

Nei lattanti non allattati al seno, affetti da DA lieve o moderata, l'utilizzo dei latti parzialmente idrolizzati (Latti HA) è in grado di ridurre la gravità clinica della malattia.

Articolo originale: *Partially hydrolyzed cow's milk formula has a therapeutic effect on the infants with mild to moderate atopic dermatitis: a randomized, double-blind study* – Ying Ying Yin et altri - Pediatric Allergy and Immunology - November 2011

Domanda: P.I.C.O.

Nei bambini non allattati al seno di età inferiore ai sei mesi, affetti da dermatite atopica di grado lieve o moderato, l'assunzione di latte adattato parzialmente idrolizzato (latte HA) rispetto all'assunzione di latte adattato è in grado di ridurre la gravità clinica della loro dermatite?

Commento a cura di Giovanni Simeone - Pediatra di Famiglia - (Mesagne-BR)

Disegno dello studio: Studio Clinico randomizzato in doppio cieco

Occultamento della lista di randomizzazione: La randomizzazione viene effettuata mediante apposito software, ma non vengono descritte le modalità di occultamento della lista.

Cecità: nel corso delle varie visite di controllo, i bambini vengono valutati da pediatri, allergologici e dermatologici, che valutavano i parametri auxologici e la severità della Dermatite atopica. Non vi sono dettagli sulla "cecità" dei vari operatori.

Follow up: lo studio ha una durata di 12 settimane. I bambini vengono valutati al momento dell'arruolamento e successivamente dopo 1, 2 e tre mesi.

Setting: Shangai Children Medical Center, Cina.

Popolazione arruolata:

Vengono arruolati 136 bambini di età inferiore ai sei mesi (età media 4 mesi) affetti da DA lieve o moderata. La definizione di **caso** veniva fatta utilizzando i criteri di Hanifin. Una gravità da lieve a moderata veniva definita se vi era una estensione delle lesioni dal 10 fino al 50% della superficie corporea.

Criteri di inclusione:

bambini con peso superiore ai 2500 grammi, allattati con latte formulato o con allattamento misto, con la quota di LM inferiore al 10% del quantitativo totale di latte assunto. Assenza di sintomatologia propria di APLV.

Criteri di esclusione

APLV, assunzione di altri latti idrolizzati, assunzione di latti di soia, malattie generali gravi congenite o acquisite, incapacità dei genitori di attenersi al protocollo dello studio.

Intervento

assunzione di latte parzialmente idrolizzato di sieroproteine e caseina, (**Morinaga, 5-Chome**, Higa-shihara, Zama-city, Japan) con peso molecolare

intorno ai 3500 Da **vs** latte vaccino adattato, in confezioni di identica forma e aspetto.

I genitori dovevano tenere un diario dei quantitativi di latte assunti giornalmente dal bambino. I bambini venivano visitati al momento dell'arruolamento e dopo 4, 8 e 12 settimane valutando la gravità della DA mediante l'uso di due sistemi di score validati lo **Japanese Dermatological Association Scoring System JDASS**, basato su un altro sistema di score clinico, **l'Eczema Area and Severity Index EASI**(2) e lo SCORing Atopic Dermatitis, SCORAD(3). Basandosi sui criteri dello SCORAD la DA veniva classificata in :

- lieve se il punteggio globale era inferiore a 25;
- moderata se il punteggio si collocava tra 25 e 50;
- severa se > 50.

Erano motivi di esclusione dallo studio eventuali introduzione di cibi solidi, la mancata tenuta del diario alimentare, da parte dei genitori, eventuali reazioni avverse gravi, l'insorgere di malattie gravi e l'eventuale rifiuto dei genitori a proseguire lo studio.

Veniva permesso l'eventuale utilizzo di steroidi topici (mometasone furoato) al bisogno o di antistaminici per via generale.

Nel corso delle visite programmate veniva anche valutato l'accrescimento staturale-ponderale dei bambini. I pazienti arruolati effettuavano, inoltre, al momento dell'ingresso nello studio ed alla fine dello stesso, un prelievo ematico per IgE totali, IgE specifiche per alimenti, dosaggio Th1/Th2 e Treg.

Outcome primari: valutare l'effetto terapeutico di un latte parzialmente idrolizzato nel ridurre la gravità clinica dei bambini affetti da DA lieve o moderata, espressa in maniera obiettiva mediante l'utilizzo di score.

Outcome secondari: valutare i parametri auxologici (peso, lunghezza, circonferenza cranica) nei bambini che assumevano latte HA rispetto ad un latte formulato normale.

