

# APLV: approccio preventivo e dietetico

Napule è...

PEDIATRIA PREVENTIVA E SOCIALE



Dott. Alberto Martelli  
Milano, 23 aprile 2016  
U.O.C. Pediatria

Ospedali di Garbagnate Milanese e Bollate

# La prevenzione dell'APLV



# Latte vaccino nella polvere di casa

- Alcuni allergeni alimentari sono stati misurati in 11 campioni di polvere di casa
- La quota di beta-lattoglobulina era da 16 a 71 ng/g di polvere
- I livelli di ovomucoide erano sufficientemente elevati da causare sensibilizzazione o sintomatologia da inalazione



Witteman AM, van Leeuwen J, van der Zee J, Aalberse RC. Food allergens in house dust. *Int Arch Allergy Immunol.* 1995;107:566-8.

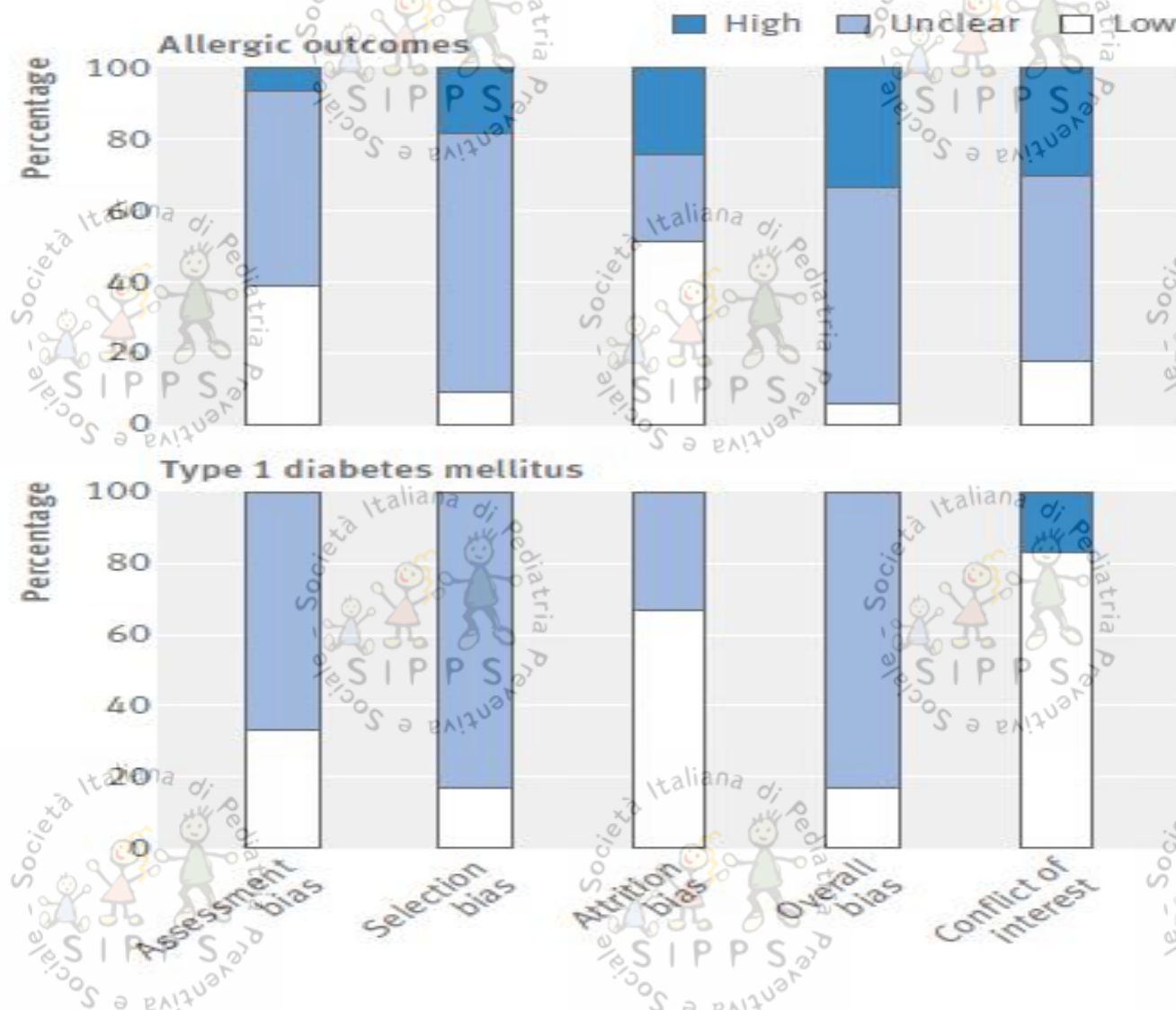


# Metanalisi di Boyle

- 37 RCT con HF erano identificate includendo 19.000 bambini.
- Non c'è evidenza che pHF o eHF riducano il rischio di allergie o malattie autoimmuni in bambini ad alto rischio per tali patologie

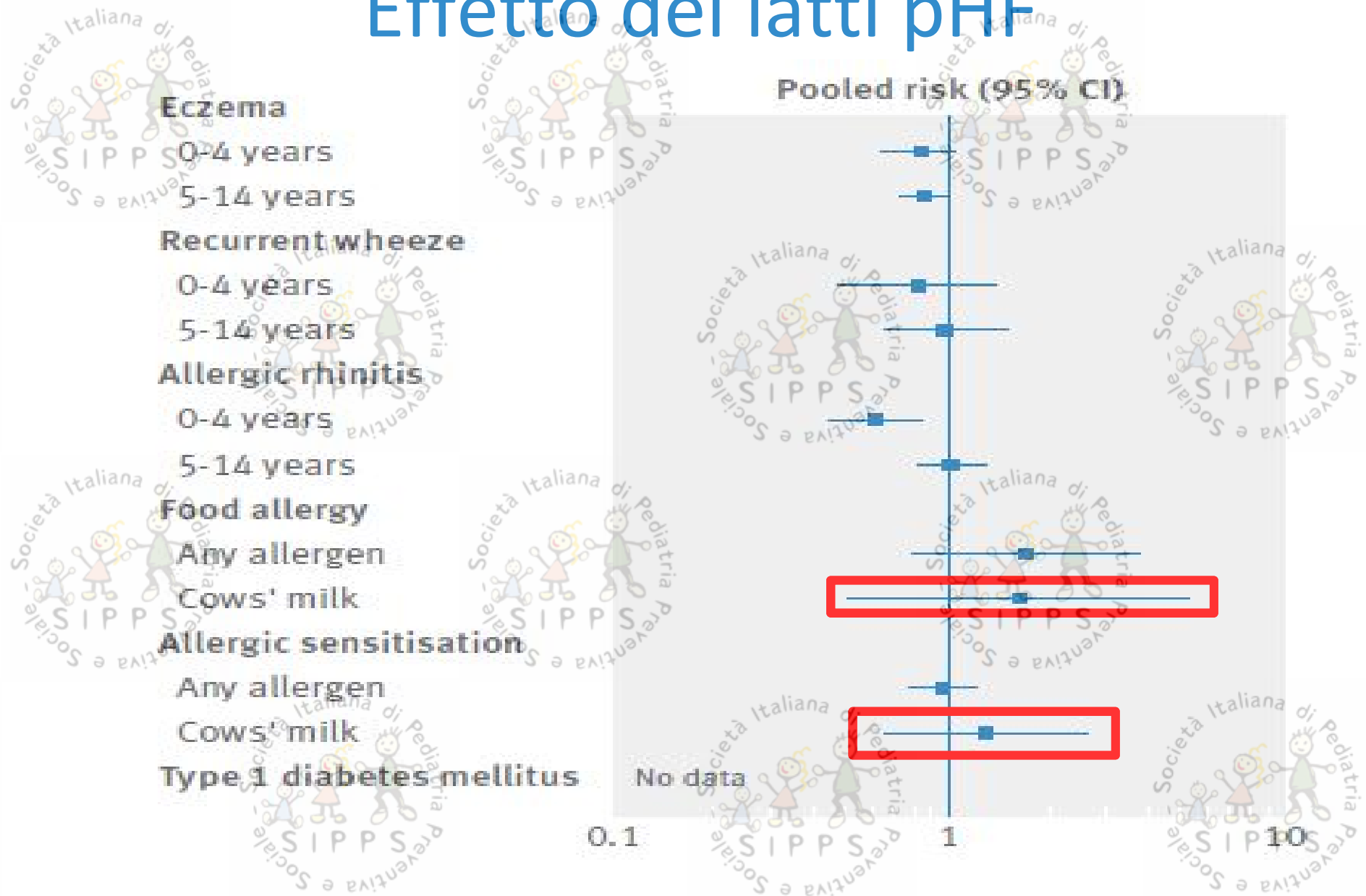
Boyle RJ et al. Hydrolysed formula and risk of allergic or autoimmune disease: systematic review and meta-analysis. BMJ. 2016;352:i974.

# I bias pesano eccome



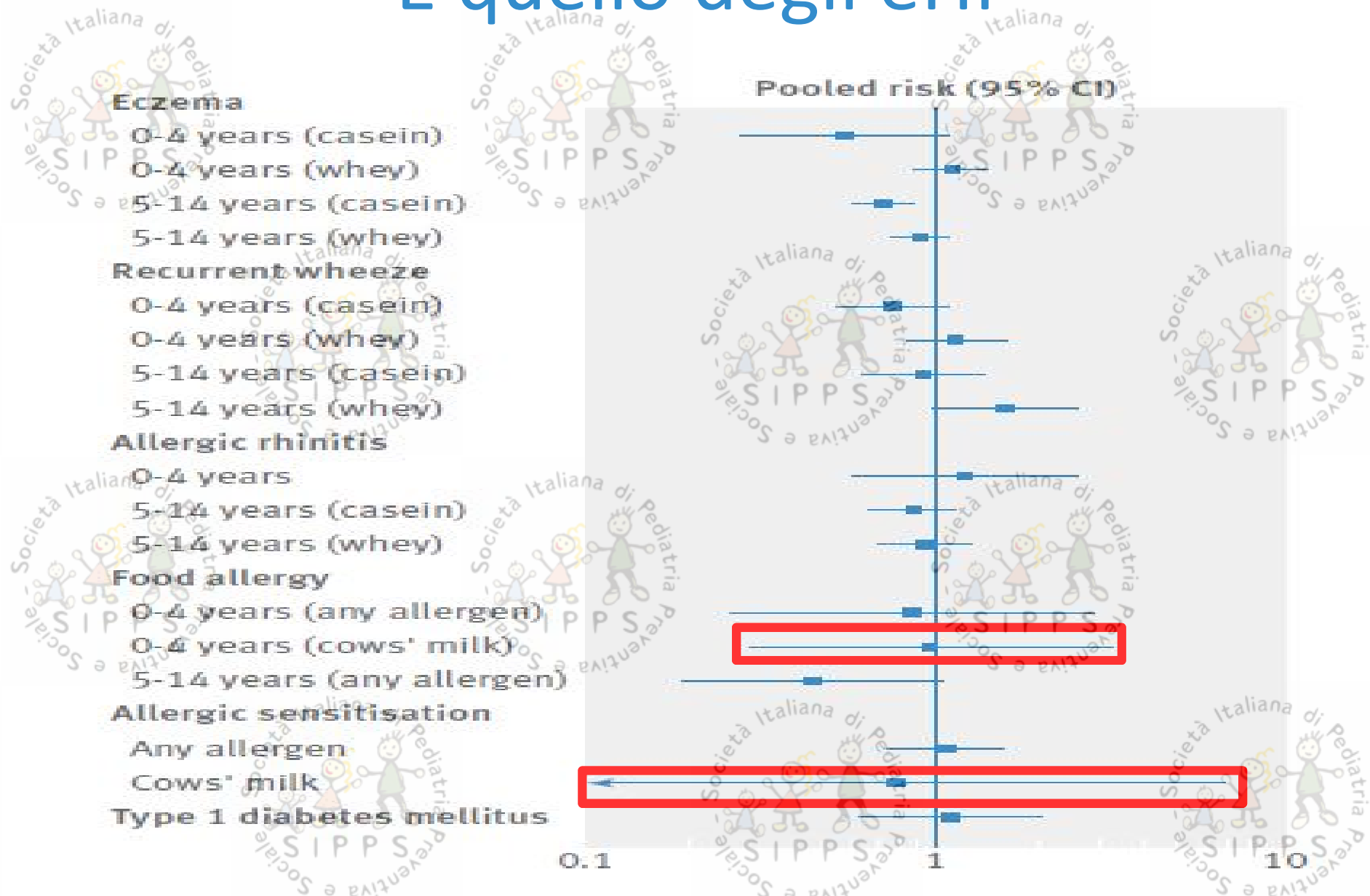
Boyle RJ et al. Hydrolysed formula and risk of allergic or autoimmune disease: systematic review and meta-analysis. BMJ. 2016;352:i974.

# Effetto dei latti pHF



Boyle RJ et al. Hydrolysed formula and risk of allergic or autoimmune disease: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2016;352:i974.

# E quello degli eHF



Boyle RJ et al. Hydrolysed formula and risk of allergic or autoimmune disease: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2016;352:i974.

