anche un pacchetto educativo sullo sviluppo delle allergie⁵: non sono state riscontrate differenze nella prevalenza della sensibilizzazione all'acaro e in quella a svariati sintomi asmatici all'età di 2 anni. Lo studio effettuato sull'isola di Wight in Gran Bretagna, che andiamo ora ad esaminare⁶ è il più recente su questo argomento e si contraddistingue dai precedenti per aver applicato misure preventive ambientali e dietetiche molto restrittive, che comprendevano anche un controllo della compliance al trattamento.

I RISULTATI DI QUESTO STUDIO SONO VALIDI?

L'assegnazione dei pazienti nei gruppi di trattamento è stata effettuata in modo randomizzato?

Sì, la sequenza con cui i pazienti sono stati assegnati alle due modalità di trattamento è stata generata in modo casuale da un computer: ciascun partecipante aveva quindi le stesse probabilità di essere assegnato al gruppo che doveva seguire la profilassi o le cure abituali. La Tabella 1 dell'articolo originario testimonia che i pazienti di entrambi i gruppi presentavano delle caratteristiche demografiche simili (sesso, percentuale di allergia nella madre, padre, fratelli e sorelle, fumo dei genitori, ordine di nascita), fatta eccezione per la presenza di animali domestici all'età di 8 anni, più frequente in coloro che erano stati assegnati al trattamento di controllo: il processo di randomizzazione ha avuto quindi effettivamente successo. Non vengono fornite informazioni invece riguardo l'occultamento della lista di assegnazione, un accorgimento considerato fondamentale per evitare distorsioni (bias) nei risultati finali. Lo studio è stato condotto presso l'Isola di Man in Gran Bretagna, reclutando una coorte di 120 bambini nati nel 1990, caratterizzati dall'aver un alto rischio di sviluppare allergie. Questi soggetti sono stati randomizzati prima della nascita a ricevere:

- I Gruppo (n=58): un trattamento profilattico dietetico consistente nell'eliminazione stretta dei comuni allergeni alimentari della dieta (latte vaccino, uova, frumento, frutta secca, soia e pesce) fino all'età di 12 mesi di vita; le madri che allattavano, per tutta la durata dell'allattamento stesso

seguivano la stessa alimentazione ristretta (eccetto che per il frumento). In più venivano attuate misure per ridurre l'esposizione all'acaro della polvere come un trattamento con acaricidi (Acaros, Crawford Chemicals) dei tappeti, dei materassi e dei divani nella camera da letto dei bambini e nel salotto da ripetere ogni 3 mesi e l'uso di coprimaterassi impermeabili in polivinile.

- Il Gruppo (n=62): un trattamento di controllo con raccomandazioni di cure standard generiche.

I criteri per essere inclusi nel gruppo ad alto rischio erano rappresentati dall' avere 2 o più membri stretti della famiglia affetti da una malattia allergica (asma, dermatite atopica o rinite allergica) o avere un genitore o un fratello con una di queste malattie allergiche + IgE sieriche cordonali > 0.5 kU/l. La compliance delle madri alla dieta veniva verificata attraverso l'analisi effettuata "a random" di campioni del loro latte, ricercando le eventuali proteine di latte vaccino presenti (beta-lattoglobuline e caseina). Formule parzialmente idrolizzate (Aptamil HA, Milupa) venivano somministrate come supplemento ai bambini del gruppo attivo, dalla nascita, in caso di carenza di latte materno o quando l'allattamento al seno veniva discontinuato dopo i 9 mesi.

Il follow-up è stato completo?

Gli Autori ci informano che l'88% dei pazienti ha completato lo studio. Le perdite sono quindi < 20%, una soglia che non deve essere superata per considerare validi i risultati di uno studio. In un report precedente⁷, gli Autori avevano riferito che quasi il 50% delle madri considerate eleggibili aveva rifiutato il consenso a partecipare a questo trial.

Tutti i pazienti sono stati analizzati nei rispettivi gruppi di randomizzazione?

