

Dalla dermatite atopica all'asma: possibilità di prevenzione farmacologica. I risultati dello studio ETAC

FERNANDO M. DE BENEDETTIS^{1*}, ATTILIO BONER^{2*}, LUISA BUSINCO^{3*}, PAOLO MEGLIO^{3*}, GIOVANNI CAVAGNI^{4*},
ALESSANDRO FIOCCHI^{5*}, MASSIMO MASI^{6*}

¹Clinica Pediatrica dell'Università di Perugia, ²Clinica Pediatrica dell'Università di Verona, ³Clinica Pediatrica dell'Università di Roma, ⁴Clinica Pediatrica dell'Università di Brescia, ⁵Clinica Pediatrica dell'Università di Milano, ⁶Clinica Pediatrica dell'Università di Bologna, *ETAC Italian Study Group

Un gruppo di bambini con dermatite atopica è stato sottoposto a un tentativo di prevenzione nei riguardi dell'asma (18 mesi di cetirizina contro placebo). Non c'è stata differenza tra il gruppo trattato e il gruppo di controllo; ma nei pazienti già sensibilizzati a pneumoallergeni all'inizio dell'esperimento la prevalenza dell'asma è risultata ridotta dal trattamento. Questo risultato è interessante (effetto antiastmatico della cetirizina) ma per ora insufficiente per affermare un effetto preventivo della cetirizina; sarà dunque necessario valutare i risultati del follow-up.

La prevalenza di asma, dermatite atopica e rinocongiuntivite allergica è notevolmente aumentata negli ultimi venti anni nei Paesi industrializzati e ciò indubbiamente rappresenta un peso economico considerevole per la società¹.

Diversi dati epidemiologici e clinici evidenziano che l'atopia, intesa come anomala reattività cutanea ad allergeni comuni, costituisce un importante fattore predittivo per lo sviluppo di iperreattività bronchiale² e mostra una stretta correlazione non solo con la stessa iperreattività bronchiale^{3,4}, ma anche con la prevalenza, la gravità e la persistenza dell'asma^{5,6,7}.

Nel 50-70% di adulti^{8,9} e bambini^{10,11,12} con dermatite atopica isolata è riscontrabile un aumento della reattività bronchiale aspecifica, suggerendo una predisposizione latente all'asma in questi soggetti. Di fatto diversi studi dimostrano che la prevalenza dell'asma nei bambini con dermatite atopica è molto elevata (dal 30% al 76%)^{13,14}, particolarmente nei soggetti con manifestazioni cutanee più gravi¹⁵. Inoltre la presenza di dermatite atopica nelle prime epoche della vita è un importante fattore predittivo per l'insorgenza di manifestazioni respiratorie nelle età successive¹⁶. Considerando il ruolo importante svolto dagli eosinofili nella patogenesi della dermatite atopica e dell'asma, è possibile supporre che

FROM ATOPIC DERMATITIS TO ASTHMA: EVALUATION OF EARLY TREATMENT WITH CETIRIZINE (*Medico e Bambino* 18, 421-424, 1999)

Key words

Atopic dermatitis, Asthma, Atopy, IgE, Pneumoallergens, Cetirizine

Summary

A multicentre study was carried out to evaluate the efficacy of early treatment with cetirizine of children affected by atopic dermatitis. 817 patients aged 12 to 24 months and affected by atopic dermatitis were randomized to receive either cetirizine (0.25 mg/kg twice a day) or placebo for 18 months. Total and specific IgE levels as well as physical examination were performed throughout the study period. Sensitivity to house mite and cat but also to pollen were shown to be highly predictive of the risk of subsequent development of asthma. There were no significant differences between cetirizine and placebo groups with respect to the development of asthma but in the subgroup of patients with high baseline IgE for pollen and house dust mite treatment with cetirizine was associated with lower incidence of asthma. These results cannot be considered conclusive until the data on longer follow-up will be available.

l'attivazione degli eosinofili nelle sedi delle lesioni cutanee sia seguita dal passaggio e dalla successiva localizzazione di tali cellule nel tessuto bronchiale¹⁷.