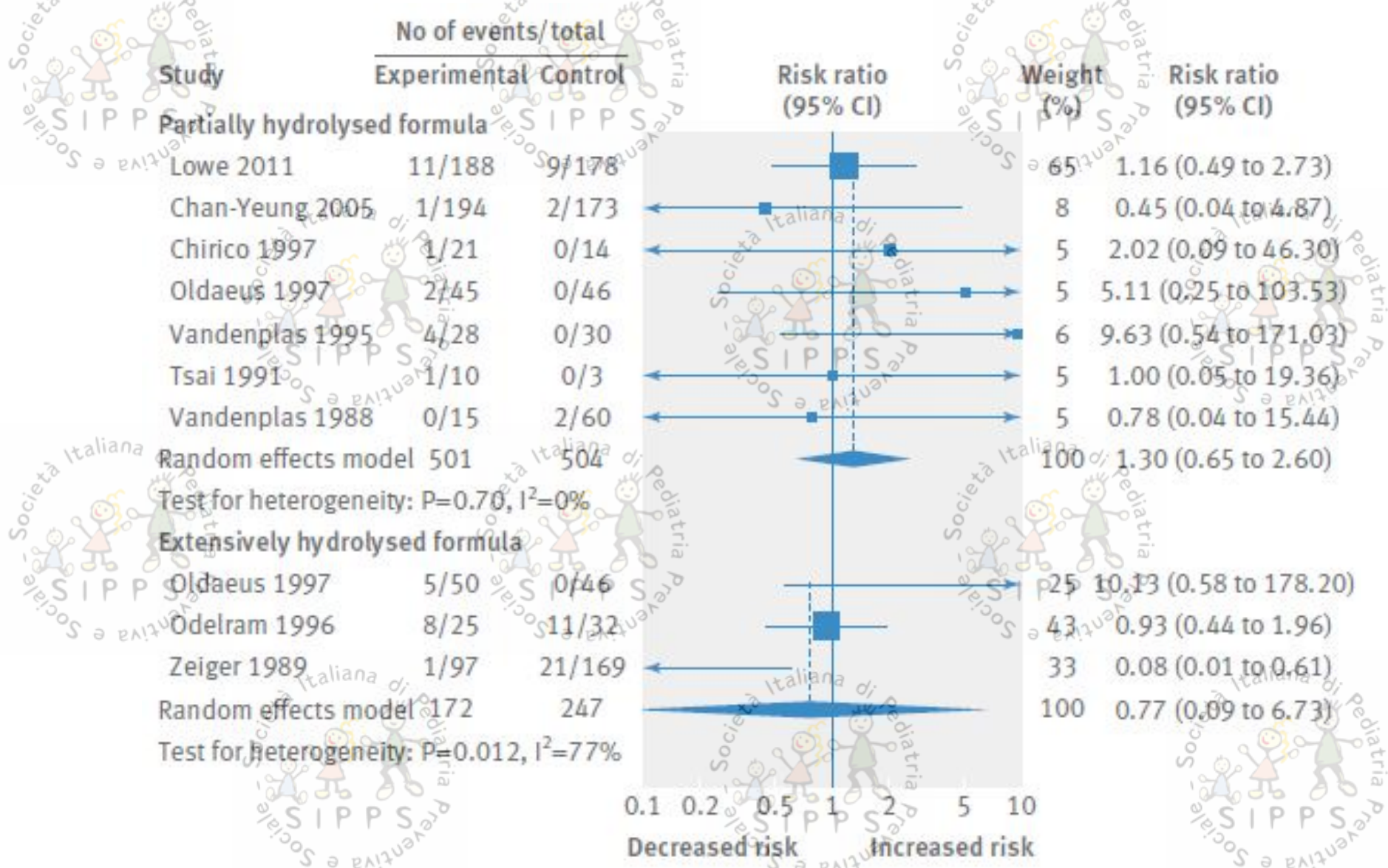


# Sensibilizzazione a PLV

No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Publication bias	Other considerations	Odds ratio or relative risk	GRADE of evidence
<b>Outcome: eczema at age 0-4</b>									
Partially hydrolysed formula:									
12 studies	11 RCT, 1 qRCT	Serious. 11 studies with high or unclear overall risk of bias, all studies with high/unclear risk of conflict of interest	Not serious. $I^2=30\%$ , study estimates varying from 0.33 to 1.44; subgroup analysis suggests difference by study design or population	No	Not serious. 95% CI for OR do not exclude clinically important effect, but exclude large effect sizes and significant harmful effects	No. NB Significant risk when pHF and eHF data combined. Egger's $P<0.05$	All RCTs undertaken in populations at high risk of eczema due to family history of allergic disease	OR 0.84 (0.67 to 1.07)	Moderate
Extensively hydrolysed formula:									
6 studies, 7 interventions	6 RCT	Serious. 5 studies with high or unclear overall risk of bias, all studies with high/unclear risk of conflict of interest	Serious. $I^2=74\%$ for analysis of casein eHF; 0% for whey eHF. Study estimates varying from 0.18 to 1.26	No	Serious 95% CI for OR do not exclude large beneficial or harmful effects	Not tested (n<10). NB Significant risk when pHF and eHF data combined. Egger's $P<0.05$	All RCTs undertaken in populations at high risk of eczema due to family history of allergic disease	Casein eHF OR 0.55 (0.28 to 1.09), whey eHF OR 1.12 (0.88 to 1.42)	Very low
<b>Outcome: recurrent wheeze at age 0-4</b>									
Partially hydrolysed formula:									
5 studies	5 RCT	Serious. 4 studies with high or unclear overall risk of bias, all studies with high/unclear risk of conflict of interest	No. $I^2=15\%$ , study estimates varying from 0.29 to 1.20	No	Not serious. 95% CI for OR do not exclude clinically important effect, but exclude large effect sizes	Not tested (n<10). NB Significant risk when pHF and eHF data are combined. Egger's $P<0.05$	All RCTs undertaken in populations at high risk of allergy due to family history of allergic disease	OR 0.82 (0.48 to 1.41)	Moderate
Extensively hydrolysed formula:									
5 studies, 6 interventions	5 RCT	Serious. 5 studies with high or unclear overall risk of bias, all studies with high/unclear risk of conflict of interest	Serious. $I^2=74\%$ for analysis of casein eHF; 0% for whey eHF. Study estimates varying from 0.18 to 1.26	Not serious. 2 studies used multifaceted interventions	Not serious. 95% CI for OR do not exclude clinically important effect, but exclude large effect sizes	Not tested (n<10). NB Significant risk when pHF and eHF data combined. Egger's $P<0.05$	All RCTs undertaken in populations at high risk of allergy due to family history of allergic disease	Casein eHF OR 0.76 (0.53 to 1.09), whey eHF OR 1.15 (0.84 to 1.59)	Very low
<b>Outcome: allergic sensitisation to cows' milk at any age</b>									
Partially hydrolysed formula:									
7 studies	7 RCT	Serious. 6 studies with high or unclear overall risk of bias, and high/unclear risk of conflict of interest	No. $I^2=0\%$ , study estimates varying from 0.44 to 9.63	Not serious. 2 studies used multifaceted interventions	Not serious. 95% CI for RR do not exclude clinically important effect, but exclude very large effect sizes	Not tested (n<10)	All RCTs undertaken in populations at high risk of allergy due to family history of allergic disease	RR 1.30 (0.65 to 2.60)	Moderate
Extensively hydrolysed formula:									
3 studies	3 RCT	Serious. All studies with high or unclear overall risk of bias, 2 studies with high/unclear risk of conflict of interest	Serious. $I^2=77\%$ , study estimates varying from 0.08 to 10.13	Not serious. 1 study used multifaceted intervention	Serious. 95% CI for RR do not exclude large effect sizes	Not tested (n<10)	All RCTs undertaken in populations at high risk of allergy due to family history of allergic disease	RR 0.77 (0.09 to 6.73)	Very low

Boyle RJ et al. Hydrolysed formula and risk of allergic or autoimmune disease: systematic review and meta-analysis. BMJ. 2016;352:i974.

# Sensibilizzazione a PLV: pHF e eHF/CMF



Boyle RJ et al. Hydrolysed formula and risk of allergic or autoimmune disease: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2016;352:i974.

# Conclusioni di Boyle

- These findings do not support current guidelines that recommend the use of hydrolysed formula to prevent allergic disease in high risk infants.

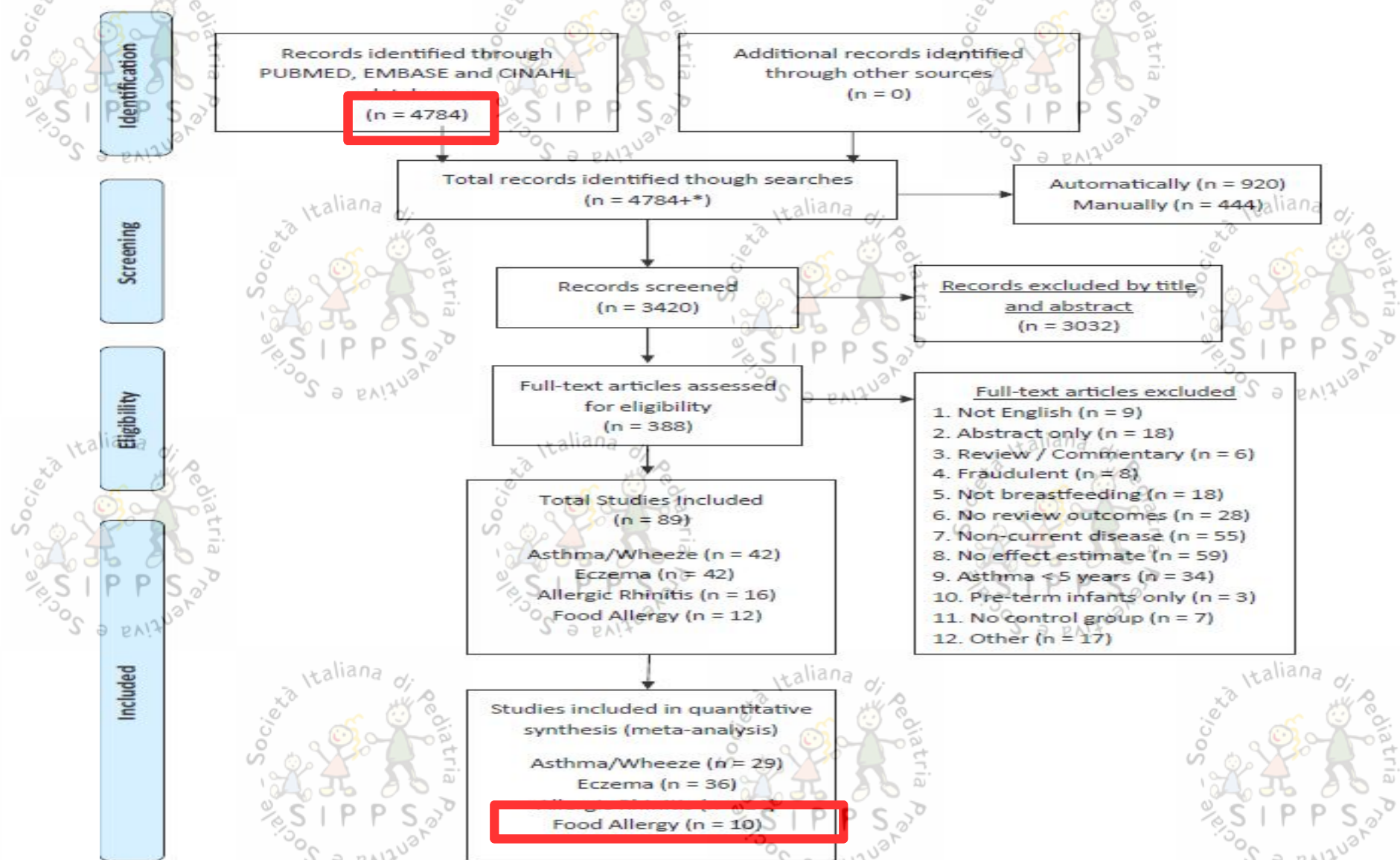
Boyle RJ et al. Hydrolysed formula and risk of allergic or autoimmune disease: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2016;352:i974.

# EAACI food allergy guidelines

Recommendation	Evidence level	Grade
Exclusive breastfeeding is recommended for all infants for the first 4-6 months	II-III	C
No dietary restrictions for all pregnant or the lactating mother for allergy preventive purposes	I-II	B
If breastfeeding is insufficient or not possible:		
- <b>high-risk infants → hypoallergenic formula with documented preventive effect</b>	<b>I</b>	<b>A-B</b>
- <b>other infants → standard formula</b>		
Complementary foods after the age of 4 months → normal standard weaning practices	I	A-B
No withholding or encouraging exposure to “highly allergenic” foods such as cow’s milk, hens egg and peanuts irrespective of atopic heredity, once weaning has commenced	II-III	C

Muraro A, EAACI Food Allergy and Anaphylaxis Guidelines Group. EAACI Food Allergy and Anaphylaxis Guidelines. Primary prevention of food allergy. Allergy 2014;69:590-601.

# Latte materno non protegge da allergie



Lodge CJ et al. Breastfeeding and asthma and allergies: a systematic review and meta-analysis. Acta Paediatr 2015;104:38-53.26192405.

# Latte materno non protegge da allergie

## Key Notes

- There is low grade quality evidence that longer duration of breastfeeding is associated with a reduced risk of asthma in children aged 5–18 years.
- There is low to very low grade quality evidence that breastfeeding is associated with a reduced risk of allergic rhinitis in children up to 5 years of age and eczema in children up to 2 years of age
- No association was found between breastfeeding and food allergy

Lodge CJ et al. Breastfeeding and asthma and allergies: a systematic review and meta-analysis. Acta Paediatr 2015;104:38-53.26192405.

ANNO IX - Numero 4 - 2014 - ISSN 1970-8165



# PEDIATRIA PREVENTIVA & SOCIALE

ORGANO UFFICIALE DELLA SOCIETÀ ITALIANA DI PEDIATRIA PREVENTIVA E SOCIALE



## CONSENSUS

**Prevenzione delle Allergie Alimentari  
e Respiratorie  
Uno strumento per la pratica quotidiana**



Pubbl. in abbonamento - Periodico di Pediatria Preventiva e Sociale - 1970-8165





# La domanda sul latte materno

## *Quesito 1.*

Nei bambini a rischio di atopia va promosso l'allattamento al seno esclusivo vs alimento per lattanti (formula) per prevenire le malattie allergiche?

# Latte materno: la premessa

Nonostante i dati in letteratura siano controversi, malgrado non sia stato dimostrato un univoco effetto protettivo dell'allattamento al seno nei confronti della malattia allergica, un allattamento al seno esclusivo, per possibilmente 6 mesi, dovrebbe essere promosso per i noti e riconosciuti effetti benefici nutrizionali e immunologici.

# Le domande della consensus

Quesito 3. Nei bambini a rischio, in caso di ipo/agalattia materna, si deve fare la prevenzione con formule parzialmente idrolisate (partially Hydrolyzed) per prevenire la malattia allergica?

Quesito 4. Nei bambini a rischio, in caso di ipo/agalattia materna, si deve fare la prevenzione con formule estesamente idrolisate (extensively Hydrolyzed Formulas – eHF) vs alimento per lattanti (formula) per prevenire la malattia allergica?

# La risposta della consensus

**Raccomandazione:** l'attenta analisi delle evidenze e la valutazione costi/benefici non consentono, attualmente, di individuare una sicura efficacia preventiva delle formule parzialmente ed estesamente idrolisate sulle malattie allergiche.

# Idrolisati ed effetto immunomodulante

Idrolizzati rafforzano la barriera epiteliale

Modulano la differenziazione delle cellule T

Controllano l'infiammazione

Alcuni peptidi idrolizzati hanno dimostrato di legarsi  
a TLR2 e TLR4 modulando la produzione di  
citochine nelle cellule epiteliali e macrofagi

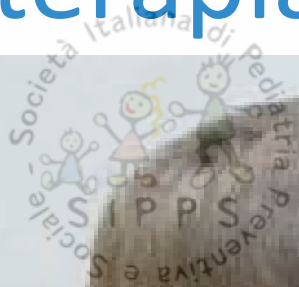
Kiewiet MB et al. Immunomodulating properties of protein hydrolysates for application in cow's milk allergy. *Pediatr Allergy Immunol.* 2015;26:206-17.

# Epitopi conosciuti delle PLV

Protein name	IUIS name	MW (kDa)	AA length	Accession no.	IgE-binding epitopes (amino acid number)	Year
$\alpha$ -Lactalbumin	Bos d 4	14.2	123	AA30615 (Bos d 4.0101)	1-19, 15-34, 45-64, 60-79, 90-109, 105-123	2010
					1-16, 13-26, 47-58, 93-102	2001
$\beta$ -Lactoglobulin	Bos d 5	18.3	162	CAA32835 (Bos d 5.0101)	1-16, 56-70, 76-90, 136-150	2012
					58-77, 76-95, 121-140	2008
					1-16, 31-60, 67-86, 127-152	2001
Serum albumin	Bos d 6	67	583			
Immunoglobulin	Bos d 7	160	-			
Caseins	Bos d 8	20-30	-			
(Bos d 9-Bos d 12)						
$\alpha$ 1-Casein	Bos d 9	23.6	199	NP_851372 (Bos d 9.0101)	6-20, 11-35, 126-140, 171-185	2013
					16-35, 28-50, 73-92	2008
					17-36, 39-48, 69-78, 83-102, 109-120, 122-132, 139-154, 159-174, 173-194	2001
					181-199	1998
$\alpha$ 2-Casein	Bos d 10	25.2	207	NP_776953 (Bos d 10.0101)	19-30, 93-98, 141-150	1996
					1-20, 13-32, 67-82, 106-125, 122-141, 157-182, 181-207	2008
					31-44, 43-56, 83-100, 93-108, 105-114, 117-128, 143-158, 157-172, 165-188, 191-200	2001
$\beta$ -Casein	Bos d 11	24	209	XP_005902099 (Bos d 11.0101)	25-50, 52-74, 121-140, 154-173	2008
					1-16, 45-54, 55-70, 83-92, 107-120, 135-144, 149-164, 167-184, 185-208	2001
$\kappa$ -Casein	Bos d 12	19	169	NP_776719 (Bos d 12.0101)	16-35, 34-53	2008
					9-26, 21-44, 47-68, 67-78, 95-116, 111-126, 137-148, 149-166	2001

Matsuo H et al. Common food allergens and their IgE-binding epitopes. Allergol Int. 2015 Oct;64(4):332-43.

# La terapia dell'APLV





1



ETTORE CARDI

La dieta Rezza – Cardi

Come è nata e come poi è stata modificata

Ricordi personali\*

Queste note non sarebbero state scritte senza la gentile sollecitazione dei colleghi Alberto Martelli di Milano, Massimo Landi di Torino e Loredana Chini di Roma. Essi infatti, in una pausa di un convegno scientifico tenutosi a Roma il 26/9/2015, mi hanno chiesto notizie sulla dieta, e mi hanno chiesto di scrivere un articolo sull'argomento. Li ringrazio per questo.



# Le varie scelte degli esperti australiani

2 Formula feeding in syndromes associated with cows milk protein allergy*							
Syndrome	Onset of reaction	Maternal elimination of CMP if breastfeeding?	Choice of formula			NHMRC level of evidence <sup>‡</sup>	Consensus panel agreement <sup>§</sup>
			First <sup>†</sup>	Second (if first not tolerated)	Third (if second not tolerated)		
<b>Immediate reaction</b>							
Immediate food allergy	<1 h	Yes	eHF (< 6 months) Soy (> 6 months)	AAF eHF	— AAF	II	11/11
Anaphylaxis	<1 h	Yes	AAF (followed by urgent consultation with paediatric allergist)	—	—	IV	11/11
Food protein-induced enterocolitis syndrome	1–3 h	No	eHF	AAF	—	IV	10/11
<b>Delayed reaction</b>							
Atopic eczema	Hours to days	Yes <sup>¶</sup>	eHF (< 6 months or > 6 months with FTT) Soy (> 6 months, no FTT)	AAF eHF	— AAF	IV	11/11
Gastrointestinal syndromes, GORD, allergic eosinophilic gastroenteritis, food protein-induced enteropathy, constipation, severe irritability (colic)	Hours to days	Yes <sup>¶</sup>	eHF (< 6 months or > 6 months with FTT) Soy (> 6 months, no FTT)	AAF eHF	— AAF	I (severe irritability), III (GORD), IV (others)	11/11
Food protein-induced proctocolitis							11/11
Formula-fed	> 24 h	—	eHF	AAF	—	IV	
Breastfed	> 24 h	Yes <sup>¶</sup>	—	—	—	—	
Eosinophilic oesophagitis in infants	Days to weeks	Yes	AAF	—	—	IV	11/11

Kemp AS. Guidelines for the use of infant formulas to treat cows milk protein allergy: an Australian consensus panel opinion. Med J Aust 2008 21;188:109–12

	RH	ML	ME	MG	AM	AS	AF	MB	JB	HS	KB	SB	GL	SV	m
severe symptoms of CMA (severe laryngeal edema, severe asthma, anaphylaxis)	9	9	9	9	9	8	9	9	9	9	9	8	9	8	9
allergic reaction to protein in the formula	8	4	8	6	9	5	9	9	9	7	7	5	7	5	7
moderate symptoms of CMA (mild laryngeal edema, mild asthma)	9	7	9	9	7	5	6	7	7	8	7	5	6	5	7
failure to thrive	8	4	5	8	8	6	8	9	8	8	7	6	7	6	7
enteropathy, entero/proctocolitis	8	5	6	8	9	6	7	8	7	9	7	6	6	6	7
protein and fats deficiency	8	4	7	8	7	6	7	8	8	5	7	6	7	6	7
iron, calcium, vitamin D, and other minerals and vitamins deficiency	8	3	9	8	7	6	6	7	7	5	7	6	7	6	7
weight/height	8	4	5	8	8	7	7	7	6	5	7	7	7	7	7
mild symptoms of CMA (erythema, urticaria, angioedema, pruritus, vomiting, diarrhoea, rhinitis, conjunctivitis)	9	7	9	9	6	4	6	7	5	7	5	7	4	8	7

The WAO DRACMA guideline. Diagnosis and Rationale for Action against Cow's Milk Allergy. WAO Journal & Pediatr Allergy Immunol 2010; S1: 1-105.

