

da: **Simona Barni**

SODc Allergologia, Azienda Ospedaliero Universitaria, A. Meyer, Firenze

E-mail: simonabarni@hotmail.com

Randomized controlled trial of early regular intake to prevent egg allergy

D.J. Palmer, T.R. Sullivan, M.S. Gold, S.L. Prescott, M. Makrides

J Allergy Clin Immunol. 2016 Aug 20. pii: S0091-6749(16)30793-X. doi: 10.1016/j.jaci.2016.06.052.

Introduzione

L'età ideale per introdurre cibi potenzialmente allergizzanti nella dieta di un lattante è stata a lungo dibattuto nelle ultime due decadi. Inizialmente l'approccio per la prevenzione primaria dell'allergia alimentare si basava sulla strategia dell'esclusione dell'alimento. Nel 2000 le Linee Guida raccomandavano che i cibi più allergizzanti (come uovo, latte e arachidi) fossero evitati durante i primi tre anni di vita¹. Nel corso degli anni studi sia osservazionali sia su modelli animali hanno mostrato che la strategia dell'"evitamento" non aveva effetti benefici². Come risultato, dal 2008, le precedenti Linee Guida del 2000 sono state abbandonate². Questo di Palmer et al. rappresenta il più grande trial randomizzato controllato (RCT) in doppio cieco che studia il rischio di sviluppare allergia all'uovo in caso d'introduzione precoce dell'uovo nella dieta di un lattante: lo STEP (Starting Time of Egg Protein) trial.

Metodi

Lo studio è un trial multi centrico randomizzato controllato in doppio cieco. Sono arruolati nello studio lattanti a rischio ereditario di sviluppare malattie allergiche, cioè lattanti con madre atopica (storia di malattia allergica diagnosticata da un medico con sensibilizzazione ad almeno uno dei comuni aeroallergeni). Sono esclusi lattanti con eczema o qualsiasi sintomo di malattia allergica e che abbiano assunto uovo prima della randomizzazione.

I lattanti di 4-6 mesi sono divisi in maniera randomizzata in due gruppi: quello d'intervento (407 lattanti) che è sottoposto all'assunzione giornaliera di polvere di uovo crudo intero pastorizzato (0.4 g di proteine di uovo al giorno) e quello di controllo sottoposto all'assunzione di polvere di riso (413 lattanti) fino ai 10 mesi. A entrambi i gruppi è inserito nella dieta uovo cotto a 10 mesi. I lattanti sono stati sottoposti al prelievo di sangue a 4-6.5 mesi, prima della prima assunzione della polvere con o senza uovo e a 12 mesi per dosare le IgE sieriche specifiche verso l'uovo. A 12 mesi i lattanti sono stati sottoposti a skin prick test (SPT) e test di provocazione orale (TPO) con uovo crudo (1/2 uovo intero).

L'outcome primario è stato quello di vedere se i due gruppi mostravano un diverso rischio di sviluppare allergia all'uovo definita come positività al test di provocazione e dello SPT a 12 mesi.

Risultati

Da Gennaio 2011 a Novembre 2014 sono stati arruolati 820 lattanti in due gruppi: 407 nel gruppo d'intervento (uovo) e 413 nel gruppo di controllo (egg-free). Il 95% dei pazienti (782/820) si è presentato all'appuntamento finale, 748 su 820 pazienti (91%) hanno effettuato lo SPT e sono stati sottoposti al TPO con l'uovo (outcome primario).

Per l'outcome primario non si sono osservate differenze tra i due gruppi in percentuale di lattanti che hanno sviluppato un'allergia IgE mediata all'uovo [gruppo uovo 7% (26/371) contro 10.3% (39/377) gruppo controllo; aRR 0.75; IC 95% 0,48-1,17; p = 0,20]. Una maggiore percentuale di partecipanti nel gruppo d'intervento ha interrotto l'assunzione di uovo dovuto a una reazione allergica confermata (25/407, 6,1% contro 6/413, 1,5%). Non ci sono state reazioni anafilattiche alla polvere di uovo intero pastorizzato una volta iniziata l'introduzione dello stesso a 4-6,5 mesi di vita.

A 12 mesi di vita, le IgE sieriche specifiche per uovo erano più alte nel gruppo d'intervento in confronto al gruppo di controllo (IC 95% 1,09- 6,85; p = 0,03).

Discussione

Questo trial non ha mostrato evidenze circa il rischio di sviluppare un'allergia IgE mediata all'uovo nel primo anno di vita in lattanti che lo introducevano tra i 4 e i 6,5 mesi.

Lo STEP RCT è stato disegnato come un trial di prevenzione primaria includendo lattanti a rischio di sviluppare allergia (con madri atopiche) ma che non avessero nessun sintomo allergico o eczema al momento del reclutamento.