L'idea di poter individuare con sufficiente sicurezza i soggetti a rischio di sviluppare allergie e di riuscire in qualche modo a modificare la storia naturale delle malattie allergiche è un concetto affascinante ed è intuitivo che molti sforzi siano stati compiuti in questa direzione. Tuttavia finora nessuna strategia ha

avuto successo in tal senso. La storia di atopia nei familiari di primo grado e il dosaggio delle IgE nel cordone ombelicale hanno un modesto valore predittivo per lo sviluppo di future allergie¹⁸; d'altro canto la maggior parte dei bambini con manifestazioni atopiche non appartiene alla categoria dei soggetti da considerare a "rischio allergico" al momento della nascita¹⁸. L'esposizione ad elevati livelli di allergeni ambientali nel primo anno di vita costituisce un fattore importante nel

favorire la sensibilizzazione¹⁹, tuttavia i vari tentativi di prevenzione dietetica o ambientale hanno prodotto risultati contraddittori^{20,21,22}.

Da tutto questo emerge la difficoltà di una profilassi primaria, in quanto la stessa risulterebbe non necessaria per alcuni bambini e sarebbe invece disastrosa per molti di coloro che ne avrebbero bisogno.

Considerando gli stretti rapporti tra dermatite atopica e asma, la possibilità di una prevenzione secondaria di questa malattia, cioè il tentativo di impedirne la comparsa in individui che già manifestano altri segni di atopìa, rappresenta certamente un'alternativa molto allettante²³. Due studi hanno dimostrato che un intervento farmacologico precoce con cetotifene in soggetti "a rischio", rispettivamente bambini con dermatite atopica²⁴ e bambini con storia familiare di allergia ed elevati valori di IgE²⁵, è in grado di ridurre in maniera significativa lo sviluppo di asma. Tuttavia gli studi in questione presentano diversi limiti, costituiti essenzialmente dalla scarsa numerosità dei soggetti, dall'assenza di un adeguato follow-up e dal fatto che il disegno di studio non prevedeva la correlazione tra l'effetto osservato e la sensibilizzazione a specifici allergeni.

Lo studio ETAC (*Early Treatment of Atopic Child*) rappresenta l'applicazione su base scientifica del concetto di prevenzione farmacologica precedentemente esposto e la conseguente attuazione di uno studio multicentrico internazionale di elevato impegno organizzativo. Lo studio si propone come obiettivo principale di verificare se il trattamento precoce con cetirizina, un antistaminico di nuova generazione potente e selettivo²⁶, sia a in grado di ridurre l'insorgenza di asma in bambini con dermatite atopica. Per la finalità dello studio, l'asma è definito come "la comparsa di almeno tre episodi di tosse notturna con disturbo del sonno o wheezing in un contesto clinico dove altre cause possono essere escluse". Nel progetto originario lo studio prevedeva una prima fase di trattamento della durata di 18 mesi, seguita da una seconda fase di follow-up della durata di 6 mesi. Questa seconda fase è stata successivamente prolungata per ulteriori 3 anni. Un periodo di follow-up così lungo non è mai stato attuato in studi similari e ci si auspica pertanto di ottenere da questo progetto dati importanti sull'evoluzione delle manifestazioni allergiche nella specifica popolazione in esame.

Le motivazioni della scelta della cetirizina nascono dai dati su alcune proprietà antinfiammatorie del farmaco, che è capace di inibire in vivo sia l'espressione delle ICAM-1 sull'epitelio nasale e congiuntivale²⁷ sia il reclutamento degli eosinofili nei principali organi bersaglio della reazione allergica²⁸.

Lo studio ha coinvolto diversi Centri di ricerca in 12 nazioni europee e in Canada. I criteri di inclusione erano costituiti dall'età compresa tra 12 e 24 mesi, dalla presenza di dermatite atopica con anamnesi negativa per episodi asmatici e dall'esistenza di una familiarità atopica positiva in almeno un genitore o fratello. Nella prima fase dello studio i bambini sono stati trattati, secondo un protocollo in doppio cieco contro placebo, con cetirizina 0.25 mg/kg x 2 volte al giorno per un periodo di 18 mesi. Tale dosaggio rappresenta una dose doppia di quella attualmente consigliata in pediatria.