**TABLE 17-1. Indications**

Clinical Presentation	1st Choice	2nd Choice	3rd Choice
Anaphylaxis	AAF*	eHF <sup>§,¶</sup>	SF
Immediate gastrointestinal allergy	eHF <sup>†,§</sup>	AAF <sup>  </sup> /SF**	
Food protein-induced enterocolitis syndrome (FPIES)	SeHF <sup>†,¶</sup>	AAF	
Asthma and rhinitis	eHF <sup>†,§</sup>	AAF <sup>  </sup> /SF**	
Acute urticaria or angioedema	eHF <sup>†,§</sup>	AAF <sup>  </sup> /SF**	
Atopic dermatitis	eHF <sup>†,§</sup>	AAF <sup>  </sup> /SF**	
Gastroesophageal reflux disease (GERD)	eHF <sup>†</sup>	AAF	
Allergic eosinophilic oesophagitis	AAF		
Cow's milk protein-induced enteropathy	eHF <sup>†,§</sup>	AAF	
Constipation	eHF <sup>†</sup>	AAF	Donkey milk <sup>§§</sup>
Severe irritability (colic)	eHF <sup>†</sup>	AAF	
CM protein-induced gastroenteritis and proctocolitis	eHF <sup>†</sup>	AAF	
Milk-induced chronic pulmonary disease (Heiner's syndrome)**	AAF <sup>  </sup>	SF <sup>  </sup>	eHF

\*Recommendation 7.1.  
 †Recommendation 7.2.  
 ‡If AAF refusal.  
 §Subject to local availability, HRF can be considered instead than eHF (7.4).  
 ¶Subject to a negative SPT with the specific formula (panel recommendation).  
 ||AAF if a relatively high value on avoiding sensitization by SF and/or a low value on resource expenditure are placed.  
 \*\*SF if a relatively low value on avoiding sensitization by SF and/or a high value on resource expenditure are placed.  
 ††Subject to local availability.  
 †††This suggestion attributes a high value on avoiding exposure to even residual antigenic cow's milk proteins.  
 §§Based on reports from one case series (section 15).  
 ¶¶Given that more than 50% of such children are allergic to soy, a careful clinical evaluation is necessary (panel recommendation).

Diagnosis and Rationale for Action against Cow's Milk Allergy. The WAO DRACMA guideline. WAO Journal & Pediatric Allergy Immunol 2010; S1 (April), 1-105.

# Shock anafilattico da PLV in neonato



Demirdöven M et al. Anaphylactic Shock Due to Cow's Milk Allergy in the Neonatal Period. Breastfeed Med. 2015;10:341.

# Frequenza di cross reazioni

Allergia alla carne bovina in APLV: 10 - 15 %

APLV in allergia alla carne bovina: 73 - 92%

Martelli A et al. Beef allergy in children with cow's milk allergy; cow's milk allergy in children with beef allergy. Ann Allergy Asthma Immunol. 2002;89:38-43.



# LARN

**Livelli di Assunzione di Riferimento  
di Nutrienti ed energia per la popolazione italiana**

**REVISIONE 2012**

# Cosa dicono i nuovi LARN

## LARN 2012 - MINERALI

APPORTI DI RIFERIMENTO GIORNALIERO PER LA POPOLAZIONE ITALIANA:  
ASSUNZIONE RACCOMANDATA PER LA POPOLAZIONE (PRI, IN GRASSETTO); ASSUNZIONE ADEGUATA (AI, IN CORSIVO)

	Età (anni)	Ca (mg)	P (mg)	Mg (mg)	Na (g)	K (g)	Cl (g)	Fe (mg)	Zn (mg)	Cu (mg)	Se (µg)	I (µg)	Mn (mg)	Mo (µg)	Cr (µg)	F (mg)
<b>LATTANTI</b>	0,5-0,99	<b>260</b>	275	80	0,4	0,7	0,6	11	3	0,2	10	90	0,6	3	8,5	0,5
<b>BAMBINI E ADOLESCENTI</b>	1-3	<b>700</b>	460	80	0,7	1,9	1,7	8	3	0,4	20	90	1,0	17	12	1,4
	4-6	<b>1000</b>	500	100	0,9	2,3	1,3	11	5	0,4	30	90	1,2	22	15	1,7
	7-10	<b>1100</b>	875	150	1,1	2,8	1,6	13	8	0,7	30	120	1,7	30	20	2,3
<b>Maschi</b>	11-14	<b>1300</b>	1250	240	1,5	3,9	2,3	10	9	0,8	48	150	2,4	39	31	2,6
	15-17	<b>1300</b>	1250	320	1,5	3,9	2,3	13	11	1,0	55	150	2,7	45	35	4
<b>Femmine</b>	11-14	<b>1300</b>	1250	240	1,5	3,9	2,3	18	9	0,9	48	150	2,3	45	25	3
	15-17	<b>1300</b>	1250	270	1,5	3,9	2,3	18	9	0,9	55	150	2,3	45	25	3
<b>ADULTI</b>																
<b>Maschi</b>	18-29	<b>1000</b>	700	240	1,5	3,9	2,3	10	11	0,9	55	150	2,7	45	35	4
	30-59	<b>1000</b>	700	240	1,5	3,9	2,3	10	11	0,9	55	150	2,7	45	35	4
	60-74	<b>1000</b>	700	240	1,1	3,9	1,7	10	11	0,9	55	150	2,7	45	30	4
	≥75	<b>1200</b>	700	240	1,1	3,9	1,7	10	11	0,9	55	150	2,7	45	30	4
<b>Femmine</b>	18-29	<b>1000</b>	700	240	1,5	3,9	2,3	18	8	0,9	55	150	2,3	45	25	3
	30-59	<b>1000</b>	700	240	1,5	3,9	2,3	18	8	0,9	55	150	2,3	45	25	3
	60-74	<b>1200</b>	700	240	1,1	3,9	1,7	10	8	0,9	55	150	2,3	45	20	3
	≥75	<b>1200</b>	700	240	1,1	3,9	1,7	10	8	0,9	55	150	2,3	45	20	3
<b>GRAVIDANZA</b>		<b>1000</b>	700	240	1,5	3,9	2,3	27	11	1,2	55	220	2,5	50	30	3
<b>ALLATTAMENTO</b>		<b>1000</b>	700	240	1,5	3,9	2,3	11	13	1,6	70	290	3,1	50	45	3

Groetch M et al. Practical approach to nutrition and dietary intervention in pediatric food allergy. *Pediatr Allergy Immunol.* 2013;24:212-21.

Tipi di alimenti	Consentito	Non consentito
Dieta contenente latte cotto	<p>Prodotti cotti commerciali (come pane, muffin, cupcake, crackers, pasticcini o biscotti) con ingredienti contenenti latte o proteine del latte al terzo posto o successivo nella lista degli ingredienti.</p> <p>Prodotti cotti fatti in casa (come pane, muffin, cupcake o biscotti) che contengono 240 ml di latte a ricetta (circa 40 ml di latte cotto per porzione).</p>	<p>Prodotti cotti commerciali (come pane, muffin, cupcake, crackers, pasticcini o biscotti) con ingredienti contenenti latte o proteine del latte al <u>primo o secondo posto</u> nella lista degli ingredienti.</p> <p>Prodotti cotti fatti in casa contenenti <u>più di 40 ml di latte cotto per porzione.</u></p>
	<p>Prodotti cotti fatti in casa con la parte interna cotta completamente (non morbida né umida). I prodotti dovrebbero essere cotti in porzioni singole: cupcake (non torte intere), piccoli panini, non pane da tagliare a fette.</p>	<p><u>Prodotti cotti fatti in casa di grandi dimensioni come torte o pane</u> (il pane commerciale è sicuro) che potrebbero non essere completamente cotti all'interno.</p>
	<p>Prodotti al forno che contengono latte cotto con gocce di cioccolato senza latte.</p> <p>Ricordarsi di controllare i prodotti commerciali e gli ingredienti in base alle altre allergie alimentari del paziente in modo da evitare reazioni ad altri allergeni.</p>	<p>Prodotti al forno che contengono latte cotto con <u>gocce di cioccolato al latte.</u></p> <p>Continuare ad evitare prodotti a base di latte che <u>non sono completamente cotti come creme al latte, prodotti congelati, e aromi contenenti latte</u> che vengono aggiunti dopo la cottura del prodotto.</p>



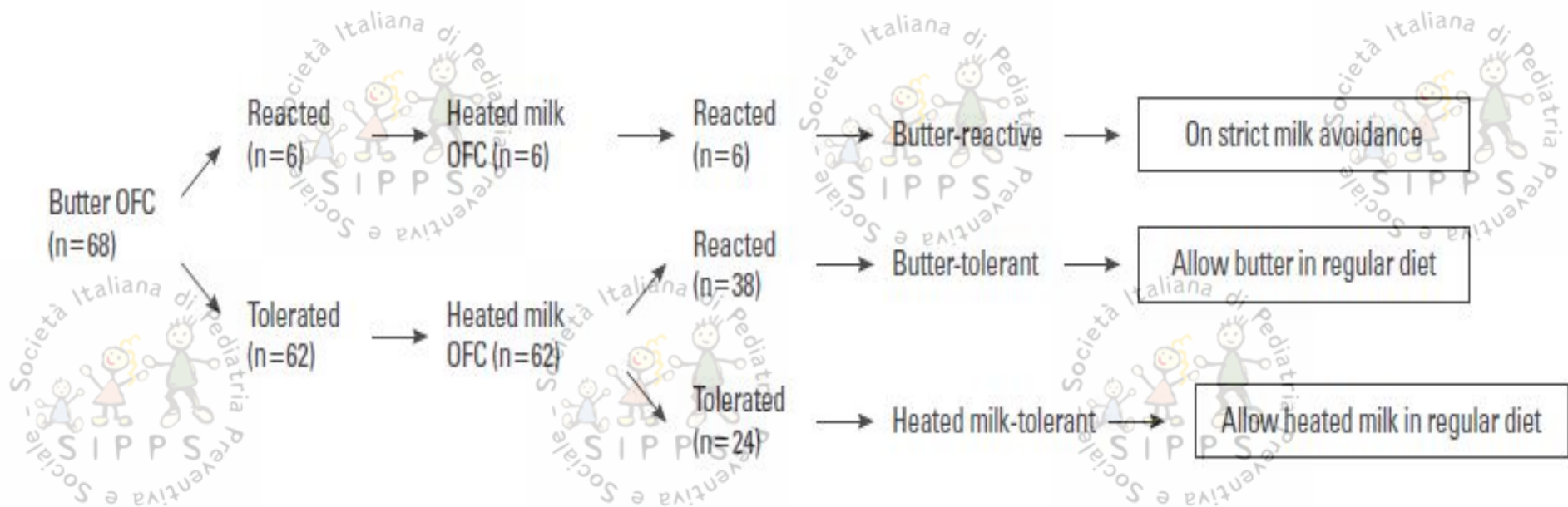
# Potrebbe essere tollerato anche il burro

All cases	All patients	Butter-reactive	Butter-tolerant	Heated milk-tolerant
Total subjects	68	6	38	24
Gender (male)	44 (64.7%)	4 (66.7%)	25 (65.8%)	15 (62.5%)
Age (year)	3.9 (2.1-7.2)	6.5 (4.1-9.9)	4.1 (2.1-7.2)	3.4 (1.2-6.5)
History of immediate reaction to cow's milk	51 (75.0%)	5 (83.3%)	28 (73.7%)	18 (75.0%)
History of anaphylaxis to cow's milk	33 (48.5%)	3 (50.0%)	19 (50.0%)	11 (45.8%)
AD, current	43 (63.2%)	4 (66.7%)	22 (57.9%)	17 (70.8%)
BA, current	22 (32.4%)	3 (50.0%)	13 (34.2%)	6 (25.0%)
AR, current	5 (7.4%)	0 (0.0%)	3 (7.9%)	2 (8.3%)
Total IgE (IU/mL)	775 (264-1,517)	1,606 (1,027-4,170)	755 (248-1,479)	488 (209-1,305)
Milk-specific IgE (kUA/L)	18.7 (9.3-36.1)	72.1 (24.9-100)	20.8 (12.9-41.5)	7.8 (4.1-19.8)

10 g di burro equivalgono a 2.9 ml di latte vaccino

Yanagida N et al. Butter Tolerance in Children Allergic to Cow's Milk. Allergy Asthma Immunol Res. 2015;7:186-9.

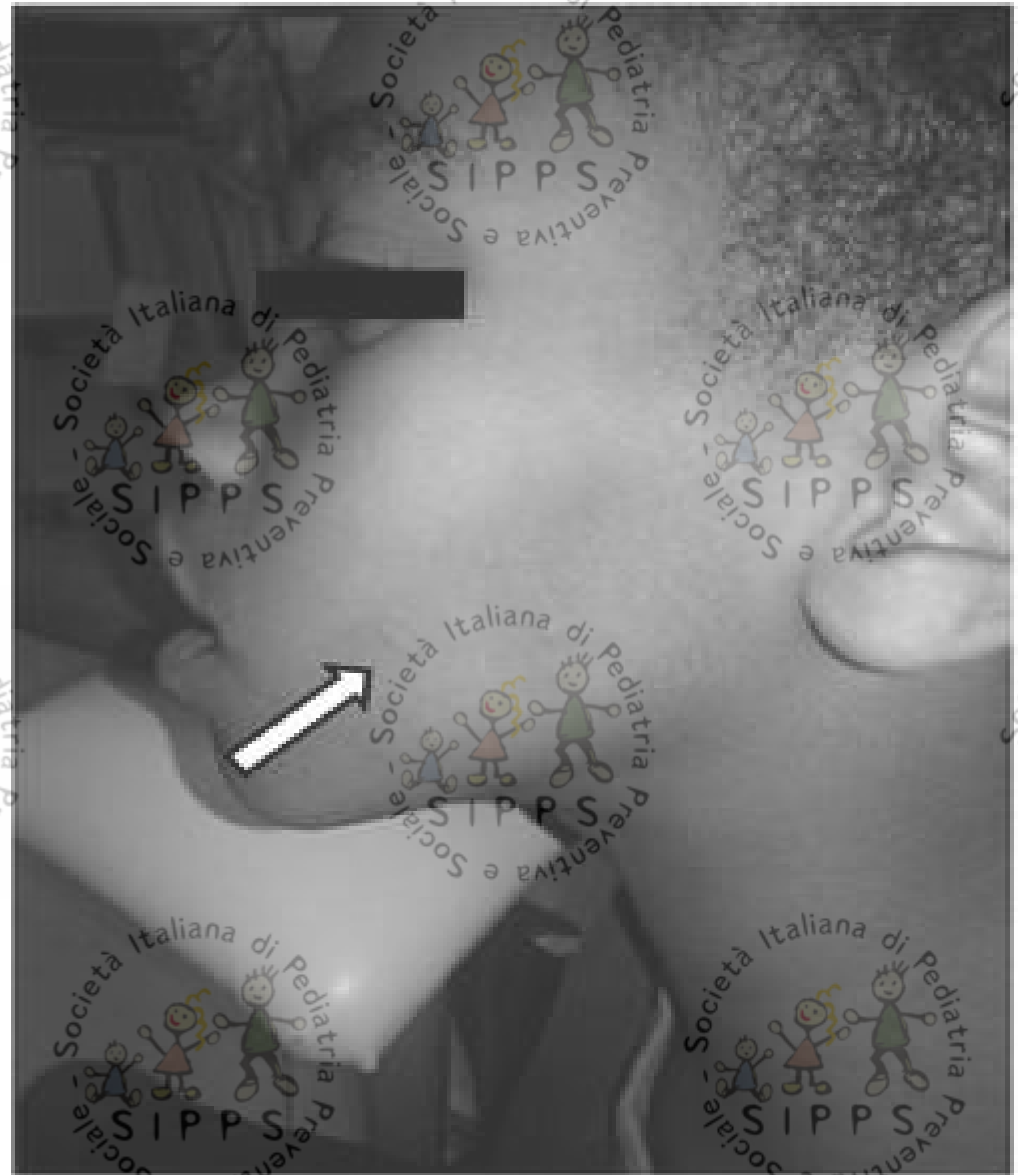
# Potrebbe essere tollerato anche il burro



Yanagida N et al. Butter Tolerance in Children Allergic to Cow's Milk. *Allergy Asthma Immunol Res.* 2015;7:186-9.