Valutare il profilo allergologico: IgE totali, IgE specifiche per alimenti, rapporto Th1/Th2, percentuale delle cellule T regolatorie (Treg).

Risultati

vengono randomizzati nei due bracci di trattamento n. 113 bambini così suddivisi:

- 72 bambini nel gruppo trattato con latte HA
- 41 bambini nel gruppo che assumeva latte adattato normale

Sedici bambini escono dallo studio (drop-out) nel gruppo trattato a causa della scarsa palatabilità del latte, e nove per aver violato il protocollo introducendo cibi solidi o per altre malattie intercorrenti.

Totale dei drop out: 21/72 pari al 29,5%.

Nel gruppo di controllo 11 bambini non terminano lo studio poiché non vi era miglioramento della loro DA: 11/41 pari al 26,8%.

Gli autori effettuano **un'analisi per protocollo** che prevede di esaminare i dati solamente dei pazienti che hanno completato lo studio, portando ovviamente ad un grave bias nel risultato finale.

Box esplicativo

Questo tipo di analisi, anche se appare più ovvia al clinico rispetto al modello **Intention To Treat**, può portare in realtà a grave distorsione (bias) dei risultati del trial. Una volta eliminati dal calcolo i pazienti che hanno violato il protocollo i due bracci a confronto possono infatti essere fortemente sbilanciati nella distribuzione di fattori prognostici in grado di influenzare l'outcome. Per fare un esempio: se alcuni pazienti nel braccio di intervento hanno violato il protocollo a causa di effetti collaterali del farmaco (interrompendone l'assunzione), un'analisi per protocol, che rileva la frequenza dell'outcome solo nei pazienti che hanno assunto il farmaco può portare ad una grave sottostima degli effetti indesiderati del farmaco in quanto è una analisi eseguita sui pazienti più resistenti alle azioni negative del farmaco).

Essendo i punteggi utilizzati nel valutare la gravità della DA delle variabili continue, queste sono espresse dagli autori come mediana con i relativi intervalli di confidenza.

	Tempo 0	1 mese	2 mese	3 mese
Latte HA score JDASS	10 (2-40)	8(1-40)	5 (0-29)	1 (0-39)
Latte adattato score JDASS	4 (3-28)	4 (3-28)	3 (0- 24)	4 (0-27)
Latte HA score Scrad	37 (3-28)	29 (7-58)	22 (0-73)	13 (0-84)
Latte adattato score SCORAD	37 (19-56)	33(6-61)	29 (0-61)	28 (0-64)

Per quanto riguarda il primo degli outcome secondari, ovvero i parametri auxologici dei due gruppi di pazienti, alla fine del periodo di follow-up non vi era alcuna differenza per quanto riguardava il peso, l'altezza e la circonferenza cranica.

Il dosaggio del **rapporto Th1/Th2** e la percentuale di **cellule Treg** viene effettuata per esplorare l'eventuale effetto del latte HA sull'assetto immunitario di tali soggetti. A tal riguardo non vi sono differenze tra i due gruppi al termine dello studio.

Nessuna differenza è stata osservata, inoltre, per quanto riguarda il numero degli eosinofili ed il livello delle IgE totali tra i due gruppi.

Discussione

Nessuna delle Linee Guida più recenti e più autorevoli come quelle del NICE (4) e quella del SIGN (5) prevedono l'utilizzo di latti parzialmente idrolizzati nella terapia di soggetti con DA di grado lieve o moderata. Tali pazienti dovrebbero ben avvalersi, della terapia standard, bagni emollienti, creme idratanti, steroidi topici. Secondo le Users' Guide of Medical Literature, le domande alle quali rispondere, secondo l'EBM, nel valutare uno Studio Clinico Randomizzato sono: **lo studio è valido (validità interna) ?** Quali sono i risultati dello studio? **I risultati dello possono essere applicato a miei pazienti (validità esterna** ovvero trasferibilità dei risultati). E' ovvio che se l'analisi dell RCT oggetto dello studio non passa il vaglio della prima domanda, lo studio è da cestinare il più delle volte. Nonostante sia proprio questo il caso, Ying e collaboratori si affannano a dimostrare come valida nelle loro conclusioni la "novità" di utilizzare latti HA per trattare bambini con dermatite atopica di grado lieve e/o moderata. Di seguito alcuni delle debolezze metodologiche dello studio. Manca ad esempio quali misure sono state messe in atto per i nascondimento della lista di randomizzazione. Non è ben chiaro se i pediatri, i dermatologici, che esaminano i bambini nel loro follow-up fossero completamente "ciechi" al trattamento assegnato ai pazienti.