Durante lo studio i bambini erano seguiti con regolarità attraverso appositi diari clinici e visite programmate (ogni tre mesi durante il primo anno, successivamente ogni 6 mesi), in occasione delle quali veniva effettuata una specifica valutazione riguardo al comportamento della dermatite (classificata secondo il sistema SCORAD) e all'eventuale comparsa di asma. Consensualmente venivano determinati alcuni parametri atti a valutare lo stato atopico del soggetto (eosinofili ematici, IgE totali, IgE specifiche per 5 allergeni -polline, acaro, epitelio di gatto, uovo, latte-, ECP) e la sicurezza del farmaco (esami ematochimici di routine, ECG, valutazione dello sviluppo psicomotorio). Sono stati arruolati 817 bambini (407 nel gruppo attivo, 410 nel gruppo placebo) con notevole apporto numerico da parte dell'Italia che, con i suoi 113 pazienti, costituisce la seconda nazione come nu-

merosità di arruolamenti dopo l'Olanda.

Lo studio ha permesso di ottenere informazioni molto importanti, sia per quanto riguarda le caratteristiche epidemiologiche dei pazienti al momento dell'arruolamento, sia per quanto attiene i risultati riguardanti la prima fase di confronto tra i trattamenti. La seconda parte dello studio è attualmente in corso.

Dati epidemiologici

Così come riscontrato in altre malattie allergiche, i risultati confermano la maggiore prevalenza della dermatite atopica nei soggetti di sesso maschile²⁹. I dati riguardanti i valori delle IgE totali e specifiche sono riportati nella *Tabella I*. Essi rafforzano il concetto, non nuovo ma importante anche da un punto di vista pratico, che almeno 1/3 dei bambini con evidente malattia "atopica" non è "atopico" sulla base dei valori delle IgE totali o specifiche. È stata comunque riscontrata una stretta correlazione tra la gravità clinica della dermatite atopica e i valori delle IgE totali.

I fattori che aumentavano significativamente la probabilità di avere valori elevati di IgE totali erano costituiti dall'uso di gas da cucina, dall'esposizione al fumo passivo e dall'assenza del gatto in casa. La correlazione tra valori elevati delle IgE totali e l'assenza del gatto in casa è difficile da interpretare, ma potrebbe essere dovuta a una selezione negativa conseguente alla tendenza delle famiglie a evitare la permanenza del gatto in casa in presenza di una forma grave di dermatite. La correlazione tra i valori delle IgE totali e l'uso del gas da cucina era particolarmente evidente per l'Italia, nazione caratterizzata da un'elevatissima percentuale di uso di gas da cucina (80%) e di soggetti con elevati valori di IgE totali (66%). Al contrario, i valori più bassi delle IgE totali erano riscontra-

PAZIENTI CON VALORI ELEVATI DI IgE TOTALI
E DI IgE SPECIFICHE AL MOMENTO DELL'ARRUOLAMENTO

| | Numero (%) |
|---|---------------|
| Valori elevati di IgE totali | 348/735 (47%) |
| Valori elevati di IgE specifiche: | |
| Latte vaccino | 235/727 (32%) |
| Uovo | 268/490 (55%) |
| Polvere di casa | 118/712 (17%) |
| Gatto | 132/645 (20%) |
| Valori elevati di IgE totali o di almeno una delle IgE specifiche | 457/665 (69%) |

Tabella I. Il 69% dei soggetti con eczema ha segni biologici di atopìa (IgE).

ti in Svezia, dove il gas da cucina è stato pressoché completamente sostituito dall'elettricità.

Un'elevata correlazione statistica era inoltre osservata tra la sensibilizzazione al gatto (elevata in Canada e Regno Unito, bassa in Italia, Spagna e Svezia) e la presenza dell'animale in casa. Questi dati contrastano con quanto riscontrato negli adulti, nei quali la sensibilizzazione risulta indipendente dalla presenza del gatto in casa. Ciò è verosimilmente dovuto alla diffusione pressoché ubiquitaria dell'epitelio di questo animale, con conseguente facilità alla sensibilizzazione nell'intera popolazione. I risultati riscontrati al riguardo nello studio ETAC potrebbero comunque trovare una spiegazione plausibile nell'ancora scarso contatto esterno di bambini di un'età così precoce.