# Orticaria allergica da contatto alle PLV

- Un 'finger test' alle PLV dovrebbe far parte della valutazione del bambino con APLV.
- La positività del test suggerisce la potenziale presenza di poliallergia alimentare specie a uovo e sesamo.



Schichter-Konfino V et al. The significance of allergic contact urticaria to milk in children with cow's milk allergy. *Pediatr Allergy Immunol.* 2015;26:218-22.



**LA STAMPA**

## **No al latte materno venduto su internet**

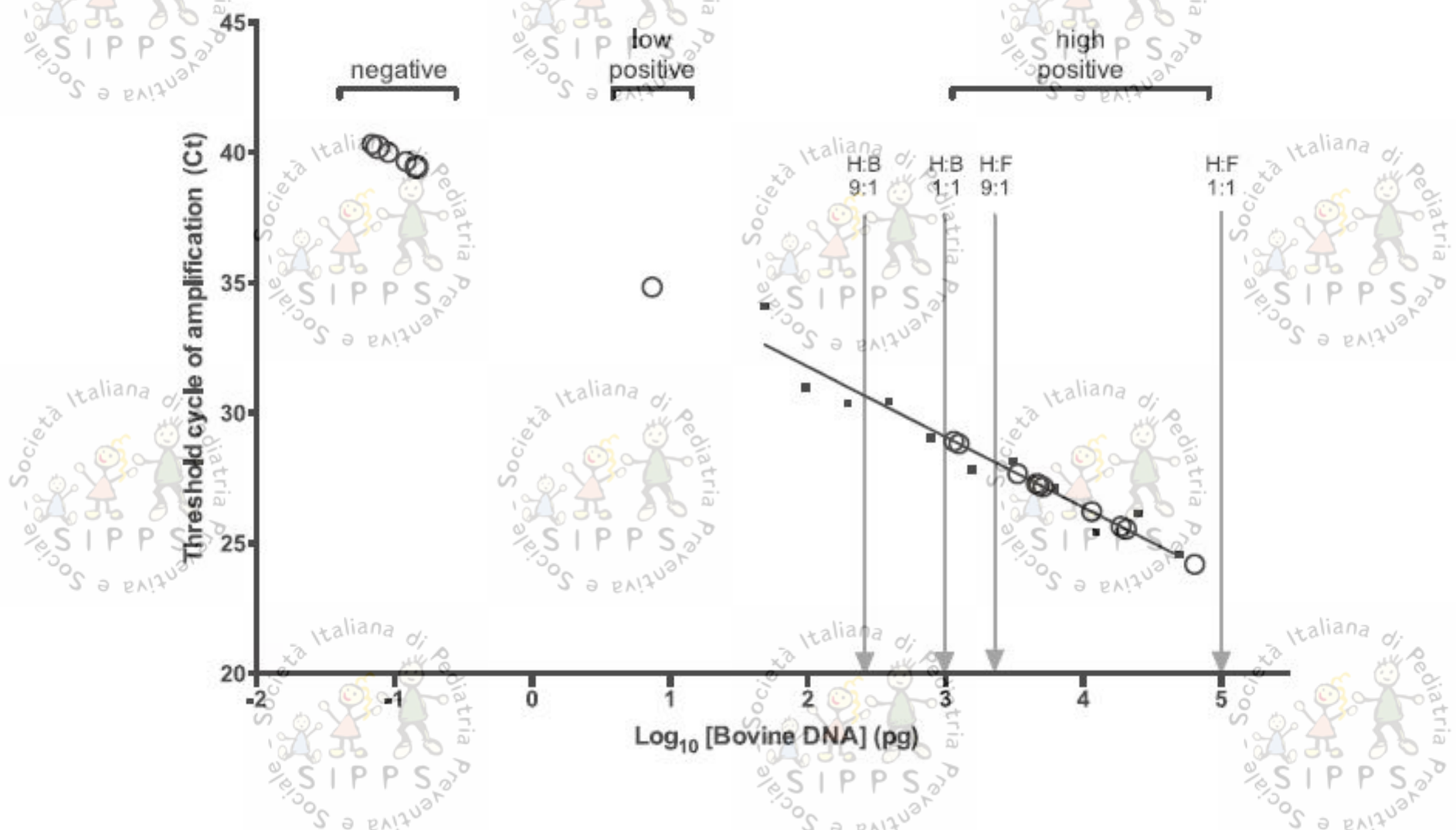
**Un mercato in crescita non solo per i bebè con allergia alle proteine del latte vaccino: lo acquistano anche adulti con neoplasia, feticisti e palestrati. Può trasmettere le malattie della mamma, compresa la sifilide**

# PLV in HU via internet

- Benché l'FDA sconsigli tale procedura, la pratica su internet è florida
- Sono stati acquistati on line 102 campioni di latte materno per verificare l'eventuale contaminazione con latte vaccino
- Il DNA è stato estratto da 200 microlitri di ciascun campione
- La presenza di DNA mitocondriale, umano o bovino, è stata valutata con PCR
- 11 campioni contenevano DNA bovino.
- In 10 campioni le quantità di contaminazione erano intorno al 10% di LV
- I Pediatri devono essere informati del mercato on line del latte umano e dei rischi potenziali

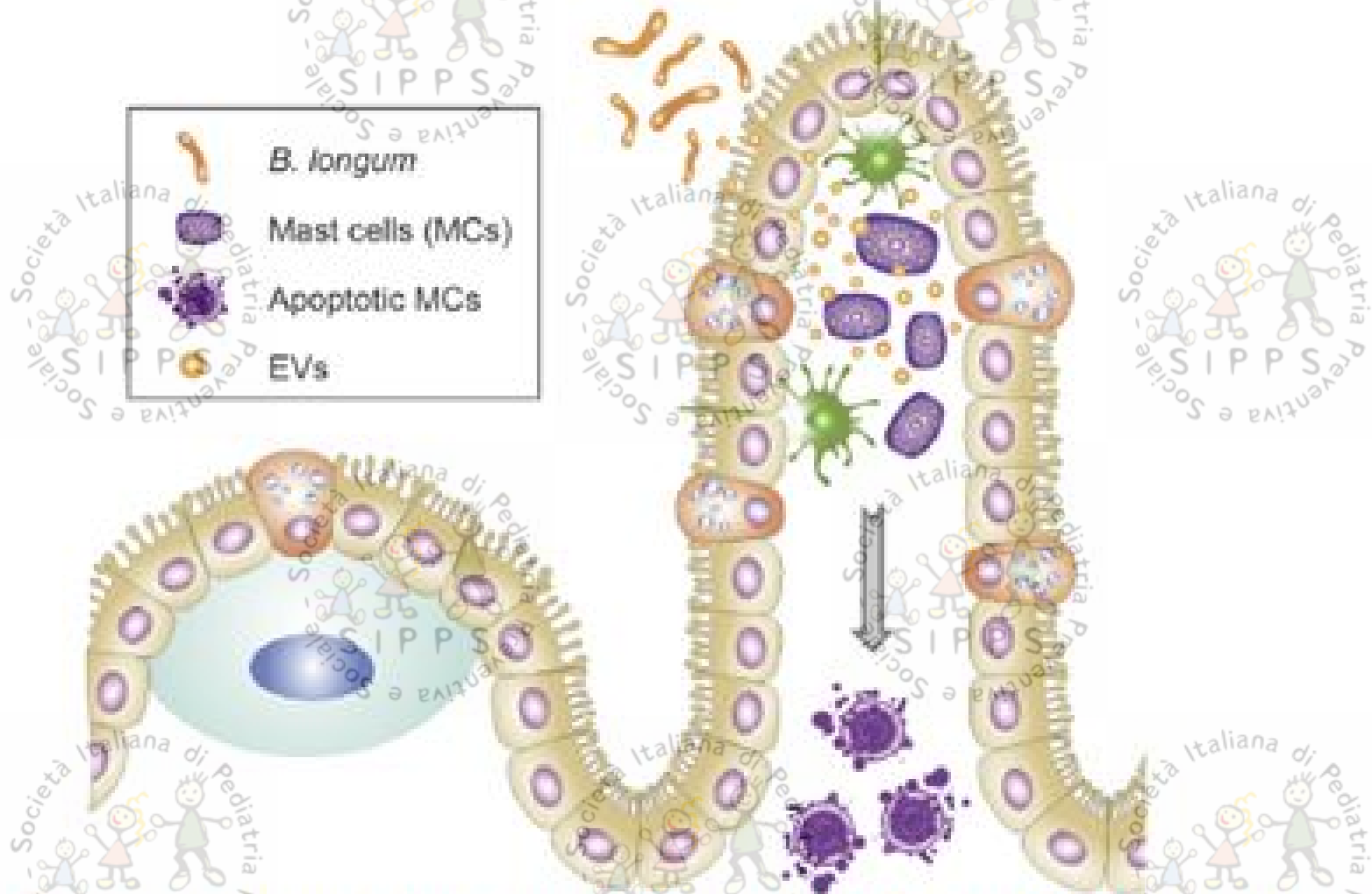
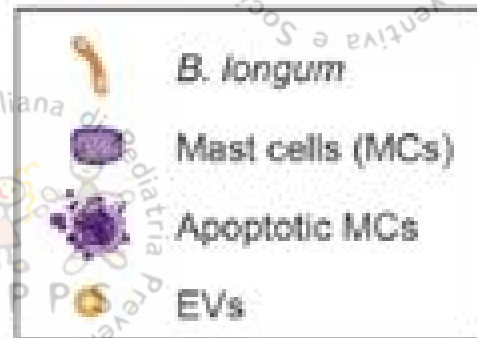
Keim SA et al. Cow's Milk Contamination of Human Milk Purchased via the Internet. Pediatrics. 2015 ;135:e1157-62.

# PLV in HU via internet



Keim SA et al. Cow's Milk Contamination of Human Milk Purchased via the Internet. Pediatrics. 2015 ;135:e1157-62.

# La soppressione della funzione mastocitaria



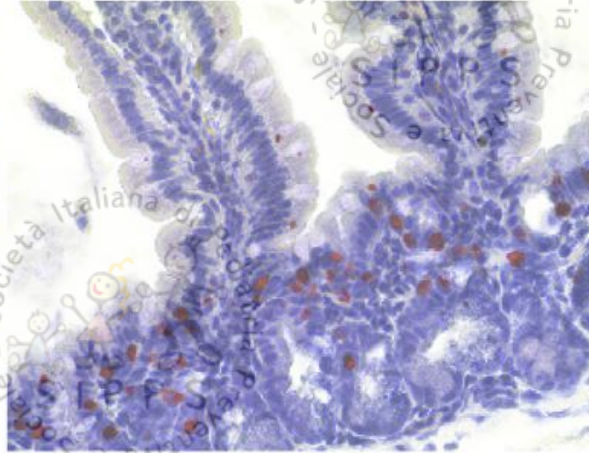
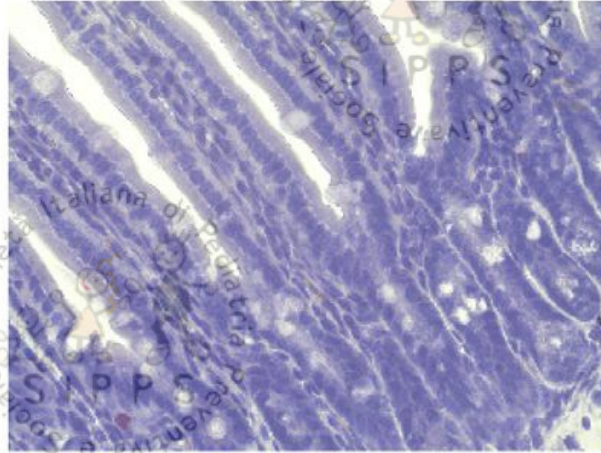
Kim JH et al. Extracellular vesicle-derived protein from *Bifidobacterium longum* alleviates food allergy through mast cell suppression. *J Allergy Clin Immunol.* 2016;137:507-516.e8.

# I mastociti nel digiuno

D

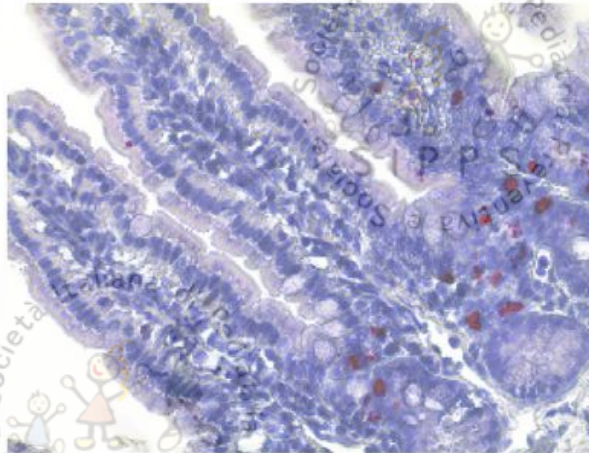
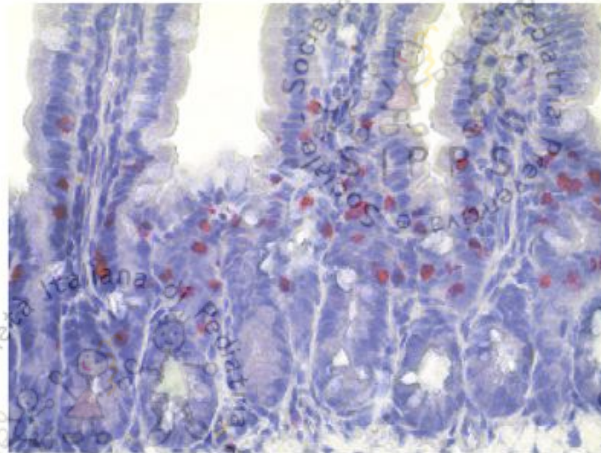
PBS

OVA + GST



OVA + ASBP

OVA + ESBP



Kim JH et al. Extracellular vesicle-derived protein from *Bifidobacterium longum* alleviates food allergy through mast cell suppression. *J Allergy Clin Immunol.* 2016;137:507-516.e8.



# Audiovisivi per fare educazione sanitaria per l'allergia alimentare



Rosen J, et al. Creation and validation of web-based food allergy audiovisual educational materials for caregivers. *Allergy Asthma Proc* 2014;35:178-84.

# Profilassi APLV: conclusioni generali

- Le ultime indicazioni della letteratura non orientano ad un ruolo protettivo degli idrolisati per la prevenzione dell'APLV
- Non c'è evidenza che pHF o eHF riducano il rischio di allergie o malattie autoimmuni in bambini ad alto rischio per tali patologie
- Nonostante i dati in letteratura siano controversi, malgrado non sia stato dimostrato un univoco effetto protettivo dell'allattamento al seno nei confronti della malattia allergica, un allattamento al seno esclusivo, per possibilmente 6 mesi, dovrebbe essere promosso per i noti e riconosciuti effetti benefici nutrizionali e immunologici.