Il limite maggior dello STEP è il mancato raggiungimento dell'originaria grandezza del campione di 1194 pazienti, stabilito per avere una riduzione significativa del rischio di sviluppare un'allergia all'uovo pari al 50%. Un altro possibile limite dello studio può essere che la differenza di 4-6 mesi tra il timing d'introduzione nella dieta dell'uovo (4-6,5 mesi contro i 10 mesi) possa non essere abbastanza lunga.

Il punto forte dello STEP trial è che è uno studio in doppio cieco e che è stato condotto un TPO con l'uovo standardizzato a 12 mesi, considerato il "gold" standard per fare diagnosi di allergia all'uovo. Lo STEP trial ha un altro punto forte: il 95% dei pazienti si sono presentati alla visita finale a 12 mesi. Considerando il lungo periodo d'intervento (4-6 mesi) la percentuale di compliance dell'84% per il regolare utilizzo della polvere e del 99% per seguire una dieta "egg free" in entrambi i gruppi è stata eccellente.

È importante notare che nello STEP trial, che ha coinvolto lattanti senza sintomi di eczema prima dell'assunzione d'uovo come cibo solido, non ci sono state reazioni anafilattiche all'introduzione di uovo; comunque il 6% dei lattanti nel gruppo che assumeva l'uovo ha confermato di essere allergico all'uovo crudo, reagendo al TPO.

Inoltre più del 90% dei lattanti che ha reagito all'uovo crudo, tollerava comunque l'uovo sia cotto sia nei prodotti da forno nella dieta.

Conclusioni

Emerge dallo studio di Palmer et al. che, anche se la precoce introduzione di uovo (4-6,5 mesi) in lattanti a rischio allergico (madri atopiche) non modifica il rischio di sviluppare allergia all'uovo a 12 mesi, non apporta nemmeno qualche sostanziale vantaggio rispetto alla ritardata introduzione (10 mesi). Inoltre anche se non si sono verificati casi di anafilassi durante l'assunzione di uovo crudo durante lo studio, ci sono state reazioni allergiche di modesta entità (orticaria, angioedema, vomito) tanto è vero che il 6% di lattanti nel gruppo d'intervento ha dovuto stoppare la regolare assunzione di uovo.

Anche l'Enquiring about Tolerance (EAT) trial³ ha studiato se la precoce introduzione di alimenti allergizzanti nella dieta di lattanti di 3 mesi (gruppo d'intervento) potesse proteggere dal rischio di sviluppare allergia alimentare dopo l'anno rispetto a coloro che introducevano gli stessi alimenti dopo i 6 mesi (gruppo di controllo). Il trial non ha mostrato alcuna efficacia nella precoce introduzione di cibi allergizzanti. Anzi è stato notato che nel gruppo d'intervento, 7 pazienti hanno sviluppato la *Food Protein Induced Enterocolitis Syndrome* (FPIES) ad un alimento (di cui 6 all'uovo), mentre solo 3 pazienti nel gruppo di controllo hanno sviluppato FPIES (nessuno all'uovo); anche se non è stata una differenza statisticamente significativa, questi dati possono suggerire che la precoce introduzione di uovo cotto possa essere correlato con lo sviluppo di FPIES.

I recenti studi, ad eccezione delle linee guida americane⁴, non hanno modificato le raccomandazioni pratiche che i pediatri offrono alle famiglie in Europa e in Australia come le recenti linee guida ASCIA⁵ propongono nel loro conclusivo consiglio di "introdurre cibi solidi intorno ai 6 mesi, non prima dei 4 mesi, quando il lattante è pronto dal punto di vista dello sviluppo psicomotorio, mentre è allattato ancora al seno. Inoltre il burro di arachidi, l'uovo cotto, i latticini e il grano devono essere introdotti nel primo anno di vita anche nei lattanti ad alto rischio di sviluppare allergia".

Bibliografia

- 1 American Academy of Pediatrics. Committee on Nutrition. Hypoallergenic infant formulas. *Pediatrics* 2000;106(2 Pt 1):346-9.
- 2 Prescott SL, Smith P, Tang M, et al. The importance of early complementary feeding in the development of oral tolerance: concerns and controversies. *Pediatr Allergy Immunol* 2008;19:375-80.
- 3 Perkin MR, Logan K, Tseng A, et al. Randomized trial of introduction of allergenic foods in breast-fed infants. *N Engl J Med* 2016;374:1733-43.
- 4 Fleischer DM, Spergel JM, Assa'ad AH, et al. Primary prevention of allergic disease through nutritional interventions. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2013;1:29-36.
- 5 ASCIA Guidelines - infant feeding and allergy prevention. http://www.allergy.org.au/images/pcc/ASCIA_guidelines_infant_feeding_and_allergy_prevention.pdf. Accessed 11 August 2016.