La sensibilizzazione all'acaro non era correlata alla presenza della moquette in camera da letto, ma erano riscontrabili differenze tra i vari Paesi. In alcune nazioni come l'Inghilterra e la Svezia esisteva infatti una stretta correlazione tra i due fenomeni, ma ciò non avveniva in Paesi come l'Italia, dove verosimilmente l'acaro può proliferare dovunque nell'ambiente domestico.

La presenza di moquette in camera da letto influenzava invece in maniera significativa la sensibilizzazione all'epitelio del gatto, probabilmente in quanto la moquette è capace di fungere da reservoir di questo allergene. È possibile al riguardo supporre che l'acaro, essendo un allergene meno potente rispetto a quello del gatto, impieghi più tempo per sensibilizzare i soggetti. La sensibilizzazione all'acaro era maggiormente evidente negli ambienti rurali e ciò sembra essere in linea con i recenti dati dello studio ISAAC³⁰. È stato al riguardo ipotizzato che la maggiore frequenza di infezioni nell'ambiente urbano possa sopprimere la risposta allergica in seguito alla produzione di interferon-gamma da parte delle cellule TH1 e alla conseguente soppressione dell'attività TH2 associata all'atopia³¹.

La sensibilizzazione al latte vaccino era associata a diversi fattori. Nel complesso è stata riscontrata una correlazione paradossale tra sensibilizzazione al latte vaccino e durata dell'allattamento materno, in analogia con alcune osservazioni della letteratura³² e in disaccordo con altre³³. Questa mancata protezione da parte dell'alimentazione al seno può essere spiegata con una sensibilizzazione prenatale, immediatamente post-nata-

le (aggiunte) o attraverso il latte materno. Ciò è risultato particolarmente evidente per l'Italia che, pur vantando una percentuale tra le più alte (58%) di soggetti allattati al seno per un periodo superiore a tre mesi, mostrava la più elevata sensibilizzazione al latte vaccino (53%) tra tutte le nazioni. Una relazione inversa è invece stata osservata in Svezia, forse per merito delle misure ambientali recentemente raccomandate in quella nazione per i bambini allergici. In effetti è probabile che nel favorire la sensibilizzazione verso il latte vaccino (che peraltro non sembra importante nel condizionare l'evoluzione in asma) giochino fattori diversi dalla dieta. La sensibilizzazione al latte vaccino era infatti correlata positivamente all'utilizzo del gas da cucina e al fumo passivo in casa.

Identificazione dei fattori di rischio

I due gruppi risultavano confrontabili riguardo alle caratteristiche (età, sesso, gravità clinica della dermatite atopica, storia familiare di atopia) al momento dell'arruolamento³⁴.

Il rischio relativo di sviluppare asma al termine dei 18 mesi di trattamento nel gruppo placebo è significativamente aumentato (rischio variabile da 1.4 a 1.7) solo nei pazienti che al momento dell'arruolamento presentavano valori elevati di IgE totali (>30 kU/l) o di IgE specifiche (>35 kU/l) per il polline, la polvere di casa e l'epitelio del gatto. Questi dati confermano quelli della letteratura per ciò che riguarda l'acaro e il gatto^{35,36} ed evidenziano per la prima volta l'importanza predittiva della ipersensibilità alle graminacee. La sensibilizzazione ad alimenti non risulta invece predittiva; altri³⁷ hanno trovato invece che la sensibilità all'uovo è rilevante; la differenza è da attribuire alla diversità delle popolazioni, o della brevità del follow-up.

I valori basali degli eosinofili circolanti, dell'ECP sierica e delle IgE specifiche per alimenti non hanno egualmente mostrato alcuna significatività predittiva per asma (Tabella II).

