



da: Amelia Licari

Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo, S.C. Pediatria, Pavia

E-mail: amelialicari@gmail.com

## Is 30 minutes between doses long enough in oral food challenges?

M.E. Pettersson, B.M. Flokstra-de Blok, S. van der Heide, J. Kukler, A.E. Dubois

*Pediatr Allergy Immunol 2014;25:615-7.*

Il test di provocazione orale in doppio cieco contro placebo (DBPCFC) rappresenta il *gold standard* per la diagnosi di allergia alimentare<sup>1,2</sup>. Soprattutto nell'ambito della ricerca scientifica sono disponibili diversi protocolli, che differiscono nella dose iniziale, nell'incremento delle dosi, negli intervalli di tempo tra la somministrazione delle dosi, e nella dose massima. In generale, come indicato nelle linee guida PRACTALL e più recentemente nella Position Paper EAACI sull'allergia alimentare, l'intervallo di tempo tra le dosi è compreso tra 15 e 30 minuti. Il lavoro del gruppo olandese di Dubois parte dal presupposto che non è tuttora definito se l'intervallo di 30 minuti tra le somministrazioni sia sufficientemente "sicuro" nell'evitare le reazioni dovute all'accumulo delle dosi, quest'ultime potenzialmente più severe rispetto a quelle dovute alle dosi singole. Lo scopo dello studio è stato quindi verificare se, nei pazienti con un tempo di reazione (tempo intercorso tra l'ingestione dell'alimento e la successiva reazione clinica) uguale o superiore ai 30 minuti, si verifica un accumulo delle dosi somministrate e se questo determina una maggiore severità della reazione stessa.

Analizzando 232 casi di DBPCFC positivi, eseguiti in bambini di età compresa tra 7 mesi e 17 anni per testare i 5 più comuni allergeni alimentari (latte, uovo, arachide, nocciola e noce), gli autori hanno individuato due gruppi: il primo costituito dai pazienti con tempo di reazione uguale o superiore a 30 minuti, il secondo costituito dai pazienti con tempo di reazione inferiore ai 30 minuti. L'analisi comparativa dei due gruppi ha dimostrato che la dose scatenante (o dose soglia di reazione) e la dose cumulativa in grado di determinare la reazione clinica sono significativamente più alte nel gruppo dei pazienti con tempo di reazione uguale o superiore a 30 minuti rispetto all'altro gruppo, nel quale la reazione si verifica nei primi 30 minuti. Non è stata invece dimostrata una differenza nella severità clinica della reazione tra i due gruppi di pazienti. Per tale motivo gli autori concludono che esiste un gruppo di pazienti in cui si verifica un accumulo delle dosi e che l'intervallo di 30 minuti tra le dosi stesse rappresenta comunque un tempo sufficientemente lungo da permettere che il test possa essere eseguito in sicurezza. Questa osservazione offre diversi spunti di riflessione, sia teorici che pratici.

In generale, la procedura di esecuzione del DBPCFC (la dose iniziale, la progressione delle dosi, l'intervallo di tempo tra la somministrazione delle dosi, il timing di somministrazione del placebo, il punteggio clinico attribuito all'eventuale reazione e i criteri per interrompere il test) può influenzarne l'*outcome* e la qualità dei dati scientifici da esso prodotti. In questo senso, come dimostrato dallo studio olandese, intervalli di tempo tra le somministrazioni più ravvicinati possono risultare in un più rapido accumulo delle dosi, portando quindi a stimare livelli soglia di reazione più alti.

Questo dato si inserisce nell'attualissimo dibattito scientifico in merito ai metodi di determinazione dei valori soglia di reazione per i vari allergeni alimentari. Attraverso l'esecuzione del DBPCFC, è possibile ottenere il valore soglia di reazione (*Eliciting Doses*, EDs) individuale: tale valore è compreso tra la dose massima che non determina alcuna reazione avversa (*No Observed Adverse Effect Level*, NOAEL) e la dose minima in grado di determinare una reazione avversa (*Lowest Observed Adverse Effect Level*, LOAEL); nell'ambito dell'allergia

alimentare il termine “soglia” viene di solito approssimato alla LOAEL, nonostante l’accuratezza di questa approssimazione dipenda proprio dall’intervallo tra le dosi somministrate <sup>3</sup>.

Partendo dai valori individuali, attraverso un modello di distribuzione statistica è possibile estrapolare i valori soglia di reazione di riferimento nell’ambito della popolazione. Conoscere tali valori è di fondamentale importanza non solo a scopo diagnostico e terapeutico ma anche in termini di qualità della vita; i vari sforzi scientifici in questo ambito avrebbero infatti il fine ultimo di influenzare globalmente le norme di etichettatura dei prodotti alimentari per implementare la sicurezza dei pazienti allergici <sup>3</sup>. Nell’ambito del progetto europeo EuroPrevall, intrapreso nel 2005, sono nate delle raccomandazioni generali per l’esecuzione dei DBPCFC con l’intento di standardizzarne la procedura e di raccoglierne successivamente i dati per analisi di popolazione: tra queste, l’intervallo di tempo tra le dosi non deve essere inferiore ai 20-30 minuti <sup>4</sup>.