# Terapia APLV: conclusioni generali

- La prima scelta sono gli eHF
- Se si tratta di un piccolo lattante con disturbi gastrointestinali non è indicata la formula di soia
- Se ci sono problemi di costo è difficile prescrivere la miscela di aminoacidi
- pHF non vanno prescritti mai, così come il latte di capra
- In un bambino con anafilassi, la miscela di aminoacidi è raccomandabile; in tali casi eHF deve essere sempre testato con SPT prima della somministrazione, in caso di rifiuto della formula di aminoacidi.
- Esegui Tpo con latte cotto in matrice perché spesso è tollerato e la dieta può essere ampliata
- Dissuadere in ogni modo l'acquisto del latte materno venduto su internet
- Probiotici ed idrolisati possono avere effetto immunomodulante
- Lo studio degli epitopi proteici porterà nuove conoscenze nella dietoterapia del lattante con PLV





# Approccio dietetico: di cosa parleremo

- Siamo sicuri della diagnosi?
- Come ci comportiamo con la carne bovina?
- Un latte per ogni fenotipo di APLV
- Cosa cambia se le PLV sono cotte?
- Dobbiamo sempre integrare la dieta con Ca?
- Il latte materno venduto su internet
- Cosa ci aspettiamo dalle nuove ricerche

# APLV: rischi della dieta di esclusione

- Malnutrizione
- Alto costo per la famiglia e la società
- Ansietà nella famiglia
- Iperprotezione del bambino
- Alterazione delle dinamiche familiari
- Isolamento sociale della famiglia
- Angoscia/frustrazione in caso di reazione
- Ricorso a medicina non convenzionale

# Approccio dietetico: di cosa parleremo

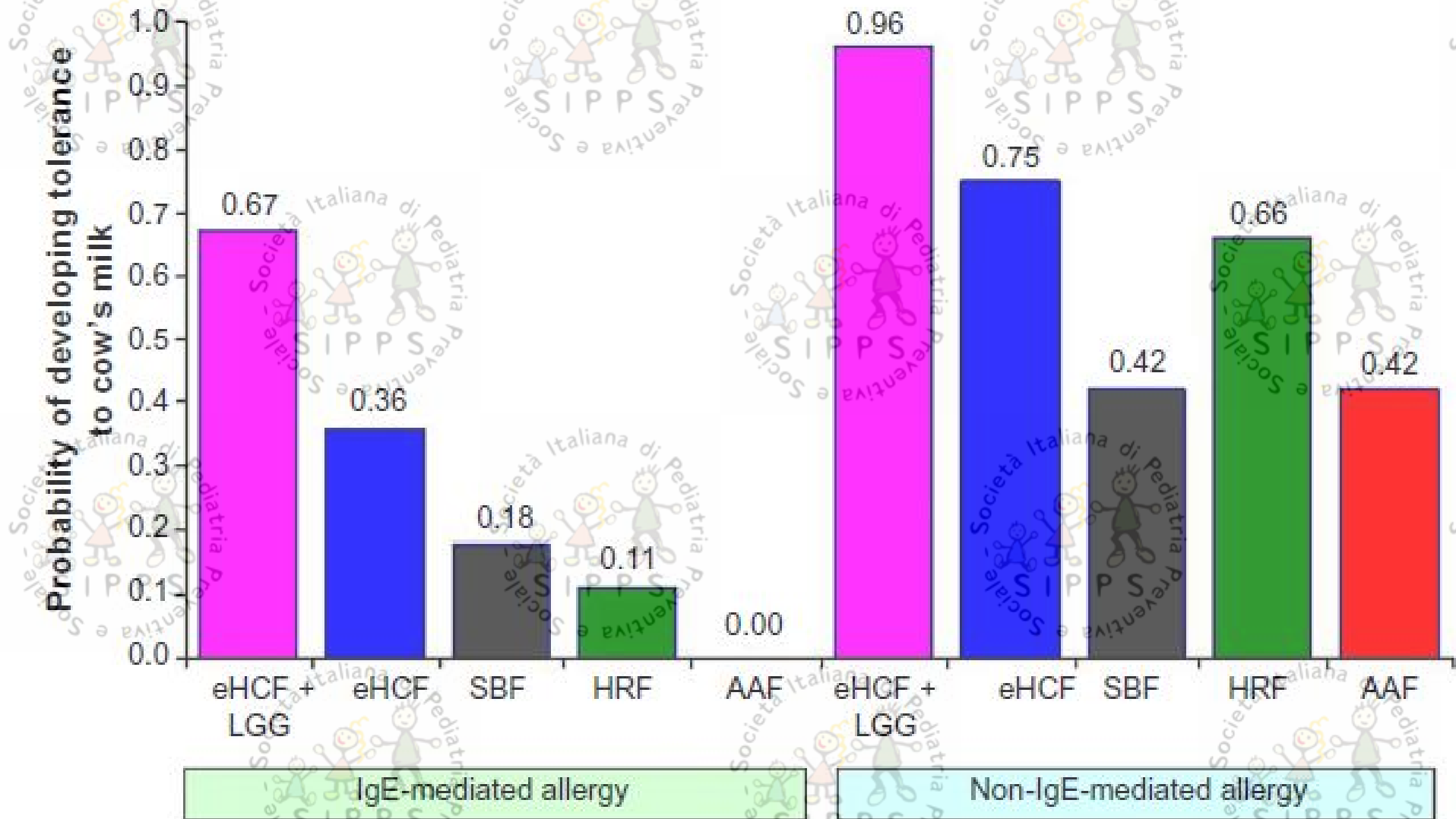
- Siamo sicuri della diagnosi?
- **Come ci comportiamo con la carne bovina?**
- Un latte per ogni fenotipo di APLV
- Cosa cambia se le PLV sono cotte?
- Dobbiamo sempre integrare la dieta con Ca?
- Il latte materno venduto su internet
- Cosa ci aspettiamo dalle nuove ricerche



# Approccio dietetico: di cosa parleremo

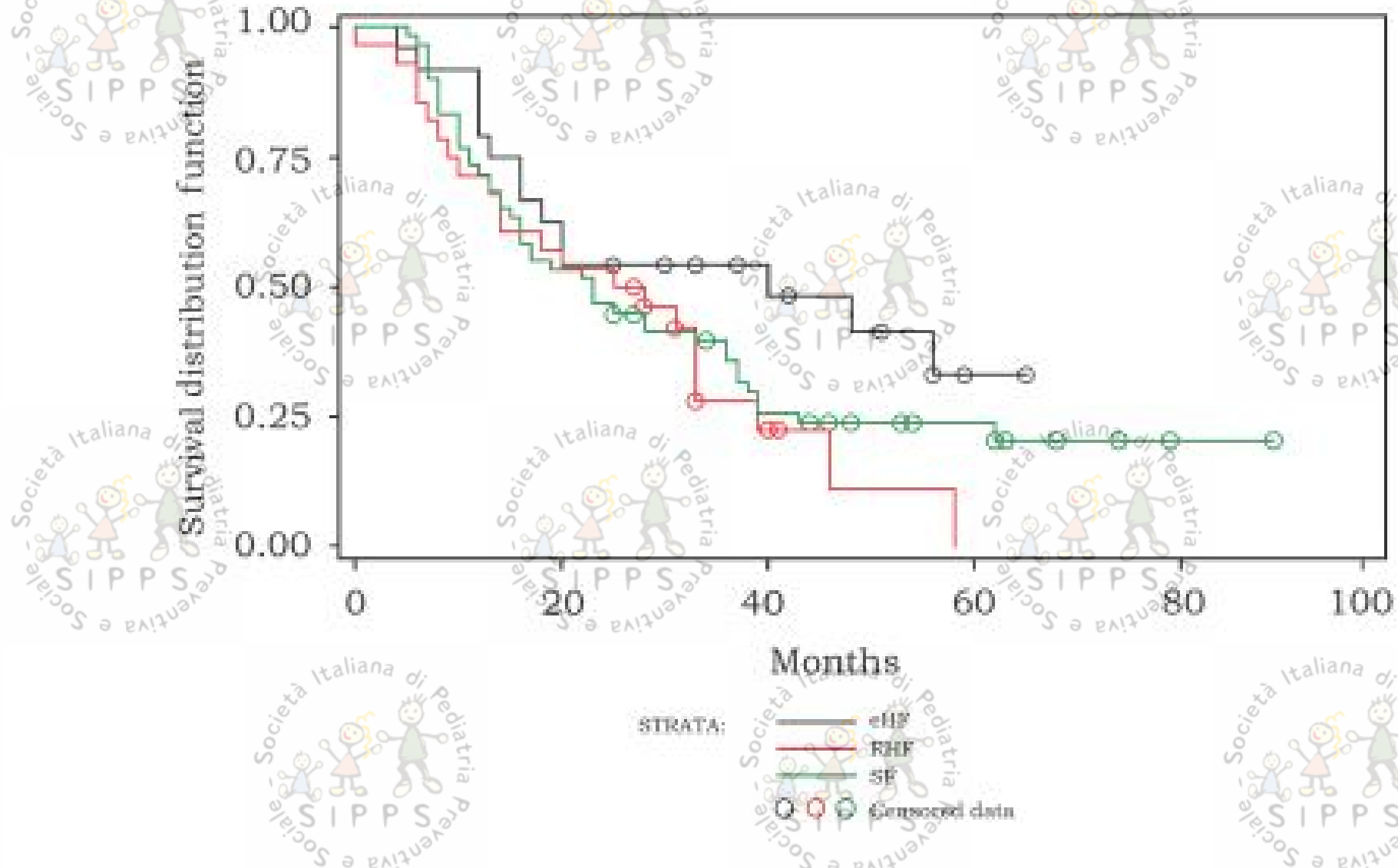
- Siamo sicuri della diagnosi?
- Come ci comportiamo con la carne bovina?
- **Un latte per ogni fenotipo di APLV**
- Cosa cambia se le PLV sono cotte?
- Dobbiamo sempre integrare la dieta con Ca?
- Il latte materno venduto su internet
- Cosa ci aspettiamo dalle nuove ricerche

# Studio non randomizzato a 18 mesi



Guest JF et al. Relative cost-effectiveness of an extensively hydrolyzed casein formula containing the probiotic *Lactobacillus rhamnosus* GG in managing infants with cow's milk allergy in Italy. *Clinicoecon Outcomes Res.* 2015;7:325-36.

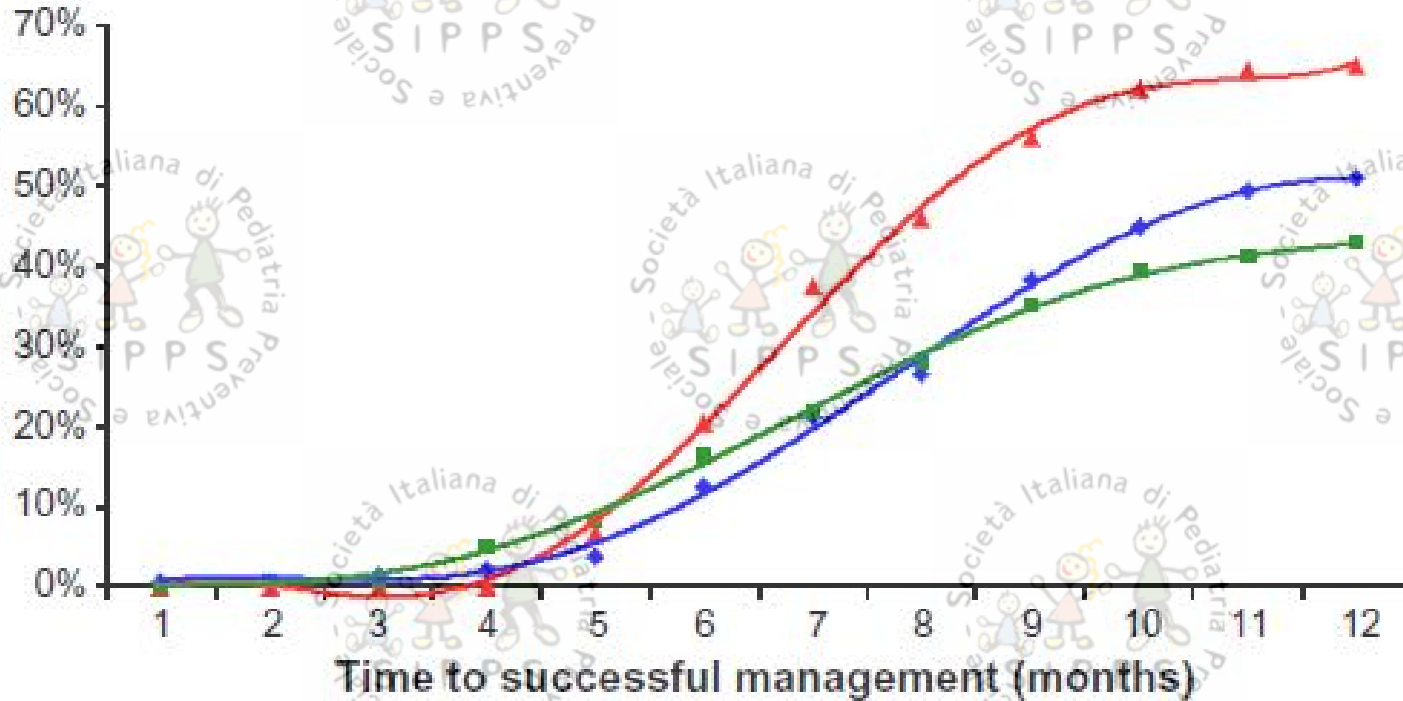
# Studio randomizzato



Terracciano L et al. Impact of dietary regimen on the duration of cow's milk allergy: a random allocation study. Clin Exp Allergy. 2010;40:637-42.

# eCHF con LGG: migliorano i costi

Percentage of infants who were successfully managed



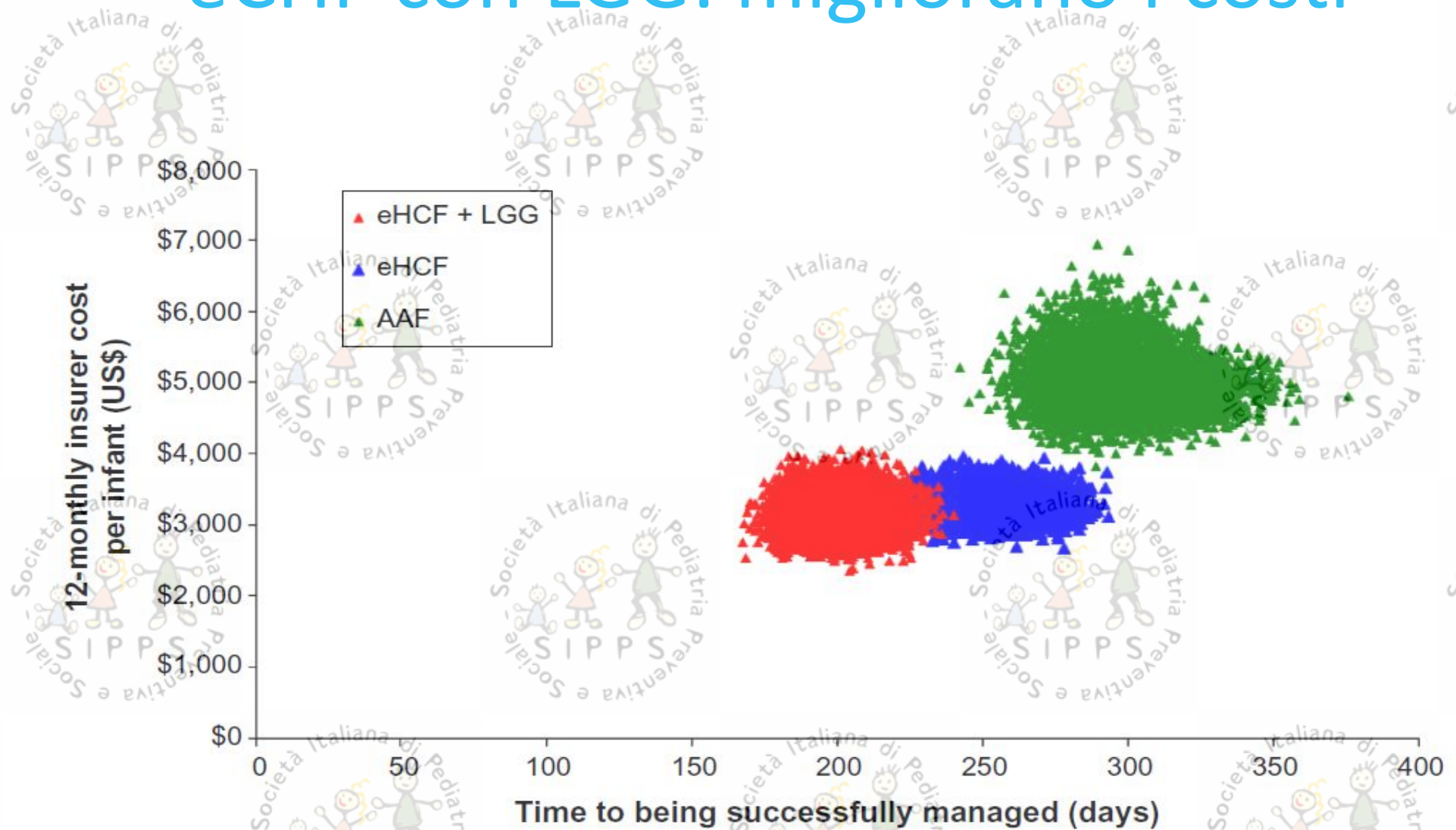
eHCF+LGG

eHCF

AAF

Ovcinnikova O et al. Cost-effectiveness of using an extensively hydrolyzed casein formula plus the probiotic *Lactobacillus rhamnosus* GG compared to an extensively hydrolyzed formula alone or an amino acid formula as first-line dietary management for cow's milk allergy in the US. *Clinicoecon Outcomes Res.* 2015 ;7:145-52.

# eCHF con LGG: migliorano i costi



Ovcinnikova O et al. Cost-effectiveness of using an extensively hydrolyzed casein formula plus the probiotic *Lactobacillus rhamnosus* GG compared to an extensively hydrolyzed formula alone or an amino acid formula as first-line dietary management for cow's milk allergy in the US. *Clinicoecon Outcomes Res.* 2015 ;7:145-52.