I risultati del trattamento

Al termine dei 18 mesi di trattamento non è stata complessivamente riscontrata alcuna differenza significativa riguardo allo sviluppo di asma tra il gruppo trattato con placebo (38.0%) e quello trattato con cetirizina (37.7%). Tuttavia, il trattamento con cetirizina ha ridotto significativamente l'insorgenza di asma nei bambini realmente al rischio, cioè in quelli che al momento dell'arruolamento presentavano sensibilizzazione per graminacee, acaro della polvere o entrambi (Tabella III). Questi pazienti rappresentano circa il 20% della popolazione dello studio.

Nonostante la cetirizina sia stata impiegata a un dosaggio doppio rispetto a quello usualmente utilizzato in pediatria e per un lungo periodo di tempo, la sicurezza del farmaco è stata ampiamente confermata. Infatti i vari test di laboratorio, l'ECG e le valutazioni per lo sviluppo psicomotorio eseguiti con regolarità durante il periodo di trattamento non hanno evidenziato differenze significative tra i due gruppi. A conferma dell'attività antistaminica del farmaco, è inoltre da segnalare la minore presenza di orticaria nel gruppo attivo (5.8%) rispetto a quello placebo (16.1%).

In conclusione, lo studio ETAC ha permesso di evidenziare che la somministrazione precoce di cetirizina per un periodo di 18 mesi è in grado di ridurre lo sviluppo di asma al termine del trattamento in specifici sottogruppi di bambini (quelli già sensibilizzati a pneumoallergeni all'inizio del trattamento, che ragionevolmente costituiscono il gruppo

| FATTORI DI RISCHIO PER LO SVILUPPO DI ASMA NEL GRUPPO PLACEBO | | | | | |
|---|----------------|--------|----------------|--------|-------|
| Fattore di rischio | Valore normale | (%) | Valore elevato | (%) | p |
| IgE totali | 62/185 | (33.5) | 75/172 | (43.6) | 0.027 |
| IgE per graminacee | 103/294 | (35.0) | 20/34 | (58.8) | 0.001 |
| IgE per acaro | 96/277 | (34.7) | 35/68 | (51.5) | 0.005 |
| IgE per acaro e graminacee | 82/249 | (32.9) | 44/82 | (53.7) | 0.001 |
| IgE per epitelio di gatto | 81/244 | (33.2) | 32/68 | (47.1) | 0.032 |
| IgE per latte vaccino | 82/228 | (36.0) | 52/127 | (40.9) | ns |
| IgE per uovo | 43/140 | (30.7) | 55/140 | (39.3) | ns |
| Eosinofili periferici | 88/252 | (34.9) | 30/63 | (47.6) | ns |

Tabella II. La sensibilizzazione ad alimenti non costituisce un fattore di rischio per asma nei lattanti con eczema, a differenza della sensibilizzazione a inalanti.

CASI DI ASMA INTERVENUTI DURANTE LO STUDIO
IN BASE AL TIPO DI TRATTAMENTO*

| | Placebo | | Cetirizina | | p |
|----------------------------|---------|--------|------------|--------|-------|
| | numero | (%) | numero | (%) | |
| Popolazione globale | 151/397 | (38.0) | 150/398 | (37.7) | ns |
| IgE totali | 75/172 | (43.6) | 64/168 | (38.1) | ns |
| IgE per graminacee | 20/34 | (58.8) | 10/36 | (27.7) | 0.002 |
| IgE per acaro | 35/68 | (51.5) | 16/56 | (28.5) | 0.005 |
| IgE per acaro e graminacee | 44/82 | (53.7) | 26/76 | (34.2) | 0.006 |
| IgE per epitelio di gatto | 32/68 | (47.1) | 26/64 | (40.6) | ns |
| IgE per latte vaccino | 52/127 | (40.9) | 35/114 | (30.7) | ns |
| IgE per uovo | 55/140 | (39.3) | 38/122 | (31.2) | ns |
| Eosinofili periferici | 30/63 | (47.6) | 32/75 | (42.7) | ns |

*Casistica globale e sottogruppi con valori elevati di IgE totali, di IgE specifiche e di eosinofili al momento dell'arruolamento

