

# Quando iniziare l'introduzione degli alimenti solidi: i risultati dell'EAT study

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(18):1733-43

Rubrica *L'articolodelmese*

a cura di *Costantino Panza*

**L'introduzione nella dieta di cibi allergenici a scopo preventivo in bambini allattati al seno prima dei sei mesi di età ha una base scientifica e deve essere proposta a tutte le famiglie? Vi presentiamo le conclusioni di un importante RCT con un follow-up a tre anni svolto in Gran Bretagna.**

## Background

Il dibattito su quando iniziare l'alimentazione complementare ed il timing dei diversi tipi di alimento in relazione al rischio di comparsa di allergia è sempre vivace anche a causa delle possibili implicazioni sull'allattamento al seno. Ci sono scarse prove sull'efficacia di interventi dietetici per la riduzione dell'incidenza di allergia alimentare in età pediatrica. Per molto tempo le linee guida scientifiche hanno consigliato di ritardare l'introduzione di cibi solidi per evitare il rischio di comparsa di allergie. Alcuni recenti studi osservazionali e un recente RCT (LEAP Study), eseguito su una popolazione di lattanti a rischio allergico, hanno sottolineato l'opportunità di una pronta introduzione di alimenti allergici (arachidi) a una età più precoce dei 6 mesi, il momento indicato dal WHO per l'inizio dell'alimentazione complementare.

## Scopi

Lo scopo principale dell'EAT study, acronimo di Enquiring about Tolerance, indagine sulla tolleranza agli alimenti, è quello di verificare se l'introduzione precoce, da 3 a 6 mesi di vita, di alcuni principali allergeni alimentari previene la comparsa di allergia alimentare all'età di tre anni, misurata attraverso una prova da carico orale. Obiettivo secondario la misurazione di una sensibilizzazione allergica attraverso il prick test.

## Metodi

Arruolamento di 1303 bambini allattati esclusivamente al seno che all'età di 3 mesi venivano assegnati, in modo randomizzato, a continuare con l'allattamento al seno esclusivo fino a 6 mesi prima dell'introduzione dell'alimentazione complementare secondo la discrezionalità dei genitori (651 bambini), oppure a una introduzione a partire dai 3 mesi, ed entro i 6 mesi di vita, di sei alimenti allergenici: arachidi, uovo cotto, latte vaccino, sesamo, pesce, frumento (652 bambini) mentre continuavano ad essere allattati al seno secondo precise regole: all'inizio yogurt, lasciando il frumento come ultimo alimento, e consumando

circa 4 grammi di proteine la settimana. Prima di iniziare l'alimentazione complementare i bambini del gruppo di intervento eseguivano il prick test e, se positivo, venivano sottoposti a un test da carico orale per l'alimento, ricevendo l'indicazione di evitarlo se il test risultava positivo. Tutte le famiglie compilavano un questionario ogni mese fino al primo anno di vita, quindi ogni tre mesi. I bambini erano sottoposti a una valutazione clinica all'età di 1 anno e 3 anni (Figura). Per valutare l'aderenza al regime dietetico nei bambini del gruppo di intervento è stata misurata la presenza di proteine di arachide nella polvere presente sul letto di casa.

