

Messaggi fuorvianti sull'introduzione precoce di alimenti allergizzanti



Adriano Cattaneo*, Sergio Conti Nibali**

*Epidemiologo, Trieste; **Pediatra di famiglia, Messina

Nel corso degli ultimi anni sono rimbalzati sulla rete molti messaggi relativi all'età di introduzione di alimenti potenzialmente allergizzanti. Abbiamo verificato quanto le informazioni indirizzate ai lettori di alcuni siti internet fossero coerenti con gli studi scientifici citati. Dall'analisi di due studi clinici randomizzati, dai quali questi siti desumono raccomandazioni sull'importanza di introdurre precocemente alimenti allergizzanti nella dieta dei lattanti, abbiamo tratto la conclusione che questi messaggi sono fuorvianti e, per certi versi, inappropriati.

In the last few years, several messages on the age of introduction of potentially allergenic foods have bounced in internet. We verified the extent to which information addressed to the users of some internet sites were consistent with the cited scientific studies. From the analysis of two randomized clinical trials, from which these sites derive recommendations on the importance of an early introduction of allergenic foods in the infant diet, we draw the conclusion that these messages are misleading and, in some ways, inappropriate.

Introduzione

L'informazione che viaggia sul web, raggiungendo una platea potenzialmente sconfinata di utenti, ne può influenzare i comportamenti. Quando si riferisce ad aspetti legati alla salute, può indurre a prendere decisioni che possono essere in contrasto con le evidenze scientifiche correnti.

Nel corso degli ultimi anni sono rimbalzati sulla rete molti messaggi relativi all'età di introduzione di alimenti potenzialmente allergizzanti. Ci è sembrato interessante verificare quanto le informazioni rivolte agli utenti fossero coerenti con i risultati degli studi scientifici che spesso venivano citati a sostegno. Ci siamo limitati a due esempi (Box 1 e 2) lanciati sul web dopo la pubblicazione di due studi clinici rando-

mizzati su un'importante rivista medica. Il primo è un sito generico per mamme, il secondo un sito rivolto in maniera specifica ai medici [1,2].

Lo studio LEAP

Si tratta di uno studio clinico controllato condotto in Gran Bretagna, randomizzato e aperto, cioè non in cieco o doppio cieco [3]. Non era infatti possibile nascondere al gruppo di intervento, cioè ai genitori che dovevano dare le arachidi ai loro figli, il fatto che stavano dando le arachidi. Il fatto di non poter usare il cieco o il doppio cieco toglie un poco di validità, ma non troppa, allo studio.

Per entrare a far parte della ricerca, i bambini dovevano avere almeno 4 e meno di 11 mesi di età e dovevano soffrire di grave ec-

zema, grave allergia alle uova o entrambe queste condizioni. Si tratta di bambini ad alto rischio di allergia, anche se non necessariamente allergia alle arachidi. Qualsiasi conclusione di questo studio si applica quindi solo a bambini ad alto rischio di allergia (possibilmente alle arachidi) e non a tutti i bambini. L'editoriale che accompagna l'articolo afferma che negli Stati Uniti, dove questo tipo di allergia ha una frequenza maggiore che in altri Paesi, i bambini allergici alle arachidi sono circa il 2% della popolazione [4]. Lo stesso editoriale suggerisce anche, prima di decidere se introdurre precocemente le arachidi nella dieta di un bambino, di far fare un test cutaneo a un allergologo ai bambini tra 4 e 8 mesi di età a rischio di allergia, per scoprirne la predisposizione. Una raccomandazione che dubitiamo sia fattibile e che complicherebbe, probabilmente senza necessità, un processo naturale come dovrebbe essere l'introduzione di alimenti complementari.

A questo punto i bambini erano randomizzati o al gruppo di intervento o al gruppo di controllo. Quelli del gruppo di controllo dovevano evitare di consumare arachidi, più precisamente proteine di arachidi, fino a 60 mesi (5 anni) di età compiuti. Quelli del gruppo di intervento erano all'inizio sottoposti a una prova: i genitori somministravano loro 2 grammi di proteine di arachidi (corrispondenti a circa 8 arachidi) in singola dose. Se non vi era nessuna reazione, la dose di proseguimento era di 6 grammi di proteine di arachidi (sostituibili con equivalenti quantità di burro di arachidi) alla settimana, divisi in tre o più dosi, fino all'età di 5 anni. Se vi era una reazione allergica, si diceva ai genitori di evitare l'uso di arachidi, ma questi bambini erano mantenuti nel gruppo di intervento ai fini dell'analisi statistica finale *per intention-to-treat* (cioè in base alla randomizzazione), anche se erano esclusi dall'analisi *per protocol* (cioè in base a cosa avessero effettivamente mangiato).