Tabella III. Molto rilevante l'effetto protettivo della cetirizina nel gruppo dei soggetti sensibilizzati ad acaro e graminacee.

più a rischio) rispetto al placebo. Sarà al riguardo oltremodo importante verificare se tale differenza tra i due gruppi sarà ancora mantenuta nel tempo e, in pratica, se un trattamento così concepito sia davvero in grado di modificare la storia naturale dell'evoluzione allergica nei bambini affetti da dermatite atopica. Lo studio ha inoltre permesso di identificare quali bambini con dermatite atopica presentano un rischio più elevato di sviluppare asma e ciò sicuramente costituisce un elemento molto importante in possesso del pediatra, soprattutto ai fini dei comportamenti pratici da adottare.

Bibliografia

- Asher MI, Keil U, Anderson HR, et al: World wide variation in prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, atopic eczema: ISAAC. *Lancet* 351, 1225-32, 1998.
- Van Asperen PP, Kemp AS, Mukhi A: Atopy in infancy predicts severity of bronchial hyperresponsiveness in later childhood. *J Allergy Clin Immunol* 85, 790-5, 1990.
- Witt C, Stuckey MS, Woolcock AJ, Dawkins RL: Positive allergy skin prick test with bronchial histamine responsiveness in unselected population. *J Allergy Clin Immunol* 77, 698-702, 1986.
- Peat JK, Salome CM, Sedgwick CS, et al: A prospective study of bronchial hyperresponsiveness and respiratory symptoms in a population of Australian schoolchildren. *Clin Exp Allergy* 19, 299-306, 1989.
- Cockcroft DW, Murdock KY, Berscheid BA: Relationship between atopy and bronchial responsiveness to histamine in a random population. *Ann Allergy* 53, 26-9, 1984.
- Zimmerman B, Feanny S, Reisman J, et al: Allergy in asthma. I. The dose relationship of allergy to severity of childhood asthma. *J Allergy Clin Immunol* 81, 63-70, 1988.
- Gruber W, Eber E, Steinbrugger B, et al: Atopy, lung function and bronchial responsiveness in symptom-free paediatric asthma pa-

- tients. *Eur Respir J* 10, 1041-5, 1997.
- Barker AF, Hirshman CA, D'Silva R, Hanifin JM: Airway responsiveness in atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 87, 780-3, 1991.
- Brinkman L, Raaijmakers JAM, Bruijnzeel-Koomen CAFM, et al: Bronchial and skin reactivity in asthmatic patients with and without atopic dermatitis. *Eur Respir J* 10, 1033-40, 1997.
- Price JF, Cogswell JJ, Joseph MC, Cochrane GM: Exercise-induced bronchoconstriction, skin sensitivity, and serum IgE in children with eczema. *Arch Dis Child* 51, 912-7, 1976.
- Corbo GM, Ferrante E, Maccocchi B, et al: Bronchial hyperresponsiveness in atopic dermatitis. *Allergy* 44, 595-8, 1989.
- Salob SP, Laverty A, Atherton DJ: Bronchial hyperresponsiveness in children with atopic dermatitis. *Pediatrics* 91, 13-6, 1993.
- Businco L, Ziruolo MG, Ferrara M, et al: Natural history of atopic dermatitis in childhood: an updated review and personal experience of a five-year follow-up. *Allergy* 44 (suppl 9), 70-8, 1989.
- Salob SP, Atherton DJ: Prevalence of respiratory symptoms in children with atopic dermatitis attending pediatric dermatology clinics. *Pediatrics* 91, 8-12, 1993.
- Queille-Roussel C, Raynaud F, Saurat J-H: A prospective computerized study of 500 cases of atopic dermatitis in childhood. *Acta Derm Venereol* (Stockh), Suppl. 114, 87-92, 1985.
- Bergmann RL, Edenharter G, Bergmann KE, et al: Atopic dermatitis in early infancy predicts allergic airway disease at 5 years. *Clin Exp Allergy* 28, 965-70, 1998.
- Schauer U, Trube M, Jager R, et al: Blood eosinophils, eosinophil-derived proteins, and leukotriene C4 generation in relation to bronchial hyperactivity in children with atopic dermatitis. *Allergy* 50, 126-32, 1995.
- Bergmann RL, Edenharter G, Bergmann KE, et al: Predictability of early atopy by cord blood IgE and parental history. *Clin Exp Allergy* 27, 752-60, 1997.
- Whan U, Bergmann R, Kulig M, et al: The natural course of sensitization and atopic disease in infancy and childhood. *Pediatr Allergy Immunol* 8 (suppl 10), 16-20, 1997.
- Morgan WJ, Martinez FD: Risk factors for

developing wheezing and asthma in childhood. *Pediatr Clin North Am* 39, 1185, 1992.