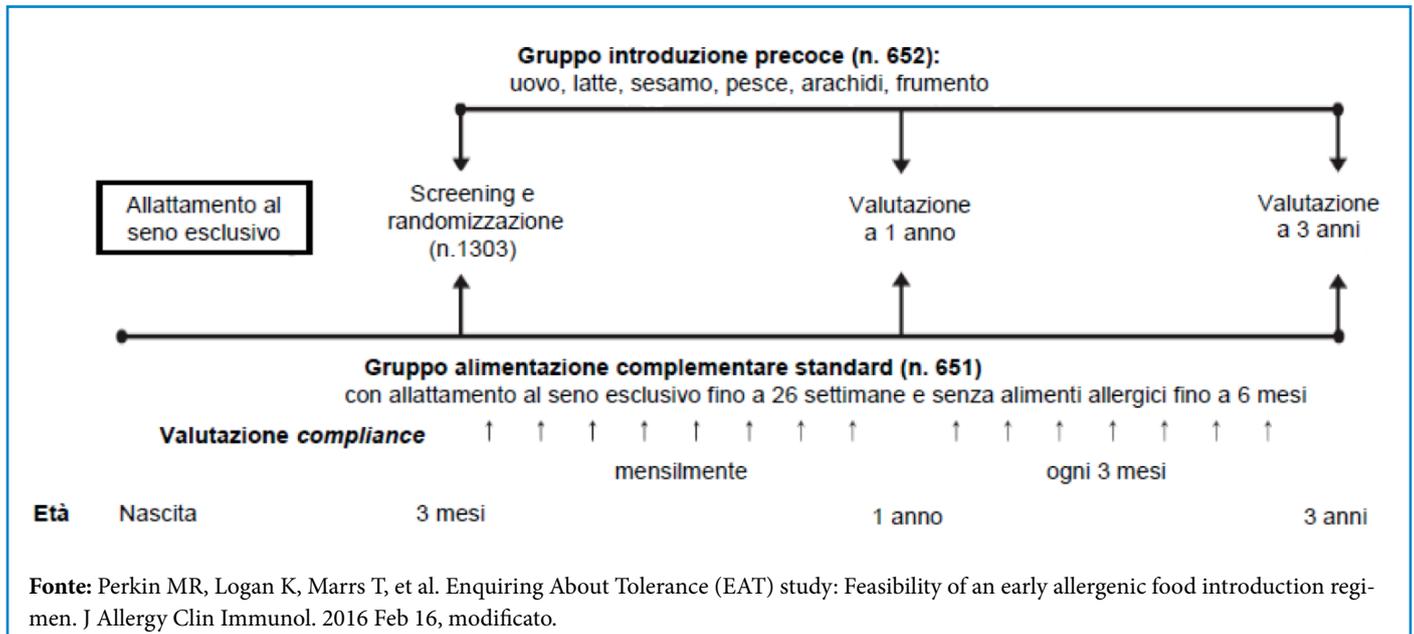
## Risultati

Per l'outcome primario sono stati considerati 595 bambini su 651 del gruppo di controllo (91.4%) e 567 su 652 (87%) del gruppo di intervento. L'allergia alimentare ad uno o più dei sei alimenti è stata sviluppata da 42 bambini (7.1%) del gruppo di intervento e da 32 bambini (5.6%) del gruppo di controllo senza il rilievo di una significatività statistica ( $p = 0.32$ , RR 0.80, IC 95% 0.51-1.25). Anche la prevalenza di allergia a più di un cibo tra i due gruppi non presentava significatività statistica ( $p = 0.17$ ). L'analisi dei prick test non ha portato a differenze statisticamente significative nell'analisi per intenzione ( $p = 0.07$  a 1 anno,  $p = 0.47$  a 3 anni). Nell'analisi per protocollo la percentuale di bambini con allergia alimentare era significativamente più bassa nel gruppo di intervento (2.4%, 5 bambini su 208) rispetto al gruppo di controllo (7.3%, 38 bambini su 528) ( $p = 0.01$ , RR 0.33 IC 95% 0.13-0.83). In quest'ultimo modello di analisi l'allergia alle arachidi e all'uovo si presentava significativamente più bassa nel gruppo di intervento (rispettivamente  $p = 0.003$  e  $p = 0.009$ ), mentre non è stata rilevata una percentuale statisticamente significativa di allergia nei due gruppi in riferimento al sesamo, pesce, latte e frumento. L'aderenza al protocollo è stata abbastanza elevata nel gruppo di controllo: 524 bambini su 651 (80.5%) hanno seguito le indicazioni dei ricercatori, in confronto a solo 208 bambini su 652 (31.9%) del gruppo di intervento.