Ma a che età i bambini del gruppo di intervento hanno cominciato a mangiare arachidi? Meno del 3% aveva tra i 4 e i 5 mesi, mentre l'età mediana era di 7,8 mesi (range interquartili tra 6,3 e 9,1 mesi). Oltre il 50%, cioè, aveva più di 7,8 mesi

BOX 1

"Per scongiurare l'allergia alle arachidi bisogna mangiarle fin da piccoli: lo dice un recente studio inglese pubblicato sul *New England Journal of Medicine* e condotto su 600 bambini tra i 4 e gli 11 mesi. L'introduzione progressiva di questi alimenti nella dieta, infatti, porterebbe a una riduzione di oltre l'80% del disturbo. I ricercatori hanno diviso i bambini in due gruppi in maniera casuale, uno che consumava arachidi e l'altro no. I bambini che avevano cominciato a mangiare precocemente questi alimenti, all'età di 5 anni vantavano un tasso di allergie inferiore dell'81% rispetto agli altri. ... Questo lavoro è una conferma di risultati precedenti, dice Attilio Boner, Direttore UOC di Pediatria dell'Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata Policlinico G.B. Rossi di Verona. Molte ricerche ormai hanno messo in luce come l'introduzione precoce di cibi allergizzanti nella dieta dei bambini riduca il rischio di allergia. Già nel 2008 l'ESPGHAN (la Società europea di gastroenterologia, epatologia e nutrizione pediatrica) raccomandava ai genitori di introdurre tutti gli alimenti, anche quelli allergizzanti, tra la 17ª e la 27ª settimana di vita, possibilmente senza sospendere l'allattamento materno. A questa idea si è giunti dopo una revisione sistematica dei precedenti lavori della letteratura scientifica eseguita per avviare all'eterogeneità di raccomandazioni e per fornire informazioni corrette e aggiornate sullo svezzamento." [1]

quando ha ricevuto la prima dose di arachidi e probabilmente oltre l'80% aveva già compiuto i 6 mesi, perché il 25% aveva meno di 6,3 mesi. Purtroppo né l'articolo né le appendici dello stesso riportano completamente la distribuzione per età dei bambini dei gruppi intervento e controllo. Cosa vuol dire allora, in questo caso, "introduzione precoce"? Non certo quello che scrivono i siti riportati nei **Box 1 e 2**. In questo caso per "precoce" si intende prima di quanto raccomandato in precedenza; e la raccomandazione, in Gran Bretagna, era di aspettare il compimento dei 12 mesi, mentre negli Stati Uniti era di aspettare fino al compimento del terzo anno di età.

L'analisi *per intention-to-treat* mostra che a 5 anni di età il 13,7% dei bambini del gruppo di controllo aveva sviluppato un'allergia alle arachidi, contro l'1,9% dei bambini del gruppo di intervento; una riduzione dell'allergia dell'86,1%. L'analisi *per protocol* ha dato risultati molto simili. Per quanto riguarda l'aderenza al trattamento, nei primi due anni di età nessun bambino del gruppo di controllo aveva ingerito arachidi, mentre la dose mediana settimanale nel gruppo di intervento era di 7,7 grammi. L'aderenza

non è stata egualmente rigorosa tra i 2 e i 5 anni, ma come abbiamo visto ciò non ha influenzato i risultati finali. Uno studio di follow up mostra che la protezione contro l'allergia da arachidi restava uguale anche a 72 mesi (6 anni) di età [5].

I risultati sembrano abbastanza chiari. L'applicazione degli stessi nella realtà di tutti i giorni lo è meno. Abbiamo già citato la difficoltà di identificare i bambini ad alto rischio e di sapere se questo alto rischio si applica all'allergia alle arachidi, piuttosto che alle uova o ad altri cibi. L'editoriale pone altre domande: bisogna proprio attenersi alla dose dello studio (2 grammi di proteine di arachidi tre volte alla settimana fino ai 5 anni) per ottenere gli effetti sperati? O si possono ottenere gli stessi risultati usando le arachidi quando se ne ha voglia? L'effetto protettivo permane anche se si sospende l'uso di arachidi per lunghi periodi? Si possono applicare gli stessi principi anche ad altri cibi allergizzanti? Non è facile rispondere.