- Peat JK, Li J: Reversing the trend: reducing the prevalence of asthma. *J Allergy Clin Immunol* 103, 1-10, 1999.
- Gern JE, Lemanske RF: Pediatric allergy. Can it be prevented? *Pediatr Clin North Am* 19, 233-52, 1999.
- Zeiger RS: Secondary prevention of allergic disease: an adjunct to primary prevention. *Pediatr Allergy Immunol* 6, 127-38, 1995.
- Iikura Y, Naspitz CK, Mikawa H, et al: Prevention of asthma by ketotifen in infants with atopic dermatitis. *Ann Allergy* 68, 233-6, 1992.
- Bustos GJ, Bustos D, Bustos GJ, Romero O: Prevention of asthma with ketotifen in preasthmatic children: a three-year follow-up study. *Clin Exp Allergy* 25, 568-73, 1995.
- Campoli-Richards DM, Buckley MM, Fitton A: Cetirizine. A review of its pharmacological properties and clinical potential in allergic rhinitis, pollen-induced asthma and chronic urticaria. *Drugs* 40 (5), 726-81, 1990.
- Ciprandi G, Buscaglia S, Pesce G, et al: Cetirizine reduces inflammatory cell recruitment and ICAM-1 (or CD54) expression on conjunctival epithelium in both early and late-phase reactions after allergen-specific challenge. *J Allergy Clin Immunol* 95, 612-21, 1995.
- Redier H, Chanez P, De Vos C, et al: Inhibitory effect of cetirizine on the bronchial eosinophil recruitment induced by allergen inhalation challenge in allergic patients with asthma. *J Allergy Clin Immunol* 90, 215-24, 1992.
- ETAC Study Group: Determinants of total and specific IgE in infants with atopic dermatitis. *Pediatr Allergy Immunol* 8, 177-84, 1998.
- Kaur B, Anderson HR, Austin J, et al: Prevalence of asthma symptoms, diagnosis and treatment in 12-14 year old children across Great Britain (International Study of Asthma and Allergies in Childhood, UK). *BMJ* 316, 118-24, 1998.
- Holt PG: A potential vaccine strategy for asthma and allied atopic diseases. *Lancet* 344, 456-8, 1994.
- Lindfors ATB, Danielsson L, Enochsson E, et al: Allergic symptoms up to 4-6 years of age in children given cow milk neonatally. *Allergy* 47, 207-11, 1992.
- Saarinne UM, Kajosaari M: Breastfeeding as prophylaxis against atopic disease: prospective follow-up study until 17 years. *Lancet* 346, 1065-9, 1995.
- ETAC Study Group: Allergic factors associated with the development of asthma and the influence of cetirizine in a double-blind, randomized, placebo-controlled trial: First result of ETAC. *Pediatr Allergy Immunol* 9, 116-24, 1998.
- Nickel R, Kulig M, Forster J, et al: Sensitization to hen's egg at the age of 12 months is predictive for allergic sensitization to common indoor and outdoor allergens at the age of three years. *J Allergy Clin Immunol* 99, 613-7, 1997.
- Marks GB, Tovey ER, Green W, et al: The effect of change in house dust mite allergen exposure on the severity of asthma. *Clin Exp Allergy* 25, 114-8, 1995.
- Quirce S, Dimich-Ward H, Chan H, et al: Major cat allergen (Fel d I) levels in the homes of patients with asthma and their relationship to sensitization to cat dander. *Ann Allergy Asthma Immunol* 75, 325-30, 1995.