No, 10 madri che erano state randomizzate nel gruppo di intervento avevano considerato la loro dieta troppo restrittiva e avevano abbandonato lo studio entro le prime 4 settimane (la maggior parte entro i primi giorni); 5 bambini del gruppo di controllo vennero perduti al follow-up nei primi 12 mesi. Purtroppo di tutti questi pazienti non si è stato tenuto conto nell'analisi finale, cioè non è stata effettuata l'analisi "Intention To Treat" (ITT), che prevede che si tenga conto di tutti i partecipanti originariamente arruolati nei rispettivi gruppi di trattamento, indipendentemente dall'aver o meno portato a termine lo studio o assunto la terapia.

A eccezione dell'intervento sperimentale, i gruppi sono stati trattati in modo uguale?

Sì. Una valutazione accurata di un intervento richiede che tutti i pazienti arruolati nel gruppo attivo e in quello di controllo siano trattati in modo identico, a parte l'intervento in ogget-

to. Arshad et al.⁶ hanno utilizzato dei metodi uniformi sia per arruolare i pazienti, sia per eseguire le valutazioni diagnostiche e cliniche: i controlli effettuati all'età di 1, 2, 4 e 8 anni comprendevano questionari, incluso quello di Studio Standardizzato Internazionale dell'Asma e delle Malattie Allergiche nei bambini, l'esame obiettivo e gli SPT (*Skin Prick Test*) per i comuni allergeni alimentari e respiratori effettuati con prodotti della Ditta ALK, Danimarca (Dermatoph Pteron, Dermatoph farinae, graminacee mix, alberi mix, gatto, latte, uova, merluzzo, arachidi, istamina, controllo negativo di soluz. salina). Si considerava positiva la comparsa di un pomfo del diametro medio ≥ 3 mm. Gli eventi primari erano rappresentati dalla presenza di una malattia allergica (asma, rinite e allergia alimentare) e da una sensibilizzazione a uno o più dei comuni allergeni nel corso degli 8 anni di follow-up. La definizione di *asma* si basava su di una storia di sintomi caratteristici diagnosticati da un medico + almeno un episodio di broncospasmo avvenuto durante gli ultimi 12 mesi oppure un storia di almeno 3 episodi separati di wheezing persistente (di ≥ 3 giorni di durata). La diagnosi di dermatite atopica veniva effettuata utilizzando i 16 criteri di Hanifin e Rajka⁸, quella di rinite allergica sulla base di un'ostruzione nasale tipica, rinorrea e starnuti presenti durante la stagione estiva o durante tutto l'anno, quella di allergia alimentare richiedeva la presenza di segni tipici (rash, vomito e diarrea) che comparissero entro 2 ore dall'ingestione di un alimento sospetto in ≥ 2 occasioni; la diagnosi di atopia era definita da una reazione positiva allo SPT a ≥ 1 allergeni. I bambini con manifestazioni cliniche suggestive venivano definiti come "allergici" se c'era evidenza di una sensibilizzazione allergica allo SPT; ad esempio un bambino con asma e reazione positiva allo SPT veniva definito come avere un asma allergico.

I pazienti, i medici ed il personale addetto alla sperimentazione, erano ciechi rispetto al trattamento assegnato?

Lo studio è stato effettuato in singolo cieco: gli investigatori e i valutatori degli eventi erano all'oscuro del tipo di dieta assegnata ai pazienti.

QUALI SONO I RISULTATI?

Quanto grande è stato l'effetto del trattamento?

L'analisi corretta per tutte le variabili confondenti più importanti ha dimostrato che il gruppo che seguiva il trattamento profilattico, rispetto a quello di controllo, presentava complessivamente durante i primi 8 anni una significativa minor incidenza di asma, dermatite atopica e di rinite allergica. L'incidenza di allergia alimentare non risultava invece differente nei 2 gruppi (Tabella 1).