# Simbiotici nelle AAF

- I bambini con APLV sono a rischio di un inadeguato apporto nutrizionale e di presentare deficit di crescita.
- Studio randomizzato controllato in doppio cieco
- Somministrato AAF con simbiotici a 54 bambini (età media  $4,5 \pm 2,4$  mesi) con CMA versus 56 CMA alimentati con AAF
- Tempo di osservazione 16 settimane
- Crescevano allo stesso modo

Burks AW et al. Synbiotics-supplemented amino acid-based formula supports adequate growth in cow's milk allergic infants. *Pediatr Allergy Immunol.* 2015;26:316-22

# Approccio dietetico: di cosa parleremo

- Siamo sicuri della diagnosi?
- Come ci comportiamo con la carne bovina?
- Un latte per ogni fenotipo di APLV
- **Cosa cambia se le PLV sono cotte?**
- Dobbiamo sempre integrare la dieta con Ca?
- Il latte materno venduto su internet
- Cosa ci aspettiamo dalle nuove ricerche

# Groetch M et al. Pediatr Allergy Immunol 2013;24:212-

Tipi di alimenti	Consentito	Non consentito
Dieta contenente latte cotto	<p data-bbox="1030 183 1120 247">21</p> <p data-bbox="616 247 1332 542">Prodotti cotti commerciali (come pane, muffin, cupcake, crackers, pasticcini o biscotti) con ingredienti contenenti latte o proteine del latte al terzo posto o successivo nella lista degli ingredienti.</p> <p data-bbox="616 550 1332 782">Prodotti cotti fatti in casa (come pane, muffin, cupcake o biscotti) che contengono 240 ml di latte a ricetta (circa 40 ml di latte cotto per porzione).</p>	<p data-bbox="1332 247 2065 542">Prodotti cotti commerciali (come pane, muffin, cupcake, crackers, pasticcini o biscotti) con ingredienti contenenti latte o proteine del latte al primo o secondo posto nella lista degli ingredienti.</p> <p data-bbox="1332 550 2065 782">Prodotti cotti fatti in casa contenenti <u>più di 40 ml di latte cotto per porzione.</u></p>
	<p data-bbox="616 790 1332 1085">Prodotti cotti fatti in casa con la parte interna cotta completamente (non morbida né umida). I prodotti dovrebbero essere cotti in porzioni singole: cupcake (non torte intere), piccoli panini, non pane da tagliare a fette.</p> <p data-bbox="616 1093 1332 1212">Prodotti al forno che contengono latte cotto con gocce di cioccolato senza latte.</p> <p data-bbox="616 1220 1332 1500">Ricordarsi di controllare i prodotti commerciali e gli ingredienti in base alle altre allergie alimentari del paziente in modo da evitare reazioni ad altri allergeni.</p>	<p data-bbox="1332 790 2065 1085"><u>Prodotti cotti fatti in casa di grandi dimensioni come torte o pane (il pane commerciale è sicuro) che potrebbero non essere completamente cotti all'interno.</u></p> <p data-bbox="1332 1093 2065 1212">Prodotti al forno che contengono <u>latte cotto con gocce di cioccolato al latte.</u></p> <p data-bbox="1332 1220 2065 1500"><u>Continuare ad evitare prodotti a base di latte che non sono completamente cotti come creme al latte, prodotti congelati, e aromi contenenti latte che vengono aggiunti dopo la cottura del prodotto.</u></p>



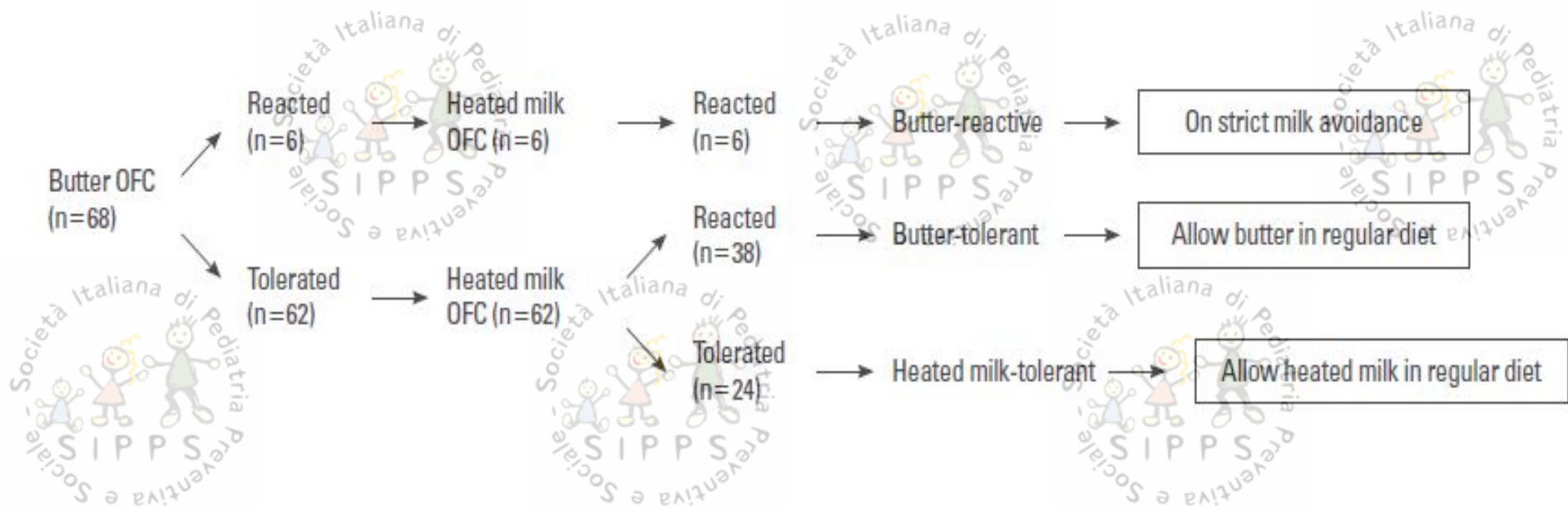
# Potrebbe essere tollerato anche il burro

All cases	All patients	Butter-reactive	Butter-tolerant	Heated milk-tolerant
Total subjects	68	6	38	24
Gender (male)	44 (64.7%)	4 (66.7%)	25 (65.8%)	15 (62.5%)
Age (year)	3.9 (2.1-7.2)	6.5 (4.1-9.9)	4.1 (2.1-7.2)	3.4 (1.2-6.5)
History of immediate reaction to cow's milk	51 (75.0%)	5 (83.3%)	28 (73.7%)	18 (75.0%)
History of anaphylaxis to cow's milk	33 (48.5%)	3 (50.0%)	19 (50.0%)	11 (45.8%)
AD, current	43 (63.2%)	4 (66.7%)	22 (57.9%)	17 (70.8%)
BA, current	22 (32.4%)	3 (50.0%)	13 (34.2%)	6 (25.0%)
AR, current	5 (7.4%)	0 (0.0%)	3 (7.9%)	2 (8.3%)
Total IgE (IU/mL)	775 (264-1,517)	1,606 (1,027-4,170)	755 (248-1,479)	488 (209-1,305)
Milk-specific IgE (kUA/L)	18.7 (9.3-36.1)	72.1 (24.9-100)	20.8 (12.9-41.5)	7.8 (4.1-19.8)

10 g di burro equivalgono a 2.9 ml di latte vaccino

Yanagida N et al. Butter Tolerance in Children Allergic to Cow's Milk. Allergy Asthma Immunol Res. 2015;7:186-9.

# Potrebbe essere tollerato anche il burro



Yanagida N et al. Butter Tolerance in Children Allergic to Cow's Milk. Allergy Asthma Immunol Res. 2015;7:186-9.

# Approccio dietetico: di cosa parleremo

- Siamo sicuri della diagnosi?
- Come ci comportiamo con la carne bovina?
- Un latte per ogni fenotipo di APLV
- Cosa cambia se le PLV sono cotte?
- **Dobbiamo sempre integrare la dieta con Ca?**
- Il latte materno venduto su internet
- Cosa ci aspettiamo dalle nuove ricerche

# Approccio dietetico: di cosa parleremo

- Siamo sicuri della diagnosi?
- Come ci comportiamo con la carne bovina?
- Un latte per ogni fenotipo di APLV
- Cosa cambia se le PLV sono cotte?
- Dobbiamo sempre integrare la dieta con Ca?
- **Il latte materno venduto su internet**
- Cosa ci aspettiamo dalle nuove ricerche



# La banca del latte in Macedonio Melloni

- Il latte donato viene pastorizzato con quello di altre donatrici e utilizzato nelle Terapie Intensive Neonatali o distribuito gratuitamente con ricetta medica
- In Lombardia attualmente esiste una unica Banca del latte, quella del Presidio Ospedaliero Macedonio Melloni.
- Possono diventare donatrici tutte le mamme in buona salute e che conducano un buon stile di vita. Non devono fumare, bere alcolici, utilizzare stupefacenti, prendere medicine particolari, aver fatto a tatuaggi, messo piercing, fatto trasfusioni negli ultimi sei mesi.
- Prima di diventare donatrice, la mamma deve eseguire degli esami del sangue indispensabili per poter donare il latte. Il latte deve essere raccolto rispettando le norme igieniche di base e raccolto in contenitori adeguati che verranno forniti dalla Banca stessa, insieme al tiralatte elettrico se richiesto dalla mamma. Il latte può essere raccolto nello stesso contenitore per 24 ore, poi però deve essere congelato. La Banca del Latte si preoccuperà del ritiro del latte congelato attivando il ritiro a domicilio quando saranno stati stoccati almeno 3-4 litri di latte congelato. Il latte donato viene pastorizzato con quello di altre donatrici



# Approccio dietetico: di cosa parleremo

- Siamo sicuri della diagnosi?
- Come ci comportiamo con la carne bovina?
- Un latte per ogni fenotipo di APLV
- Cosa cambia se le PLV sono cotte?
- Dobbiamo sempre integrare la dieta con Ca?
- Il latte materno venduto su internet
- Cosa ci aspettiamo dalle nuove ricerche



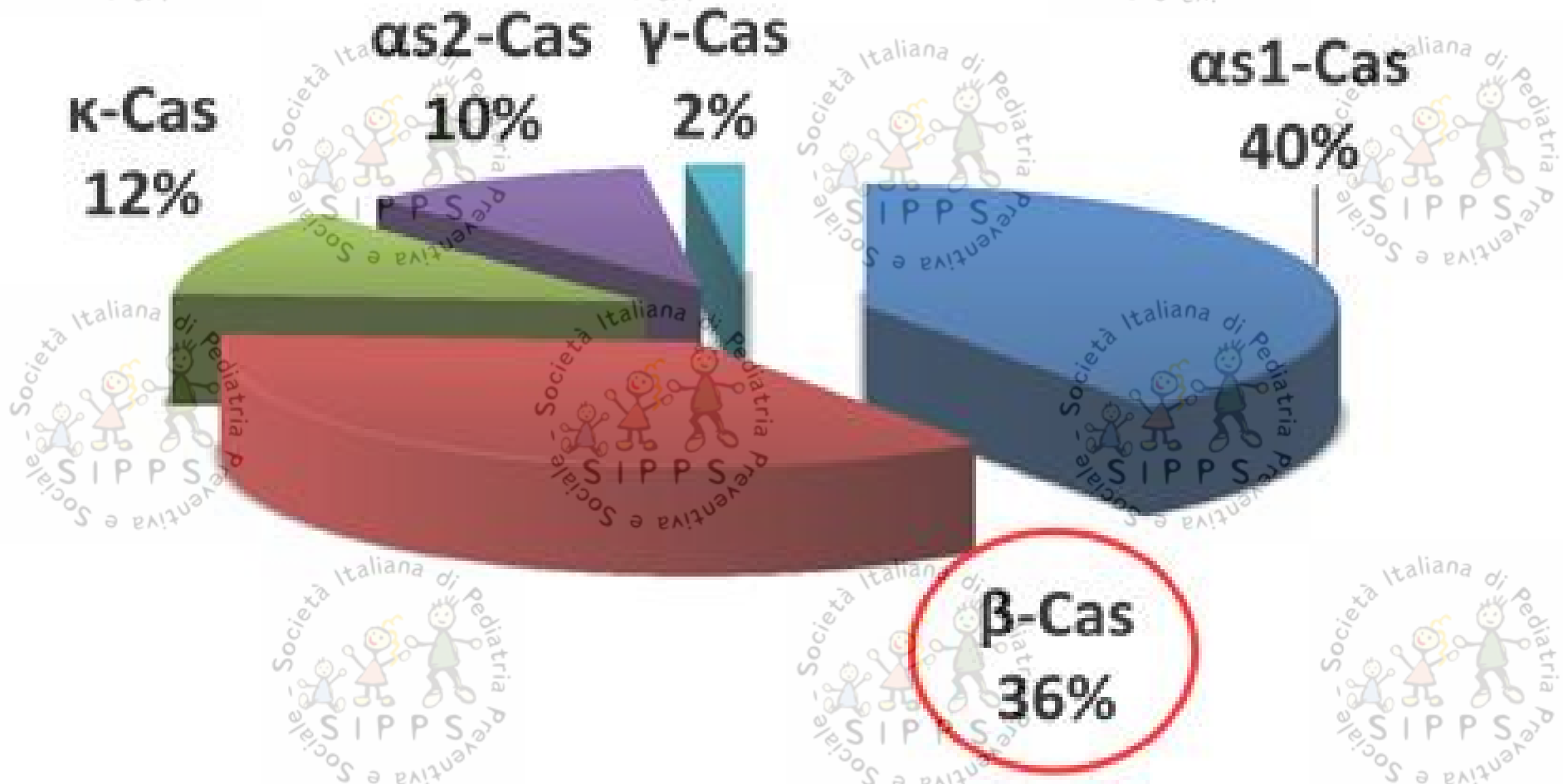


# Dalla proteinomica all'allergenomica applicata

- L'analisi, attraverso le indagini di spettrometria di massa della proteomica, ha determinato il riconoscimento di molti allergeni delle proteine alimentari.
- Questi studi appartengono ad una nuova scienza: l'allergenomica
- Determinante la futura mappatura degli epitopi proteici riconosciuti dalle IgE
- Sarà un percorso analogo a quello della completa mappatura del DNA
- Faciliterà i processi diagnostici, prognostici e terapeutici
- Attenzione però al latte vaccino transgenico

Di Girolamo F et al. Proteomic applications in food allergy: food allergenomics. Curr Opin Allergy Clin Immunol. 2015;15:259-66.

# Le caseine in % e la mappatura degli epitopi



Lisson M et al. Mapping of Epitopes Occurring in Bovine  $\alpha$ 1-Casein Variants by Peptide Microarray Immunoassay. *Methods Mol Biol.* 2016;1352:279-96.

I lattici idrolizzati  
parziali possono  
contenere una  
quantità di proteine  
intatte del LV che è di  
1000 - 100.000 volte  
di più rispetto agli  
idrolisati spinti!

Kido J et al. Most cases of cow's milk allergy are able to ingest a partially hydrolyzed formula. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2015;115:330-331.e2.



# Cosa si intende per “formule ipoallergeniche”

- Se la formula deriva da proteine diverse dal LV deve essere testata anche in p. allergici alle proteine da cui essa è derivata.
- Qualunque formula con peptidi residui può provocare reazione in b. con CMA.
- Le proteine “estensivamente idrolizzate” derivate dal latte vaccino sono quelle nelle quali la maggior parte dell’azoto si trova sotto forma di aminoacidi liberi e peptidi di p.m. < 1500 kDa, come le più recenti formule basate su aminoacidi che, sottoposte a estesi test clinici, rispondono a criteri di ipoallergenicità”.

AAP, Pediatrics 2000; 106:346-349

American Academy  
of Pediatrics



DEDICATED TO THE HEALTH OF ALL CHILDREN™  
Committed to the attainment of optimal physical, mental,  
and social health and well-being for all infants,  
children, adolescents, and young adults

## Identificazione della Penicillina G nel latte vaccino

- I metodi correnti per identificare la Penicillina G nel latte vaccino sono basati su HPLC, spettrometria di massa ed elettroforesi.
- Questi metodi sono dispendiosi come tempi e richiedono personale addestrato.
- Con la nuova metodica, il limite di identificazione è di 1.0 nmol/l, che è molto meno di quello richiesto come MRL (Maximum Residue Levels) nel regolamento dell'UE (12.0 nmol/l).

Pennacchio A. et al. A novel fluorescence polarization assay for determination of penicillin G in milk. Food Chem. 2016 Jan 1;190:381-5.

# Raccomandazioni per alimento sostitutivo

## Tips for non-specialists

- Most formula fed infants can be started on an extensively hydrolysed formula, but if symptoms persist, an amino acid formula may be required
- Infants with severe reactions, faltering growth, or who developed symptoms when exclusively breast fed should be started on an amino acid formula
- Soya milk is not suitable for children under 6 months old
- Other mammalian milks (goat, sheep, etc) should not be substituted for cows' milk because of the risk of allergic cross reactivity
- In older children milk substitutes such as soya, oat, and in children over 5 years, rice milk may be used. These should be fortified with calcium
- Ensure parents are aware of all the terms in ingredients lists that can be substituted for milk and provide dietetic support to ensure nutritional adequacy
- Patients should be referred to specialist care if they have multiple food allergies, severe allergic reactions, faltering growth, or complex symptoms or if they fail to respond to an exclusion diet

Ludman S, Shah N, Fox AT. Managing cows' milk allergy in children. *BMJ*. 2013 Sep 16;347:f5424.