Risulta emblematico da questo punto di vista lo studio pubblicato ad Agosto 2014 su *Journal of Allergy & Clinical Immunology* dal gruppo tedesco di Blumchen <sup>5</sup>, condotto su bambini con allergia all’arachide sottoposti a un test di provocazione orale in aperto modificato con intervalli di somministrazione tra le dosi pari a 2 ore, concepito con l’intento di riprodurre una situazione di esposizione all’allergene più simile a quella della vita reale (ovvero ingestione occasionale o accidentale di tracce o piccole quantità di arachide). In più del 70% dei bambini sottoposti al test è stato osservato un tempo di reazione superiore ai 30 minuti, con una latenza media di 55 minuti, ed è stato possibile stimare un valore soglia di reazione nel 5% (ED<sub>05</sub>) della popolazione allergica di 1,95 mg per la proteina dell’arachide, valore più basso rispetto a quello riportato in altri studi simili precedenti <sup>6,7</sup>.

Dalla revisione dei dati di oltre 55 studi internazionali condotti su adulti e bambini, il gruppo di studio “*Voluntary Incidental Trace Allergen Labeling*” (VITAL 2.0) ha più recentemente rivisto i valori soglia di reazione in grado di determinare una reazione clinica nell’1% (ED<sub>01</sub>) della popolazione allergica: 0,2 mg per la proteina dell’arachide, 0,1 mg per il latte vaccino, 0,03 mg per l’uovo e 0,1 mg per la nocciola <sup>8</sup>. Un altro dato interessante che si evince è che la determinazione dei valori soglia per alcuni allergeni è influenzata soprattutto dall’età dei pazienti: il campione di adulti allergici a latte e uovo è infatti ridotto per la progressiva acquisizione della tolleranza con la crescita; gli autori sottolineano che non ci sono invece differenze nei valori ED<sub>05</sub> per l’arachide e la nocciola tra adulti e bambini.

Rimane ancora da chiarire se esiste una correlazione tra la severità clinica delle reazioni e i valori soglia per i diversi allergeni, anche se dai risultati di uno studio tedesco del 2009 e da quelli dello studio VITAL 2.0 le reazioni a basse dosi di allergene sembrerebbero essere di lieve entità <sup>8,9</sup>.

Dal punto di vista pratico, l’esecuzione del DBPCFC risulta laboriosa sia in termini di impegno di personale che di tempi di esecuzione ed è destinata solo a casi selezionati e a scopo scientifico di ricerca; in termini di sicurezza del paziente, anche nell’esecuzione del test di provocazione orale in aperto, un intervallo tra le dosi uguale o inferiore ai 30 minuti identifica la maggior parte delle reazioni acute; tale intervallo deve essere “aggiustato” sulla base della storia clinica del paziente, in particolare se viene riportata una storia di reazioni ritardate.

Alla luce di quanto discusso, non si può ignorare il fatto che esiste una certa quota di pazienti che, in relazione alla durata dell’intervallo di tempo tra le dosi, può presentare reazioni “da accumulo” e, se da un lato i tempi tecnici di esecuzione del test potrebbero allungarsi, prevedere un intervallo di tempo tra le dosi uguale o maggiore di 30 minuti potrebbe diminuire il potenziale rischio di reazioni di entità più severa.

## Bibliografia

- 1 Sampson HA, Gerth van Wijk R, Bindslev-Jensen C, et al. Standardizing double-blind, placebo-controlled oral food challenges: American Academy of Allergy, Asthma & Immunology - European Academy of Allergy and Clinical Immunology PRACTALL consensus report. *J Allergy Clin Immunol* 2012;130:1260-74.
- 2 Muraro A, Werfel T, Hoffmann-Sommergruber K, et al. EAACI food allergy and anaphylaxis guidelines: diagnosis and management of food allergy. *Allergy* 2014;69:1008-25.
- 3 Crevel RWR, Ballmer-Weber BK, Taylor S, et al. Thresholds or “How much is too much?”. Chapter 5. Risk Management for Food Allergy. Academic Press, Elsevier 2014.

- 4 Crevel RWR, Ballmer-Weber BK, Holzhauser T, et al. Thresholds for food allergens and their value to different stakeholders. *Allergy* 2008;63:597e609.
- 5 Blumchen K, Beder A, Beschorner J, et al. Modified oral food challenge used with sensitization biomarkers provides more real-life clinical thresholds for peanut allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2014;134:390-8.
- 6 Blom WM, Vlieg-Boerstra BJ, Kruizinga AG, et al. Threshold dose distributions for 5 major allergenic foods in children. *J Allergy Clin Immunol* 2013;131:172-9.
- 7 Taylor SL, Moneret-Vautrin DA, Crevel RW, et al. Threshold dose for peanut: risk characterization based upon diagnostic oral challenge of a series of 286 peanut-allergic individuals. *Food Chem Toxicol* 2010;48:814-9.
- 8 Allen KJ, Remington BC, Baumert JL, et al. Allergen reference doses for precautionary labeling (VITAL 2.0): Clinical implications. *J Allergy Clin Immunol* 2014;133:156-64.