## Conclusioni

Il trial non ha mostrato l'efficacia della precoce introduzione di alimenti allergenici rispetto a un modello di introduzione standard. L'analisi dei dati ha sollevato la questione se la prevenzione

Figura. Protocollo dell' EAT study



sia dose dipendente.

**Commento**

Uno dei consigli anticipatori tradizionalmente più attesi dalle mamme e più offerti dai pediatri, quando e come iniziare l'alimentazione complementare, ad oggi non ha basi scientifiche e le principali linee guida rispecchiano questa incertezza (Tabella). L'EAT study è un trial di cui attendevamo con trepidazione i risultati. L'obiettivo di questa ricerca era quello di risolvere un quesito molto dibattuto: per ridurre l'allergia alimentare è giusto introdurre gli alimenti a rischio allergico a una età definita precoce (12-20 settimane di vita) in una popolazione di bambini allattati al seno non a rischio allergico? L'EAT study è un trial di grande importanza per l'elevato numero di famiglie arruolate, il quesito a cui vuole dare una risposta, la qualità dei cibi proposti, l'impegno dei ricercatori a dare trasparenza alla ricerca (il sito web <http://www.eatstudy.co.uk/> è stato creato alla partenza dello studio e ha sempre fornito le principali informazioni sullo studio in corso) e, non ultimo, per il fatto che è stato finanziato da agenzie pubbliche.

Le conclusioni dello studio sono limpide: non ci sono prove scientifiche che una introduzione di cibi considerati a rischio allergico dal terzo-quarto mese di vita possa proteggere dal rischio di allergia. Questi sono i risultati dell'analisi per intenzione a trattare, analisi più adeguata per un trial clinico le cui conclusioni riflettono, con la massima fedeltà possibile, quello che può avvenire nella realtà di tutti i giorni. Un'ulteriore analisi per protocollo, proposta dagli autori dello studio, evidenzia invece un significativo effetto positivo [vedi anche [Newsletter pediatrica 2014;11\(2\)](#), pag.10 per la definizione di questi due tipi di analisi]. In essa vengono considerati solo i pazienti che hanno aderito strettamente al protocollo e quindi, sulla base di questo tipo di analisi statistica, si potrebbe dire che l'alimentazione complementare precoce, se fatta bene, funziona. In realtà l'analisi per

protocollo ha in sé una serie di limiti che ne inficiano la credibilità. Essa valuta l'efficacia in condizioni ideali di compliance, ma non tiene conto degli abbandoni dovuti agli effetti collaterali o per altri motivi. Più del 60% delle famiglie del gruppo di intervento non hanno aderito. Questo non accade invece nel gruppo con introduzione tradizionale che registra una perdita di circa il 20% dei bambini. In questo gruppo vengono registrati un numero più elevato di bambini allergici e ciò crea uno sbilanciamento, non solo numerico, tra i due gruppi analizzati per protocollo, anche se gli autori tentano una correzione nell'analisi. Pertanto non si possono accettare i risultati delle analisi effettuate per protocollo in quanto i due gruppi non sono più comparabili e la randomizzazione non è più rispettata a causa dell'elevatissima mancanza di compliance nel gruppo di intervento. Anche se accettissimo la correttezza metodologica dell'analisi per protocollo, resta un grosso punto di domanda sulla proposta di invitare, nella pratica ambulatoriale, tutte le famiglie a una introduzione precoce degli alimenti considerando la scarsa aderenza a questo consiglio anticipatorio: i tanti abbandoni che questo studio ha dovuto registrare ne sono una prova concreta.