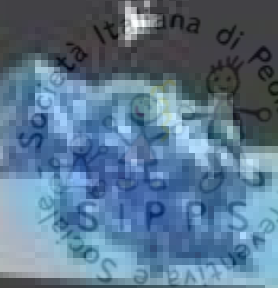
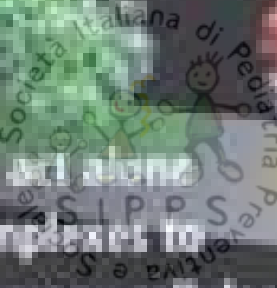
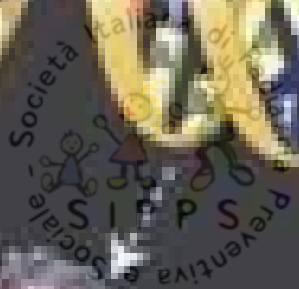




## Diagnosis and assessment of food allergy in children and young people in primary care and community settings:

- Quali alimenti e bevande eliminare;
- Come interpretare le etichette;
- **Alimenti alternativi per un adeguato apporto calorico;**
- La sicurezza e le limitazioni della dieta di eliminazione;
- **La durata della dieta di eliminazione.**

Walsh J et al. Diagnosis and assessment of food allergy in children and young people in primary care and community settings: NICE clinical guideline. Br J Gen Pract. 2011;61:473-5.



Genes contain instructions for making proteins

Genes contain instructions for making proteins

Proteins act alone or in complexes to perform many cellular functions

# eHF di caseina e SCORAD

Children with cows' milk protein allergy (CMPA) are at risk of insufficient length and weight gain, and the nutritional efficacy of hypo-allergenic formulas should be carefully assessed. In 2008, a trial assessed the impact of probiotic supplementation of an extensively hydrolysed casein-based formula (eHCF) on acquisition of tolerance in 119 infants with CMPA. First analysis of the study results showed that the studied formula allowed improvement of food-related symptoms. The scoring of atopic dermatitis (SCORAD) index was assessed at randomisation and after 6 months of feeding. A post hoc analysis was performed using WHO growth software's nutritional survey module (WHO Anthro version 3.2.2). All infants who were fed the study formula tolerated it well. The SCORAD index significantly improved from randomisation to 6 months of feeding with the study formula. Anthropometric data indicated a significant improvement in the weight-for-age, length-for-age and weight-for-length z scores, as well as in the restoration of normal BMI. The probiotic supplementation did not show any impact on these parameters. The present data showed that this eHCF was clinically tolerated and significantly improved the SCORAD index and growth indices.

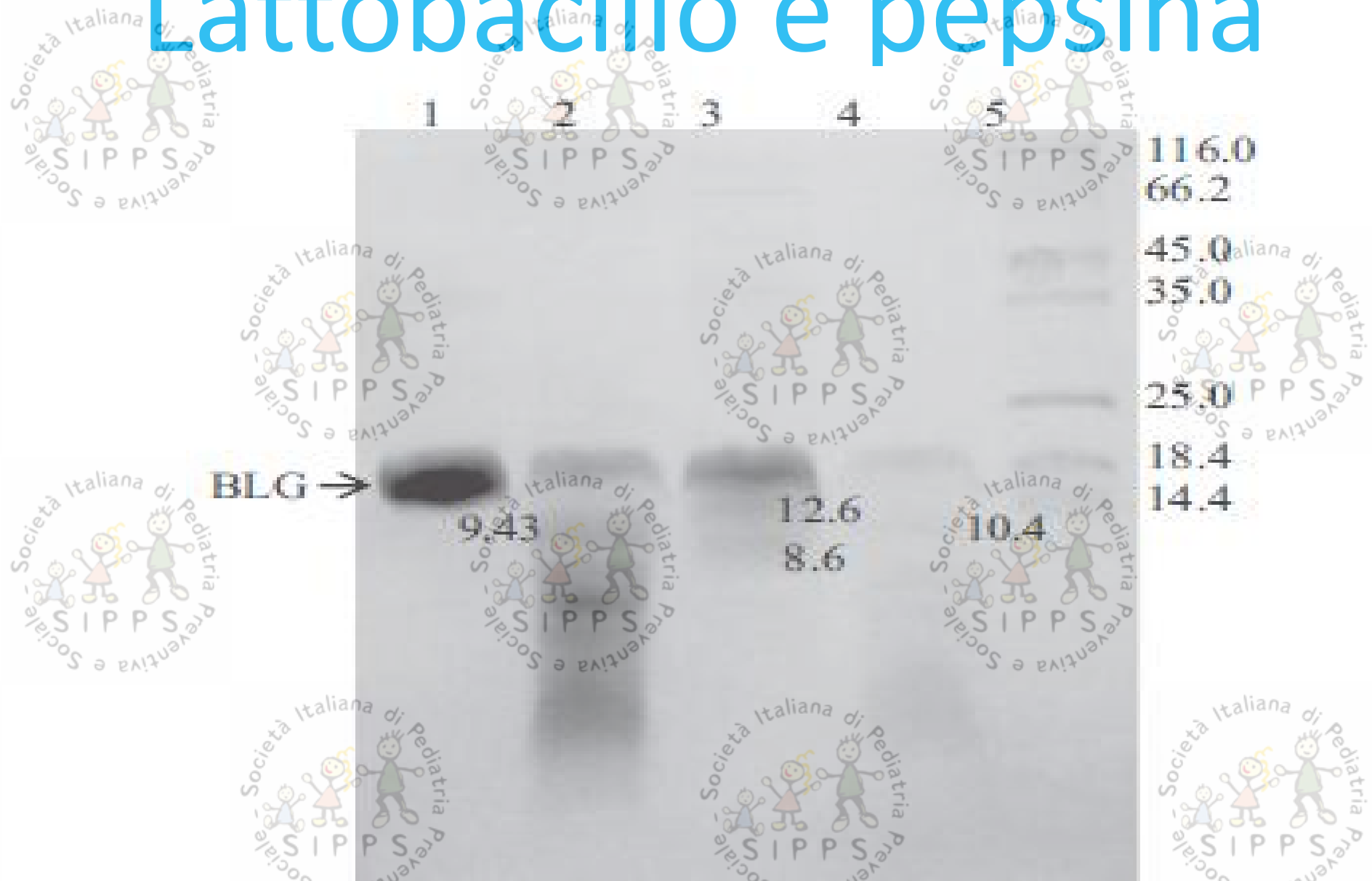
Dupont C et al. An extensively hydrolysed casein-based formula for infants with cows' milk protein allergy: tolerance/hypo-allergenicity and growth catch-up. Br J Nutr 2015; 113:1102-12.

# Idrolisati ed effetto immunomodulante

Cow's milk proteins cause allergic symptoms in 2-3% of all infants. In these individuals, the tolerogenic state of the intestinal immune system is broken, which can lead to sensitization against antigens and eventually to allergic responses. Although a true treatment for food allergy is not available, symptoms can be avoided by providing the infants with hydrolyzed proteins. Hydrolyzed proteins are proteins that are enzymatically degraded. They lack typical allergenic IgE-binding epitopes but are also thought to play a pertinent role in other mechanisms inducing hypoallergenic effects. This review discusses the mechanisms and evidence for immunomodulating properties of cow's milk hydrolysates. Hydrolysates are found to strengthen the epithelial barrier, modulate T-cell differentiation, and decrease inflammation. Some studies suggest a role for hydrolysates in manipulating pathogen recognition receptors signaling as underlying mechanism. Peptides from hydrolysates have been shown to bind to TLR2 and TLR4 and influence cytokine production in epithelial cells and macrophages. Current insight suggests that hydrolysates may actively participate in modulating the immune responses in subjects with cow's milk allergy and those at risk to develop cow's milk allergy.

Kiewiet MB et al. Immunomodulating properties of protein hydrolysates for application in cow's milk allergy. *Pediatr Allergy Immunol.* 2015 May;26:206-17.

# Lattobacillo e pepsina



Pescuma M. et al. Lactobacillus delbrueckii subsp. bulgaricus CRL 454 cleaves allergenic peptides of  $\beta$ -lactoglobulin. Food Chem. 2015;170:407-14.

# Symptom-based score

	Before challenge (n:39)	Indusion (n:37)	1 month (n:37)	p Value
Global-score				
Mean±SD (CI 95%)	9.4±6.1 (7.4 to 11.4)	13.0±5.2 (11.3 to 14.7)	3.5±2.3 (2.7 to 4.3)	<0.0001*
Crying (%), (CI 95%)				
<1 h/day		13.5 (2.5 to 24.5)	64.9 (49.5 to 80.2)	<0.0001*
1-5 h/day		5.4 (0.0 to 12.7)	21.6 (8.4 to 34.9)	
2 h/day		5.4 (0.0 to 12.7)	10.8 (0.8 to 20.8)	
2-3 h/day		18.9 (6.3 to 31.5)	2.7 (0.0 to 7.9)	
3-4 h/day		18.9 (6.3 to 31.5)	0.0	
4-5 h/day		5.4 (0.0 to 12.7)	0.0	
>5 h/day		32.4 (17.3 to 47.5)	0.0	
Crying (%), (CI 95%)				
Crying <3 h/day		43.2 (27.3 to 59.2)	100.0 (100.0 to 100.0)	<0.0001†
Crying ≥3 h/day		56.7 (40.8 to 72.7)	0.0	
Crying score±				
Mean±SD, (CI 95%)		3.7±2.1 (3.0 to 4.4)	0.5±0.8 (0.2 to 0.8)	<0.001§
Regurgitations score <sup>27</sup> ±				
Mean±SD, (CI 95%)		2.4±2.2 (1.6 to 3.1)	0.6±0.9 (0.4 to 0.9)	<0.0001*
Stools (%), (CI 95%) <sup>28</sup>				
Type I/II (hard)		27.0 (12.7 to 41.3)	8.1 (0.0 to 16.9)	
Type III/IV (normal)		5.4 (0.0 to 12.7)	54.1 (38.0 to 70.1)	
Type V (soft)		10.8 (0.8 to 20.8)	8.1 (0.0 to 16.9)	
Type VI (mushy)		32.4 (17.3 to 47.5)	27.0 (12.7 to 41.3)	
Type VII (watery)		24.3 (10.5 to 38.1)	2.7 (0.0 to 7.9)	
Stools (%), (CI 95%)				
Normal stools (types III, IV)		5.4 (0.0 to 12.7)	54.1 (38.0 to 70.1)	<0.0001†
Non-normal stools (types I, II, V, VI)		94.5 (87.3 to 100)	45.9 (29.9 to 62.0)	
Urticaria (%), (CI 95%)				
Present		16.2 (4.3 to 28.1)	0.0	0.0143†
Absent		83.8 (71.9 to 95.7)	100.0 (100.0 to 100.0)	
Eczema (%), (CI 95%)				
Head, neck, trunk				
Absent		51.4 (35.2 to 67.5)	78.4 (65.1 to 91.6)	0.0348¶
Mild		18.9 (6.3 to 31.5)	18.9 (6.3 to 31.5)	
Moderate		18.9 (6.3 to 31.5)	2.7 (0.0 to 7.9)	
Severe		10.8 (0.8 to 20.8)	0.0	
Arms, hands, legs, feet				
Absent		64.9 (49.5 to 80.2)	86.5 (75.5 to 97.5)	0.1557¶
Mild		10.8 (0.8 to 20.8)	13.5 (2.5 to 24.5)	
Moderate		13.5 (2.5 to 24.5)		
Severe		10.8 (0.8 to 20.8)		
Respiratory symptoms (%), (CI 95%)				
No		75.7 (61.9 to 89.5)	81.1 (68.5 to 93.7)	0.5062¶
Mild		18.9 (6.3 to 31.5)	13.5 (2.5 to 24.5)	
Moderate		5.4 (0.0 to 12.7)	5.4 (0.0 to 12.7)	

Vandenplas Y et al. Paradise Study Group. An extensively hydrolysed rice protein-based formula in the management of infants with cow's milk protein allergy: preliminary results after 1 month. Arch Dis Child 2014;99:933-6.

# eCHF con LGG: migliorano i costi

**OBJECTIVES:** The aim was to estimate the cost-effectiveness of using an extensively hydrolyzed casein formula (eHCF) plus the probiotic *Lactobacillus rhamnosus* GG (eHCF + LGG; Nutramigen LGG) compared to an eHCF alone (Nutramigen) and an amino acid formula (AAF; Neocate) as first-line dietary management for cow's milk allergy (CMA) in the US. **METHODS:** Using a cohort study design, the analysis was based on the case records of 136 eHCF-fed, 59 eHCF + LGG-fed, and 217 matched AAF-fed infants extracted from the Truven Health MarketScan(®) Commercial Claims Database (a nationally representative database of the commercially insured population of the US). Clinical outcomes and health care resource use (with corresponding costs at 2012 prices), following first-line dietary management with each formula, were estimated over 12 months from the start of feeding. Differences in infants' outcomes and resource use between groups were adjusted for any differences in baseline covariates. **RESULTS:** Infants were <6 months of age at presentation. Fifty-six percent of eHCF + LGG-fed infants were estimated to have been successfully managed by 9 months compared to 38% of eHCF-fed infants and 35% of AAF-fed infants ( $P < 0.05$  and  $P = 0.003$  respectively). Infants in the AAF group used significantly more health care resources and prescribed drugs than infants in the other two groups. The estimated cost of managing a CMA infant over the first 12 months following the start of feeding was \$3,577, \$3,781, and \$6,255 for an eHCF + LGG-fed, eHCF-fed, and AAF-fed infant, respectively. Parents' costs accounted for up to 10% of the total costs and the remainder was incurred by insurers. The analyses were robust to plausible changes in all variables. **CONCLUSION:** Using real world evidence, initial dietary management with eHCF + LGG appears to afford a more cost-effective use of health care resources than initial dietary management with eHCF or AAF since it releases health care resources for alternative use within the system and reduces costs without impacting on the time needed to manage the allergy.

Ovcinnikova O et al. Cost-effectiveness of using an extensively hydrolyzed casein formula plus the probiotic *Lactobacillus rhamnosus* GG compared to an extensively hydrolyzed formula alone or an amino acid formula as first-line dietary management for cow's milk allergy in the US. *Clinicoecon Outcomes Res.* 2015 ;7:145-52.



# Tolleranza di una nuova AAF

**INTRODUCTION:** Amino acid-based formulas (AAFs) are recommended for children with cow's milk allergy (CMA) failing to respond to extensively hydrolysed formulas (eHFs). We evaluated the effects of a new thickened AAF (TAAF; Novalac®, United Pharmaceuticals, France), containing a pectin-based thickener, and a reference AAF (RAAF; Neocate®, Nutricia, Germany) on allergy symptoms and safety, through blood biochemistry analysis and growth.

**METHODS:** Infants aged <18 months with CMA symptoms failing to respond to eHFs were randomised in a double-blind manner to receive TAAF or RAAF for 3 months. All infants were then fed TAAF for 3 additional months. Paediatric visits occurred at 1, 3 and 6 months. Blood samples were collected at inclusion and 3 months.

**RESULTS:** Results at 1 month were previously described. The 75 infants with proven CMA and eHF intolerance tolerated their allocated formula. At 3 months, the dominant allergic symptom had disappeared in 76.2% of infants with TAAF and 51.5% with RAAF ( $p=0.026$ ). SCORAD significantly improved more with TAAF than with RAAF ( $-27.3 \pm 2.3$  vs  $-20.8 \pm 2.2$ ,  $p=0.048$ ). 92.9% of infants had normal stools (soft or formed consistency) with TAAF vs 75.8% with RAAF ( $p=0.051$ ). More infants in TAAF group had better quality of nighttime sleep ( $p=0.036$ ) and low frequency of irritability signs ( $p<0.001$ ). With both formulas, all biochemical parameters were within normal ranges. There were no differences between the two groups in any of the z-scores.

**CONCLUSIONS:** The new TAAF was tolerated by all infants with CMA and intolerance to eHFs. Anthropometric and clinical data showed that both formulas were safe.

Dupont C et al. Safety of A New Amino Acid Formula in Infants Allergic to Cow's Milk And Intolerant to Hydrolysates: A Randomized Trial. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2015 Apr 2.



**WAO**  
WORLD ALLERGY ORGANIZATION



Scale 1:134,000,000  
Robinson Projection  
standard parallels 38° N and 38° S

January 1997

Boundary representation is  
not necessarily authoritative.

802543 (R00352) 1-97

# GRADE

- Multidisciplinarietà del gruppo che redige le LG
- Valutazione sistematica della letteratura
- Gradazione della forza delle raccomandazioni in base alla “qualità” dell’evidenza

# La scelta del latte sostitutivo

- **Question 7.** Should *cow's milk hydrolysed formulae* be used in patients with CMA?
- **Question 8.** Should *soy-based formulae* be used in patients with CMA?
- **Question 9.** Should *rice hydrolysate* be used in patients with CMA?
- **Question 10.** Should *amino acid formulae* be used in patients with CMA?