Quello che si può dire è che, se in una famiglia si usano le arachidi, non ha senso evitare di darle ai figli prima di un'età prestabilita, che siano 1 o 3 anni. Si può anche dire che qualsiasi raccomandazione del

tipo: a) introdurre arachidi non prima dei 4 e non dopo i 6 mesi (o non prima di 17 e non dopo 26 settimane) nei bambini ad alto rischio di allergia; o b) introdurre arachidi precocemente (tra 4 e 11 mesi di età) in tutti i bambini; o c) introdurre cibi allergenici precocemente (tra 4 e 11 mesi di età, o non prima di 17 e non dopo 26 settimane, o qualsiasi altra combinazione di età) nei bambini ad alto rischio di allergia (o in tutti i bambini), non potrebbe derivare dai risultati di questo studio e rappresenterebbe una loro distorsione, forse per altri fini.

Lo studio EAT

Anche questo è uno studio clinico controllato e randomizzato, condotto in Gran Bretagna [6]. Anche in questo caso lo studio era aperto, nel senso che sia i genitori sia i ricercatori sapevano a quali bambini e a quali no si tentava di dar da mangiare, precocemente, cibi potenzialmente allergizzanti. Ma per aumentare la validità dello studio i ricercatori hanno fatto in modo che almeno la diagnosi finale di allergia, confermata, prima dei test immunologici, tramite la somministrazione di prova di un alimento allergizzante, fosse in doppio cieco (cioè né i genitori né chi sottoponeva i bambini al test sapevano se era stato effettivamente somministrato un alimento allergizzante o un placebo).

Contrariamente allo studio LEAP, i bambini di questo studio erano normali bambini di 3 mesi di età, ancora allattati al seno in maniera esclusiva. Dei circa 1300 bambini arruolati, la metà sono stati assegnati al gruppo di controllo; essi dovevano continuare a essere alimentati solo con latte materno fino a circa 6 mesi, dopo di che i genitori dovevano iniziare a dar loro alimenti complementari, compresi quelli potenzialmente allergizzanti. L'altra metà è stata assegnata al gruppo di intervento; fin da subito (e l'età media era di 3,4 mesi, non meno di 3 mesi come erroneamente riportato nel **Box 2**) dovevano introdurre latte di mucca (e derivati come lo yogurt), seguito in ordine casuale da arachidi, uova cotte, sesamo e pesce bianco, tenendo per ultimo il grano. I bambini del gruppo di intervento erano sottoposti anche, all'inizio, a un test cutaneo per evidenziare eventuali allergie. Se il test era positivo per le proteine di qualche alimento, si somministravano dosi progressivamente maggiori, fino a 2 grammi, di quella proteina per vedere se c'erano reazioni e, se c'erano, quella proteina veniva eliminata dalla dieta del bambino, che però continuava a ricevere gli altri alimenti allergizzanti. Se non c'erano reazioni, il bambino continuava a ricevere 2 grammi di quella proteina due volte alla settimana.

BOX 2

"Allergie alimentari nei bambini. Per evitarle meglio inserire al più presto nella dieta gli alimenti allergenici. Dalle uova al pesce. Dopo lo studio LEAP dello scorso anno, il *New England Journal of Medicine* pubblica il trial EAT che, sebbene non conclusivo per la scarsa compliance registrata, suggerisce nell'analisi 'per-protocol' i benefici dell'introduzione precoce, entro cioè i primi tre mesi di vita (*sic*), di alimenti allergenici, quali latte, uova, pesce, per proteggere i piccoli dallo sviluppo di future allergie alimentari. ... Poi lo scorso anno è arrivato lo studio LEAP (*Learning Early about Peanut Allergy*), un vero e proprio tsunami per la comunità scientifica, che ha scardinato il mantra delle allergie pediatriche. Questo studio dimostra infatti che la somministrazione precoce di arachidi a neonati a rischio riduce in maniera drammatica il rischio di sviluppare l'allergia. Le ricadute sono state immediate. Dieci società mediche nazionali e internazionali hanno siglato una *consensus* su come introdurre le arachidi nell'alimentazione dei neonati ad alto rischio come strategia di prevenzione primaria. ... Ma le arachidi sono solo una parte del problema. Come comportarsi con latte, uova, pesce? A questa domanda hanno cercato di dare risposta i ricercatori dello studio EAT (*Enquiring About Tolerance*), appena pubblicato sul *New England*, che ha valutato se l'introduzione precoce nell'alimentazione dei neonati sotto i 3 mesi di età (*sic*) di sei alimenti allergenici potesse prevenire la comparsa di allergia almeno a uno di questi cibi. A questo scopo sono stati arruolati 1300 neonati inglesi, tutti in allattamento materno, assegnati in maniera randomizzata a due gruppi: quello 'introduzione precoce' (entro i 3 mesi di vita) (*sic*) e quello 'introduzione standard' (intorno a 6 mesi di vita). I neonati del primo gruppo ricevevano dai loro genitori ogni settimana 3 cucchiaini di burro di arachidi, un piccolo uovo, due porzioni (40-60 grammi) di yogurt di latte vaccino, 3 cucchiaini di pasta di sesamo, 25 grammi di pesce bianco e due biscotti ai cereali a base di grano. Tutti i piccoli sono stati rivalutati regolarmente fino al raggiungimento dei 3 anni d'età. L'analisi *per intention-to-treat* non ha rivelato differenze statisticamente significative tra i due gruppi. Ma al momento del disegno dello studio i ricercatori inglesi sapevano che questa ricerca non sarebbe stata facile. Prova ne è il fatto che meno della metà (42,8%) dei partecipanti al gruppo 'introduzione precoce' ha aderito fino in fondo al protocollo dello studio. E l'analisi *per-protocol* (quella che ha considerato solo chi ha aderito al protocollo fino in fondo) racconta infatti un'altra storia. L'*endpoint* primario in questo caso è risultato significativamente inferiore nel gruppo 'introduzione precoce' (2,4%) rispetto a quello 'introduzione standard' (7,3%), il che suggerisce ... che questo approccio risulta efficace solo se genitori e neonati riescono ad aderire fedelmente al protocollo. ... Ma al di là di tutte queste questioni ancora aperte, resta il fatto che anche questo studio spezza una lancia a favore dell'introduzione precoce degli alimenti come strategia di prevenzione primaria delle allergie alimentari. Una storia che è arrivato forse il momento di riscrivere." [2]