L'EAT study racconta un'altra cosa importante: un genitore non offre, o un bambino non assume, i cibi all'età di tre quattro mesi. All'inizio del quarto mese solo il 20% dei bambini del gruppo di intervento avevano assunto le proteine dell'uovo, pesce, sesamo, arachidi, e all'inizio del quinto mese meno della metà assumeva le quantità raccomandate di 4 grammi di proteine per ogni alimento alla settimana. Dei 652 lattanti del gruppo di intervento, solo 224 hanno assunto 3 grammi di proteine/sett di 5 alimenti per almeno 5 settimane tra i 3 e i 6 mesi di età, così come era stato richiesto dal protocollo di studio. I ricercatori hanno proposto alcuni motivi per questa scarsa aderenza: la comparsa di reazioni allergiche all'inizio dell'alimentazione complementare, un rifiuto del bambino ad alimentarsi con questi cibi (sintomo di una nascente sensibilizzazione allergica?) oppure un errore nella randomizzazione. Noi possiamo aggiungere la possibile diffidenza di un

Tabella. Età consigliata per iniziare l'alimentazione complementare e durata dell'allattamento al seno secondo alcune LG scientifiche

	Durata allattamento	Alimentazione complementare
NHLBI 2011 (National Heart, Lung and Blood Institute)	1 anno o più	4-6 mesi
ESPGHAN 2009 (European Society for Paediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition)	fino a che madre o figlio lo desiderano	>17 e < 26 settimane
AAP 2012 (American Academy of Pediatrics)	1 anno o più	6 mesi
IFJWG 2012 (Infant Feeding Joint Working Group)	1 anno o più	-
ABMBD 2008 (Academy of breastfeeding Medicine Board of Directors)	1 anno o più	-
NICE 2008 (National Institute for Health and Clinical Excellence)	fino a che madre o figlio lo desiderano	6 mesi
WHO 2011 (World Health Organization)	2 anni o più	6 mesi
EFSA 2009 (European Food Safety Authority)	-	4-6 mesi
IOM 2011 (Institute of Medicine)	-	4-6 mesi

**Fonte:** Zalewski BM, et al. Nutrition of Infants and Young Children (1-3 Years) and its Effect on Later Health: A Systematic Review of Current Recommendations (EarlyNutrition Project). Crit Rev Food Sci Nutr. 2015 Mar 9:0. [Epub ahead of print], modificato.

genitore a questo modello di introduzione precoce degli alimenti, anche se i partecipanti erano ben consapevoli delle modalità di questo protocollo di studio (su 3716 famiglie a cui era stata proposta la partecipazione, ben 2397 avevano rifiutato). Un'altra difficoltà può essere stata quella di non prevedere l'introduzione in cieco degli alimenti, ossia l'assunzione di purea con o senza proteine nei due gruppi. Oppure, più semplicemente, un bambino di tre, quattro o cinque mesi non è interessato ad assumere alimenti al di fuori del latte della mamma.

I ricercatori segnalano che il precoce inizio dell'alimentazione complementare non influenza la durata dell'allattamento al seno: 593 bambini del gruppo di intervento venivano allattati al seno all'età di 6 mesi rispetto ai 618 bambini del gruppo di controllo, una differenza non significativa ( $p = 0.99$ ) [1]. La durata media dell'allattamento è stata di 49 settimane nel gruppo di intervento e di 50 settimane nel gruppo di controllo. Gli ottimi risultati sulla prevalenza di allattamento materno sono dovuti all'impegno dei ricercatori a sostenere l'allattamento e all'arruolamento di famiglie motivate ad allattare al seno anche se si perde l'obiettivo di un allattamento esclusivo fino al sesto mese: meno del 5% del gruppo di intervento è allattato esclusivamente al seno all'età di 5 mesi rispetto al 67% dei bambini del gruppo di controllo.

Sono stati giustamente raccolti i dati sulla sicurezza di questo tipo di intervento (sintomi allergici, shock, disturbi intestinali, infezioni, eczema), ma non è stato valutato lo stile del genitore nell'offerta dei cibi all'età di 3-4 o 5 mesi. Il genitore è stato intrusivo, ha insistito o forzato nell'alimentazione con i cibi solidi per rispettare il protocollo della ricerca, mancando di rispetto ai segnali provenienti dal bambino? Noi non lo sappiamo, anche se lo stile di una alimentazione responsiva è il momento fondamentale nella costruzione di una buona alimentazione [2].