La famosa **tabella 1** che, in tutti i lavori dovrebbe riportare le variabili più importanti di tutti i soggetti arruolati, nel lavoro di Ying riporta solo le caratteristiche dei pazienti che hanno completato lo studio, come se fosse stata fatta alla fine del trial piuttosto che all'inizio! Non conosciamo, tra le altre cose, la percentuale di soggetti che facevano allattamento misto nei due gruppi.

Non abbiamo alcuna notizia sulla modalità con le quali viene usato lo steroide topico permesso nello studio (mometasone furoato) nessuna indicazione sulle **finger-tips**, sul consumo medio mensile permesso. Viene davvero difficile da credere che bambini con DA lieve o moderata non abbiano potuto giovare in nessun modo di tali presidi terapeutici. Gli Autori non ci dicono nemmeno se i bambini del braccio trattato con latte HA abbiano anche avuto una riduzione del consumo, ad esempio mensile, dell'uso dello steroide topico in precedenza usato, che avrebbe rappresentato un esito "robusto" dell'efficacia della terapia dietetica proposta.

Nessuna validità interna può avere uno studio che nel braccio trattato perde il 22,2% dei soggetti solo per cattiva palatabilità del latte assunto; ed un grande

numero di drop-out si osservano anche nel braccio che assumeva solo latte vaccino adattato: ben il 26,8% per mancato miglioramento clinico della loro DA: non ci dicono a che punto dello studio tali pazienti siano usciti, se ad uscire siano stati quelli con DA di grado lieve, cosa davvero poco verosimile.

Prendendo in considerazione la tabella dei risultati nei due gruppi, valutati secondo le due tipologie di SCORE (perchè utilizzare due tipi di score clinici poi?), nonostante gli autori si affannino a valutare le differenze delle mediane come statisticamente significative, non lo sono poi di molto nei valori assoluti. Da notare **l'amplessima variazione degli intervalli di confidenza**, proprio a significare la bassa numerosità campionaria e l'imprecisione della stima.

Vi è da dire che gli autori, nel paragrafo dedicato alla statistica, non hanno voluto stabilire in anticipo quale differenza oggettiva tra gli score, tra i soggetti trattati e quelli non trattati con latti HA, fosse da loro giudicata " clinicamente significativa". A causa di questo, qualunque differenza fosse emersa dallo studio, per loro sarebbe stato considerato importante.

Vi è da dire che, anche volendo considerare valido tale approccio di curare la DA lieve e/o moderata con i latti HA, come ci si dovrebbe comportare per questi bambini una volta iniziato lo svezzamento? Continuare ad allattare con latte HA? E' noto che la DA è una malattia cronica con periodi di riaccensione e periodi di miglioramento, non si esaurisce certamente solo nei primi sei mesi.

Pare di notare, oramai, una grande spinta delle Aziende produttrici dei latti parzialmente idrolizzati, nel volerli utilizzare in via sperimentale in molte situazioni cliniche nuove. Bisogna poi sottolineare con forza, per quello che riguarda la trasferibilità dei risultati ai pazienti, il problema dei costi più elevati di tali tipi di alimenti per l'infanzia, e della loro non ottimale palatabilità.

Ci sarebbe inoltre piaciuto un questionario di gradimento da parte delle famiglie su tale approccio terapeutico, anche se si tratta di popolazioni differenti, come setting da noi. **The last , but not the least...** una dichiarazione dell'eventuale conflitto di interesse degli Autori dello studio andava quantomeno descritta.

Bibliografia

1. *Partially hydrolyzed cow's milk formula has a therapeutic effect on the infants with mild to moderate atopic dermatitis: a randomized, double-blind study* Ying-Ying Jin, Rui-Ming Cao et altri- *Pediatric Allergy and Immunology* 22(2011) 688-694
2. *The eczema area and severity index (EASI): assessment of reliability in atopic dermatitis. EASI Evalua- tor Group. Hanifin JM -Exp Dermatol* 2001; 10: 11-8.
3. *European Task Force on Atopic Dermatitis. Severity scoring of atopic dermatitis: the SCORAD index. Dermatology* 1993; 186:
4. *NICE Guidelines: atopic dermatitis in children*-<http://guidance.nice.org.uk/CG57>
5. *SIGN Guidelines: Management of atopic eczema in primary care*-<http://www.sign.ac.uk/pdf/sign125.pdf>