Oltre il 90% dei circa 1300 bambini iniziali ha completato lo studio, fino a quando, a 3 anni di età, sono stati calcolati i tassi di allergia. I genitori dei due gruppi compilavano un questionario su cosa avesse mangiato il loro bambino, comprese le quantità per i 6 alimenti allergizzanti nel gruppo di intervento, ogni mese nel primo anno e ogni tre mesi nei due anni successivi. Ma mentre nel gruppo di controllo quasi il 93% dei genitori e dei bambini che hanno concluso lo studio ha rispettato le istruzioni, somministrando cioè i 6 alimenti allergizzanti solo a partire da circa 6 mesi, nel gruppo di intervento questa percentuale era del 42,8% (il 31,9% se consideriamo tutti i bambini che erano stati inizialmente randomizzati a questo gruppo). Tra i fattori che hanno più contribuito a questa mancanza di rispetto per le istruzioni ricevute vi erano: la percezione da parte dei genitori di sintomi negativi associati alla somministrazione di qualche alimento, la ridotta qualità della vita quotidiana percepita dalla madre, la presenza di eczema nel bambino al momento dell'arruolamento nello studio, e l'appartenenza a un gruppo di popolazione non bianco.

A 3 anni di età, nell'analisi *per intention-to-treat*, 74 bambini avevano sviluppato un'allergia ad almeno uno dei 6 alimenti allergizzanti, 42 (7,1%) nel gruppo di controllo e 32 (5,6%) nel gruppo di intervento. Questa piccola differenza di circa il 20% nei tassi di allergia non è statisticamente significativa. Anche le differenze tra i due gruppi per le due allergie più frequenti, a uova e arachidi, non sono statisticamente significative. Questi risultati non depongono a favore di un effetto protettivo contro le allergie dell'introduzione precoce, prima dei 6 mesi (a partire da 3,4 mesi), di alimenti allergizzanti. Le differenze ci sono, e sono statisticamente significative, nell'analisi *per protocol*. Nel gruppo di controllo, il 7,3% dei bambini aveva un'allergia ad almeno uno dei 6 alimenti allergizzanti, contro il 2,4% nel gruppo di intervento. Per l'allergia alle uova i tassi sono rispettivamente 5,5% e 1,4%, per quella alle arachidi 2,5% e 0%. Ma effettuare un'analisi *per protocol* vuol dire rinunciare ai benefici di uno studio randomizzato, perché i due gruppi perdono la perfetta comparabilità che solo una buona randomizzazione può garantire. Da randomizzato lo studio diventa osservazionale, e cioè meno valido, e meno convincenti diventano le conclusioni. Consci

di questa limitazione, i ricercatori hanno aggiustato l'analisi *per protocol* rispetto a una serie di fattori che potrebbero confondere i risultati. E le differenze sono un po' diminuite, pur restando statisticamente significative. Ma chi ci può dire che non si sarebbero annullate se l'aggiustamento avesse riguardato tutti i possibili, e a volte sconosciuti, fattori di confusione?