Altri RCT sono stati costruiti per comprendere il momento migliore per iniziare l'alimentazione complementare in relazione all'allergia, tra cui il LEAP study [3], con l'introduzione dell'arachide al 4° mese di vita in lattanti a rischio allergico, STAR (Solids Timing for Allergy Research) study [4] che indaga l'allergia all'uovo misurata tramite IgE a 12 mesi in lattanti con eczema dopo l'introduzione regolare di uovo a partire dai 4 mesi, il HEAP (Hen's Egg Allergy Prevention) trial [5] che ha valutato l'allergia all'uovo tramite IgE all'età di 1 anno in lattanti non a rischio a cui è stato offerto l'uovo a partire dai 4 mesi di età. A differenza del LEAP study che ha evidenziato un effetto protettivo dell'introduzione di arachidi sul rischio di allergia, gli RCT a doppio cieco che hanno indagato la somministrazione di uovo dal 4° mese non hanno dato esiti che sostengono tale ipotesi. Sono attualmente in corso altri studi sperimentali per valutare il rischio di allergia in relazione all'alimentazione complementare: il Beating Egg Allergy (BEAT), il Preventing Peanut Allergy in Atopic Dermatitis (PEAAD), il Starting Time for Egg Protein (STEP) e il Preventing Atopic Dermatitis and Allergies (PreventADALL). Attendiamo i risultati e li leggeremo con attenzione.

Ad oggi, tuttavia, le prove di efficacia affermano l'assenza di basi scientifiche che impongono di effettuare un'alimentazione complementare secondo un rigido schema e secondo particolari istruzioni mediche. Siamo preoccupati, invece, di possibili distorsioni della comunicazione scientifica se leggeremo nuove linee guida o ascolteremo l'opinione di esperti che dichiareranno le prime iniziali evidenze sull'introduzione degli alimenti solidi a tre mesi di vita. Purtroppo, sono già uscite le prime dichiarazioni giornalistiche e di esperti che percorrono questa falsa strada. Una sorta di agnotologia, di cui abbiamo una lunga esperienza, e che solo un aggiornamento indipendente ed effettuato in prima persona sulle fonti originali può contrastare. I risultati dell'EAT

study sono disponibili gratuitamente sul sito del [New England of Medicine](#): sfruttiamo l'occasione.

- 
1. Perkin MR, Logan K, Marris T, et al. Enquiring About Tolerance (EAT) study: Feasibility of an early allergenic food introduction regimen. *J Allergy Clin Immunol*. 2016 Feb 16. pii: S0091-6749(16)00135-4. doi: 10.1016/j.jaci.2015.12.1322. [Epub ahead of print]
  2. Black MM, Aboud FE. Responsive feeding is embedded in a theoretical framework of responsive parenting. *J Nutr*. 2011;141(3):490-4
  3. Du Toit G, Sayre PH, Roberts G, et al. Immune Tolerance Network LEAP-On Study Team. Effect of Avoidance on Peanut Allergy after Early Peanut Consumption. *N Engl J Med*. 2016 14; 74(15): 1435-43
  4. Palmer DJ, Metcalfe J, Makrides M, et al. Early regular egg exposure in infants with eczema: A randomized controlled trial. *J Allergy Clin Immunol* 2013; 132: 387-92.
  5. Bellach J, Schwarz V, Ahrens B, et al. Early introduction of hen's egg during weaning results in frequent allergic reactions: first results from a randomized placebo-controlled trial on hen's egg allergy prevention. *EAACI Online Library* 2015.

---

**Per corrispondenza**

[costpan@tin.it](mailto:costpan@tin.it)