Tabella 1. Profilassi allergenica vs cure abituali nei bambini

Esiti durante 8 anni	Profilassi	Cure abituali	RRR corretto* (IC 95%)	NNT corretto* (IC)
Asma Asma allergico	18% 5,9%	48% 26%	62% (da 21 a 84) 77% (da 35 a 92)	4 (da 3 a 10) 6 (da 5 a 12)
Dermatite atopica DA allergica	17% 1,5%	47% 27%	64% (da 23 a 86) 95% (da 70 a 100)	4 (da 3 a 10) 4 (da 4 a 6)
Rinite Rinite allergica	26% 5,3%	45% 31%	43% (da 4.5 a 70) 81% (da 50 a 93)	6 (da 4 a 49) 5 (da 4 a 7)
Allergia alimentare A. alimentare IgE mediata	35% 13%	42% 26%	16% (da -44 a 61) 52% (da -35 a 86)	NS NS

RRR = Riduzione Relativa del Rischio;

NNT = Number Needed To Treat con i relativi Intervalli di Confidenza al 95% calcolati dagli OR corretti e dalla frequenza nel gruppo di controllo dell'articolo.

La **formula** per convertire gli Odds Ratio in NNT per OR < 1 è:

$$NNT = 1 - [\text{freq controllo} \times (1 - OR)] / (1 - \text{freq controllo}) \times (\text{freq controllo}) \times (1 - OR).$$

Analisi corretta per età, sesso, allergie e asma nei fratelli, madre e padre, primogenitura, educazione materna, cucina a gas, fumo materno durante la gravidanza, fumo materno e paterno a 8 anni, presenza di gatto e di cane.

Quanto precisa è stata la stima dell'effetto del trattamento?

La precisione dei risultati ottenuti può essere valutata esaminando gli Intervalli di Confidenza intorno al valore stimato: per la maggior parte degli eventi essi risultano ampi, tradendo una scarsa numerosità campionaria, ma gli esiti rimangono comunque largamente favorevoli all'intervento, anche considerando il solo limite inferiore degli IC stessi (il risultato peggiore possibile).

I RISULTATI MI SARANNO DI AIUTO NELLA CURA DEI MIEI PAZIENTI?

Sono state considerate tutte le possibili conseguenze cliniche di rilievo?

Sì: l'asma bronchiale, la dermatite atopica, la rinite e l'allergia alimentare rappresentano le principali manifestazioni cliniche dell'allergia.

Qual è il bilancio rischio-beneficio e costo-beneficio del trattamento sperimentale?

Si direbbe favorevole, anche se per le madri che allattavano e i loro bambini seguire le restrizioni dietetiche e ambientali previste, doveva essere abbastanza impegnativo. Ci sarebbe piaciuto perciò che gli investigatori avessero valutato anche il gradimento all'intervento effettuato.

Questi risultato possono essere applicati alla mia pratica clinica?

Per giudicare sulla generalizzazione dei risultati bisogna considerare che, come già detto, quasi metà delle madri ha rifiutato il consenso a partecipare allo studio. Anche nella nostra pratica di ogni giorno la compliance a questo genere di intervento non sarebbe facile da ottenere.

CONCLUSIONI

Questo è il secondo studio randomizzato, dopo quello di Chan-Yeung, et al⁴ che riesce a dimostrare come un intervento preventivo complesso eseguito durante il primo anno di vita possa diminuire l'incidenza di asma e di altre malattie allergiche in bambini a rischio. Il successo ottenuto da Arshad et al⁶ può essere dipeso dall'aver incorporato, durante il primo anno di vita, insieme a misure di profilassi ambientale

anche delle restrizioni dietetiche, abbastanza drastiche. Limitare la profilassi all'esclusivo allattamento al seno e alla dieta materna⁹ o all'uso di formule ipoallergeniche¹⁰ aveva dato esiti finora contrastanti, mentre le sole misure di profilassi ambientale antiacaro non si sono dimostrate efficaci^{3,5}.