I ricercatori non possono che concludere che "lo studio non ha dimostrato l'efficacia dell'introduzione precoce di alimenti allergizzanti nel prevenire le allergie". Resta in piedi tuttavia l'ipotesi, sostenuta dai risultati dell'analisi *per protocol*, che ciò possa essere vero. Ma ci vorranno altri studi, nei quali dovrà essere posta particolare attenzione al rispetto delle istruzioni da parte dei genitori che accetteranno la sfida di somministrare alimenti allergizzanti a partire dai 3 mesi di età, per stabilire se l'ipotesi sia vera o falsa. Non sarà facile perché, come scrive l'editoriale che ha accompagnato l'uscita dello studio, l'aderenza a istruzioni così impegnative e difficili da mettere in pratica potrebbe essere ancora minore nella vita reale, rendendo addirittura inapplicabile un'eventuale prova prodotta da uno studio ben fatto [7]. Non è facile infatti forzare la somministrazione di alimenti complementari durante il periodo di allattamento esclusivo. Solo a circa 6 mesi di età, qualcuno un po' prima ma la maggioranza dopo, i bambini sono pronti a introdurre altri alimenti oltre al latte in base allo sviluppo dei loro sistemi metabolici e neuromotori.

Conclusioni

Da quanto esposto, è evidente come sia facile distorcere messaggi scientifici quando sono riassunti e commentati per pubblici diversi (mamme e medici, nel nostro caso), e come sia possibile indurre a comportamenti che potrebbero essere errati. E sappiamo quanto sia difficile modificare un comportamento errato quando è stato assunto nella pratica quotidiana, per esempio da genitori e pediatri. L'analisi dettagliata degli studi LEAP ed EAT ha anche rafforzato la nostra convinzione che, per la stragrande maggioranza dei genitori e dei bambini, l'approccio più giusto e più facile sia quello che chiamiamo alimentazione complementare a richiesta. Assicurarsi che i cibi normalmente messi in tavola in una famiglia siano sani (se non fossero sani, li consiglieremmo anche ai genitori), e of-

frirli ai bambini quando questi sembrano essere pronti: in grado di stare seduti senza sostegno, interessati ad afferrare il cibo per portarlo con movimenti coordinati alla bocca, capaci di tenerlo in bocca senza espellerlo con i movimenti della lingua, e in grado di masticare e inghiottire in sicurezza. Se non funziona, vuol dire che il bambino non è pronto, e si riproverà un altro giorno, o dopo una settimana, fino a quando sarà chiaro a tutti che il bambino può alimentarsi con qualcos'altro che non sia latte (preferibilmente materno). Andrebbero privilegiati cibi solidi, che si possano manipolare e che aiutino a sviluppare la motricità e un approccio attivo al cibo, rispetto a cibi semisolidi o liquidi, che possono solo essere somministrati da un adulto, con l'aiuto di un cucchiaino, a un bambino che deve solo aprire passivamente la bocca. Sarà il bambino a scegliere, tra i cibi che gli sono offerti, quelli di cui ha voglia (e che probabilmente corrispondono a quelli di cui ha bisogno), nella quantità che gli serve per soddisfare l'appetito e sentirsi sazio. Non possiamo che finire con l'auspicio che, prima di elargire consigli scientifici sul web, gli "esperti" imparino a leggere gli studi clinici.

Conflitto d'interessi

Gli autori dichiarano di non aver alcun conflitto d'interessi.

✉ adriano.cattaneo@gmail.com

1. <http://www.quimamme.it/con-il-bebe/2015/03/23/svezzamento-quando-introdurre-gli-alimenti-che-possono-provocare-allergia/>.
2. http://www.quotidianosanita.it/scienza-e-farmaci/articolo.php?articolo_id=39442.
3. Du Toit G, Roberts G, Sayre PH, et al.; for the LEAP Study Team. Randomized trial of peanut consumption in infants at risk for peanut allergy. *N Engl J Med* 2015;372:803-13.
4. Gruchalla RS, Sampson HA. Preventing peanut allergy through early consumption: ready for prime time? *N Engl J Med* 2015;372:875-7.
5. Du Toit G, Sayre PH, Roberts G, et al.; for the LEAP Study Team. Effect of avoidance on peanut allergy after early peanut consumption. *N Engl J Med* 2016;374:1435-43.
6. Perkin MR, Logan K, Tseng A, et al.; for the EAT Study Team. Randomized trial of introduction of allergenic foods in breast-fed infants. *N Engl J Med* 2016;374:1733-4.
7. Wong GWK. Preventing food allergy in infancy: early consumption or avoidance? *N Engl J Med* 2016;374:1783-4.