Arshad et al avevano pubblicato su Thorax alcuni anni fa uno studio cross-sectional¹¹ condotto sulla stessa popolazione di bambini, al compimento del loro ottavo anno di vita. In quel caso non erano state trovate differenze statisticamente significative tra il gruppo attivo e quello di controllo riguardo la prevalenza di asma bronchiale in quel particolare momento della vita. Non avendo riscontrato degli esiti rilevanti con quell'analisi, gli autori hanno deciso di esaminare la prevalenza complessiva della diagnosi di asma durante tutto l'arco degli 8 anni, riportando i risultati che vengono ora pubblicati. Sono state inoltre aggiunte rispetto al lavoro precedente considerazioni analoghe anche per la dermatite atopica e le allergie alimentari; per farci un'idea dell'entità degli eventi raggiunta è utile soffermare la nostra attenzione su quella ottenuta nel sottogruppo che presentava i sintomi più severi della malattia, coloro che soffrivano di asma persistente e di dermatite persistente. La prima diagnosi è stata effettuata in 1/58 bambini del gruppo attivo (1,7%) e in 7/62 (11,3%) in quelli del gruppo di controllo, con una Riduzione Assoluta del Rischio (RAR) pari 9,6; il *Number Needed To Treat* (NNT) è pari a 11 (100/9,6), cioè bisogna far adottare le misure preventive previste a 11 coppie madre-bambino, perché 1 bambino non vada incontro ad asma persistente in 8 anni, proprio grazie alle misure preventive. Per la dermatite atopica persistente il NNT è 16. Un simile traguardo merita tanto sforzo? Ognuno lo potrà giudicare, seconda il proprio metro!

Segnalo alcuni limiti che potrebbero aver influenzato i risultati finali di questo studio⁶: 1) l'essere stato organizzato in singolo cieco: i genitori dei due gruppi erano a conoscenza del tipo di intervento utilizzato, per cui coloro che appartenevano al gruppo di controllo avrebbero potuto di loro iniziativa seguire alcune misure profilattiche del gruppo attivo, nell'aspettativa di una possibile effetto preventivo; 2) la scarsa numerosità campionaria; 3) l'aver fatto adoperare nel gruppo attivo, in caso di supplementazione, lattini di tipo HA, la cui efficacia anti allergica è controversa.

Bibliografia

- Mahrshahi S, Peat JK, Marks GB, Mellis CM, Tovey ER, Webb K. Eighteen-month outcomes of house dust mite avoidance and dietary fatty acid modification in the childhood asthma prevention study (CAPS). *J Allergy Clin Immunol* 2003;111:162-8.
- Peat JK, Mahrshahi S, Kemp A, Marks GB, Tovey ER, Webb K. Three year outcomes of dietary fatty acid modification and house dust mite avoidance in the childhood asthma prevention study (CAPS). *J Allergy Clin Immunol* 2004;114:807-13.
- Custovic A, Simpson BM, Simpson A, Kissen P, Woodcock A, for the NAC Manchester Asthma and Allergy Study Group. Effect of environmental manipulation in pregnancy and early life respiratory symptoms and atopy during first year of life: a randomized trial. *Lancet* 2001;358:188-93.

- Chan-Yeung M, Ferguson A, Watson W. The Canadian Childhood Asthma Primary Prevention Study: outcomes at 7 years of age. *J Allergy Clin Immunol* 2005;116:49-55.
- Horak F, Matthews S, Ihorst G, Arshad SH, Frischer T, Kuehr J. Effect of mite-impermeable encasings and an educational package on the development of allergies in a multinational randomized, controlled birth-cohort study-24 months results of the Study of Prevention of Allergy in children in Europe. *Clin Exper Allergy* 2004;34:1220-5.
- Arshad SH, Bateman B, Sadeghnejad A, Gant C, Matthews SM. Prevention of allergic disease during childhood by allergen avoidance: the Isle of Wight prevention study. *J Allergy Clin Immunol* 2007;119:307-13.
- Arshad SH, Matthews S, Gant C. Effect of allergen avoidance on development of allergic disorders in infancy. *Lancet* 1992;339:1493-7.
- Hanifin JM, Rajka G. Diagnostic features of atopic dermatitis. *Acta Derm Venereol* 1983;92:44-7.
- Kramer MS. Maternal antigen avoidance during pregnancy for preventing atopic disease in infants of women at high risk. *Cochrane Library* 2001;CD000133.
- Hays T, Wood RA. A systematic review of the role of hydrolyzed infant formulas in allergy prevention. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2005;159:810-6.
- Primary prevention of asthma and atopy during childhood by allergen avoidance in infancy: a randomised controlled study. *Thorax* 2003;58(6):489-93.