# Dracma contempla

Diagnosi e terapia delle APLV IgE mediate

Non studia gli aspetti di prevenzione

Fiocchi A, Schunemann H. Diagnosis and Rationale for Action against Cow's Milk Allergy. The WAO DRACMA guideline. WAO Journal & Pediatr Allergy Immunol 2010; S1 (April), 1-105.

# Latte di capra

26 bambini con APLV

SPT con latte di capra: 100% positivi

Challenge con latte di capra: 24/26 positivi

Cross-inibizione al blotting : 100%

Bellioni-Businco B. Allergenicity of goat's milk in children with cow's milk allergy.

J Allergy Clin Immunol 1999;103:1191-4

Muraro MA. Soy formulas and nonbovine milk.

Ann Allergy Asthma Immunol. 2002; 89 (6 Suppl 1):97-101.

# Conclusioni generali

- La dieta di eliminazione deve essere effettiva e completa. Tale scelta deve tener conto anche della frequente impossibilità di poter considerare, come alternativa, la desensibilizzazione orale per PLV
- Non tutti i latti in formula sostitutivi sono presenti nei mercati mondiali e quindi il problema della disponibilità della formula può essere cruciale.
- Dovrebbero essere evitati anche l'inalazione ed il contatto di PLV.
- Tutte le diete di eliminazione dovrebbero essere sicure dal punto di vista nutrizionale in particolare nel primo e secondo semestre di vita.
- La compliance verso la dieta alternativa consigliata deve essere monitorata



# Strategia di ricerca

In base al criterio di selezione gerarchica, sono state ricercate in primis le sintesi di evidenze, Linee Guida (LG) evidence-based e Revisioni Sistematiche (RS). La ricerca è stata poi completata, secondo il principio di saturazione teoretica, con gli Studi Primari pubblicati successivamente a quelli inclusi nelle RS e con quelli considerati rilevanti.

*L'analisi e la valutazione delle Linee Guida è stata fatta in base ai seguenti criteri minimi di validità: multidisciplinarietà del panel, ricerca delle evidenze, grading delle raccomandazioni. L'analisi delle Revisioni Sistematiche è stata fatta utilizzando lo strumento validato AMSTAR (Assessment of Multiple Systematic Reviews).*

*Per gli Studi Randomizzati sono stati utilizzati i criteri di valutazione per gli studi d'intervento delle Users' Guide to the Medical Literature, completati con l'analisi per altri eventuali bias mediante lo strumento validato della Cochrane Collaboration denominato "Assessment of Risk of Bias".*

Consensus SIP-SIPPS-SIAIP  
Prevenzione delle Allergie Alimentari e respiratorie:  
uno strumento per la pratica quotidiana

# Ricerca delle Linee Guida

**1. GIMBE** (Gruppo Italiano di Medicina Basata sulle Evidenze); Getting Evidence;

BD Linee Guida: NICE, SIGN, National Guideline Clearinghouse, CMA Infobase, NZ Guideline Group, Prodigy, PNLG

**2. PubMed** <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>

Stringa di ricerca: “food hypersensitivity children”

Filters activated: Practice Guideline, Guideline, published in the last 5 years.

**3. Società scientifiche**

SIAIP <http://www.siaip.it/show/Linee%20guida/8>

EAACI <http://www.eaaci.org/resources/food-allergy-and-anaphylaxis-guidelines.html>

AAP <http://www.aap.org/en-us/about-the-aap/Committees-Councils-Sections/Pages/Committee-On-Nutrition.aspx>



National Institute of Allergy and Infectious Diseases

Leading research to understand, treat, and prevent infectious, immunologic, and allergic diseases.

# Le definizioni

Guideline 32: [...] Patients at risk for developing FA are defined as those with a biological parent or sibling with existing, or history of, allergic rhinitis, asthma, AD, or FA.

NIAID-Sponsored Expert Panel. Guidelines for the diagnosis and management of food allergy in the United States. J Allergy Clin Immunol. 2010;126(6 Suppl):S1-58

Domanda

Nel bambino a termine è consigliabile l'inizio del divezzamento tra il quarto ed il sesto mese compiuti di vita, per la prevenzione delle malattie allergiche?

Consensus SIP-SIPPS-SIAIP

Prevenzione delle Allergie Alimentari e respiratorie: uno strumento per la pratica quotidiana

# Linee guida per svezzamento

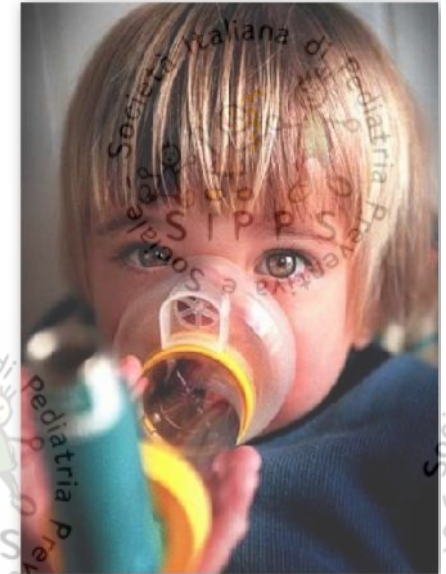
	Ha fino a	Solidi da...	Alimenti allergenici
WHO, Nutrition: Exclusive Breast-feeding, 2010.	6 months	Breastfeeding alongside complementary foods from 6 months to 2 years of age	=
Weaning: UK Department of Health, 2008	6 months	6 months onward	Peanuts, nuts, seeds, milk, eggs, wheat, fish or shellfish after 6 months of age
Complementary feeding: ESPGHAN Committee on Nutrition, 2008	4-6 months	4 - 6 months onward	Gluten between 4 and 7 months to reduce the likelihood of developing wheat allergy
AAP Committee on Nutrition, 2008	4 months	4 months onward	=
Eat for Health - Infant Feeding Guidelines, Australian NHRMC 2011	6 months	6 months onward	Delaying the introduction of solid foods beyond this age may increase the risk of developing allergic syndromes.
EAACI Food Allergy Guidelines 2014	4-6 months	4 months onward	No withholding or encouraging exposure to "highly allergenic" foods

Proseguire con latte materno e  
non introdurre cibi solidi prima dei  
3-4 mesi riduce wheezing in virtù  
del passaggio anticorpale

# Effetto su wheezing

L'allattamento al seno esclusivo per **3-4 mesi di vita** è associato alla **riduzione** di episodi di **wheezing** derivante da infezioni delle vie aeree superiori prima dei 4 anni.

Episodi di wheezing dopo i 6 anni di vita è più probabile possano rappresentare sintomi di asma allergico; tuttavia in questo caso i risultati degli studi sull'effetto protettivo dell'allattamento al seno sono controversi.

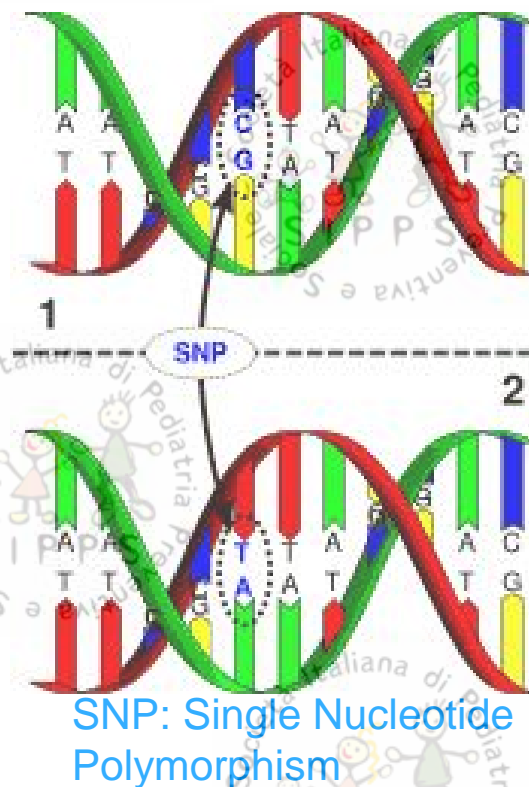


Fleischer DM, et al. Primary prevention of allergic disease through nutritional interventions. J Allergy Clin Immunol Pract. 2013;1:29-36.

# Effetto sull'asma: i genotipi

È stato osservato che la prevalenza di asma a 10 anni di vita è risultata essere ridotta solo in bambini allattati al seno esclusivamente per almeno 4 mesi portatori almeno di un allele minore dei polimorfismi FADS (desaturasi degli acidi grassi).

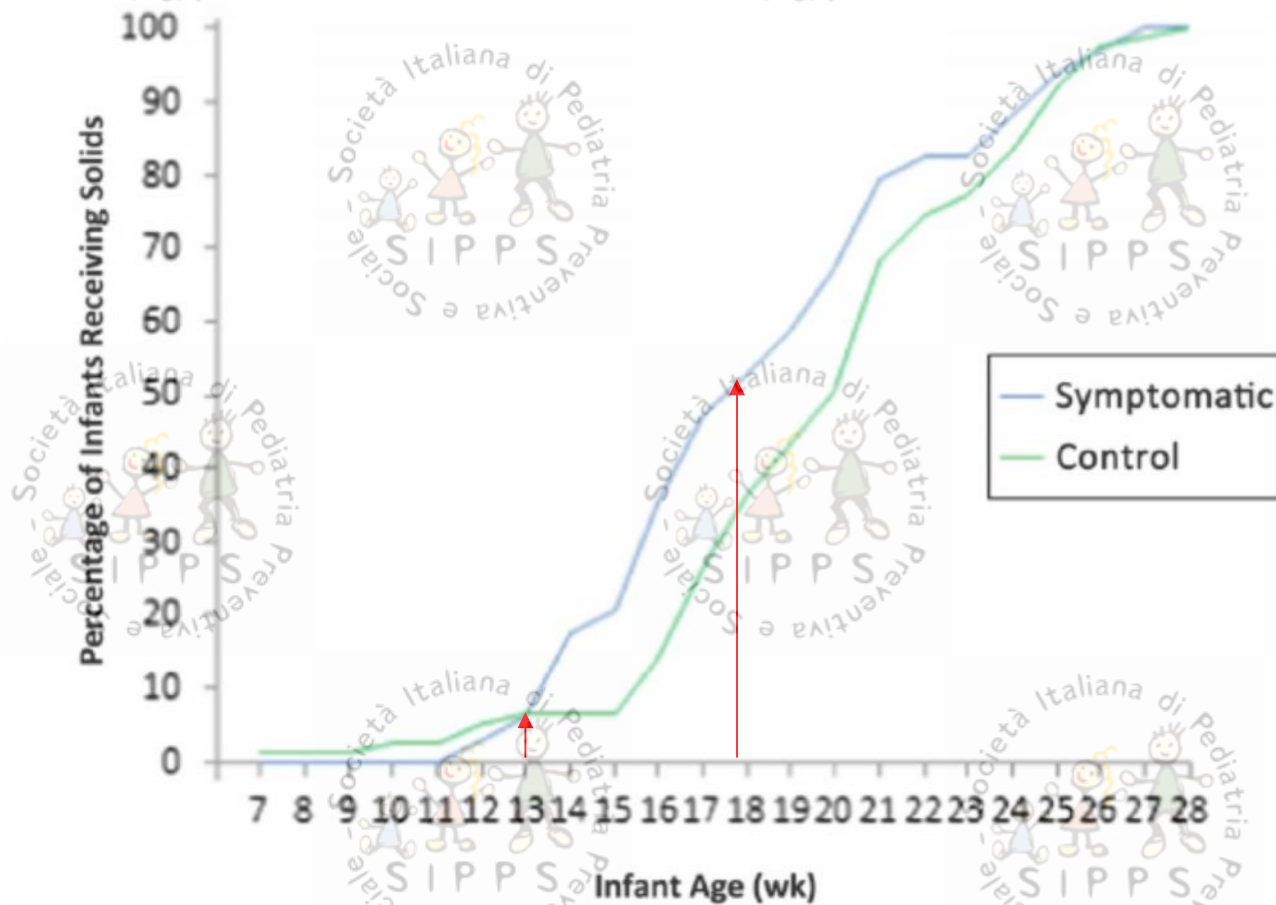
Bambini omozigoti per l'allele maggiore non hanno mostrato nessun effetto benefico dell'allattamento al seno esclusivo.



Standl M et al. GINIplus and LISApplus Study Group. FADS gene cluster modulates the effect of breastfeeding on asthma. Results from the GINIplus and LISApplus studies. Allergy 2012;67:83-90.



# Introduzione troppo precoce fra 13 e 16 settimane e AA



Grimshaw KE et al. Introduction of complementary foods and the relationship to food allergy. *Pediatrics* 2013;132:e1529-38.

# Il disegno di studio

Randomizzati 640 lattanti con eczema grave, allergia all'uovo, o entrambi

Consumo o esclusione dell'arachide fino a 60 mesi di età.

I partecipanti, erano lattanti fra 4 e 11 mesi di età

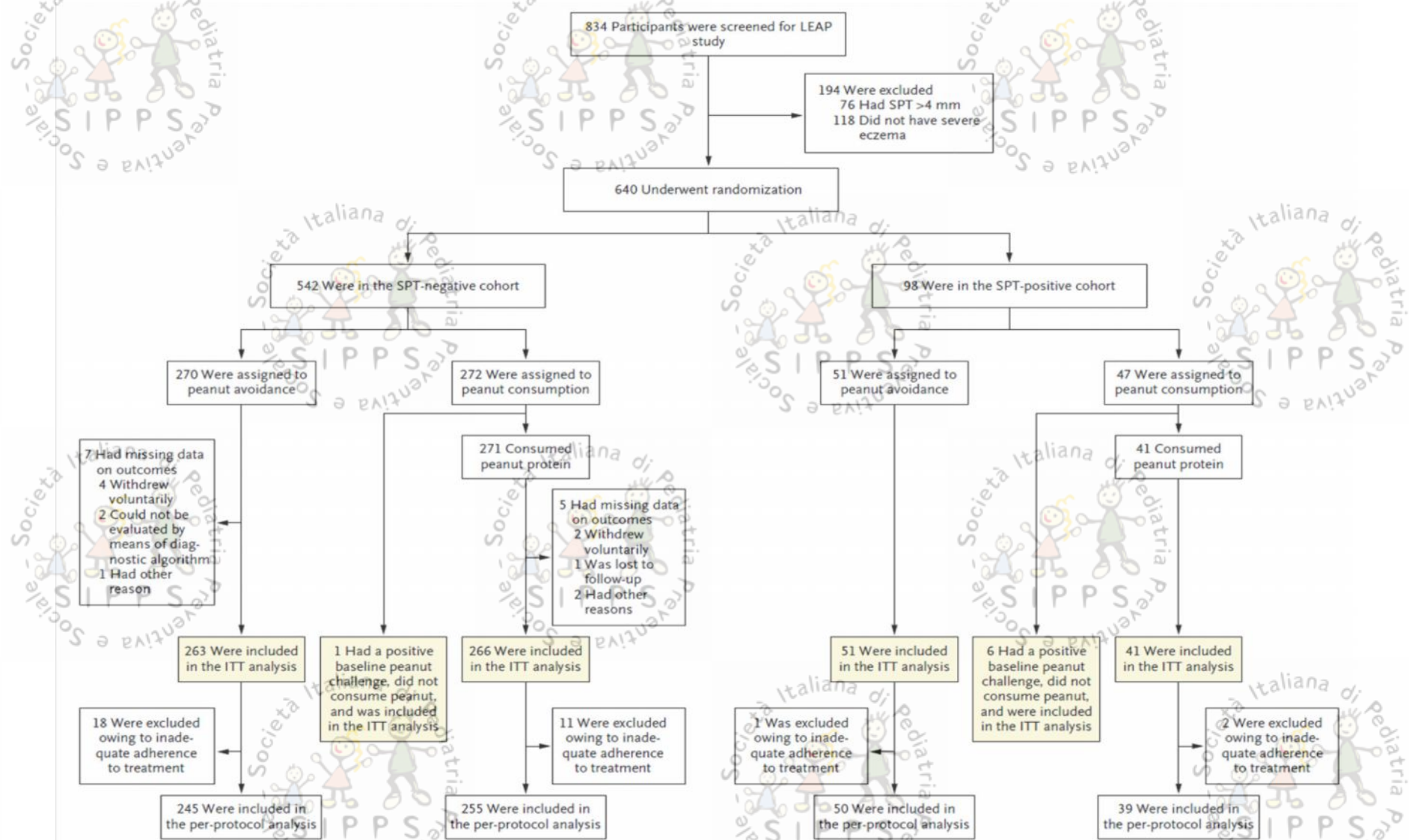
Assegnati a coorti separate sulla base della

sensibilizzazione progressiva valutata con SPT

L'esito primario, che è stato valutato indipendentemente in ciascuna coorte, è stato la verifica dell'allergia alle arachidi a 60 mesi

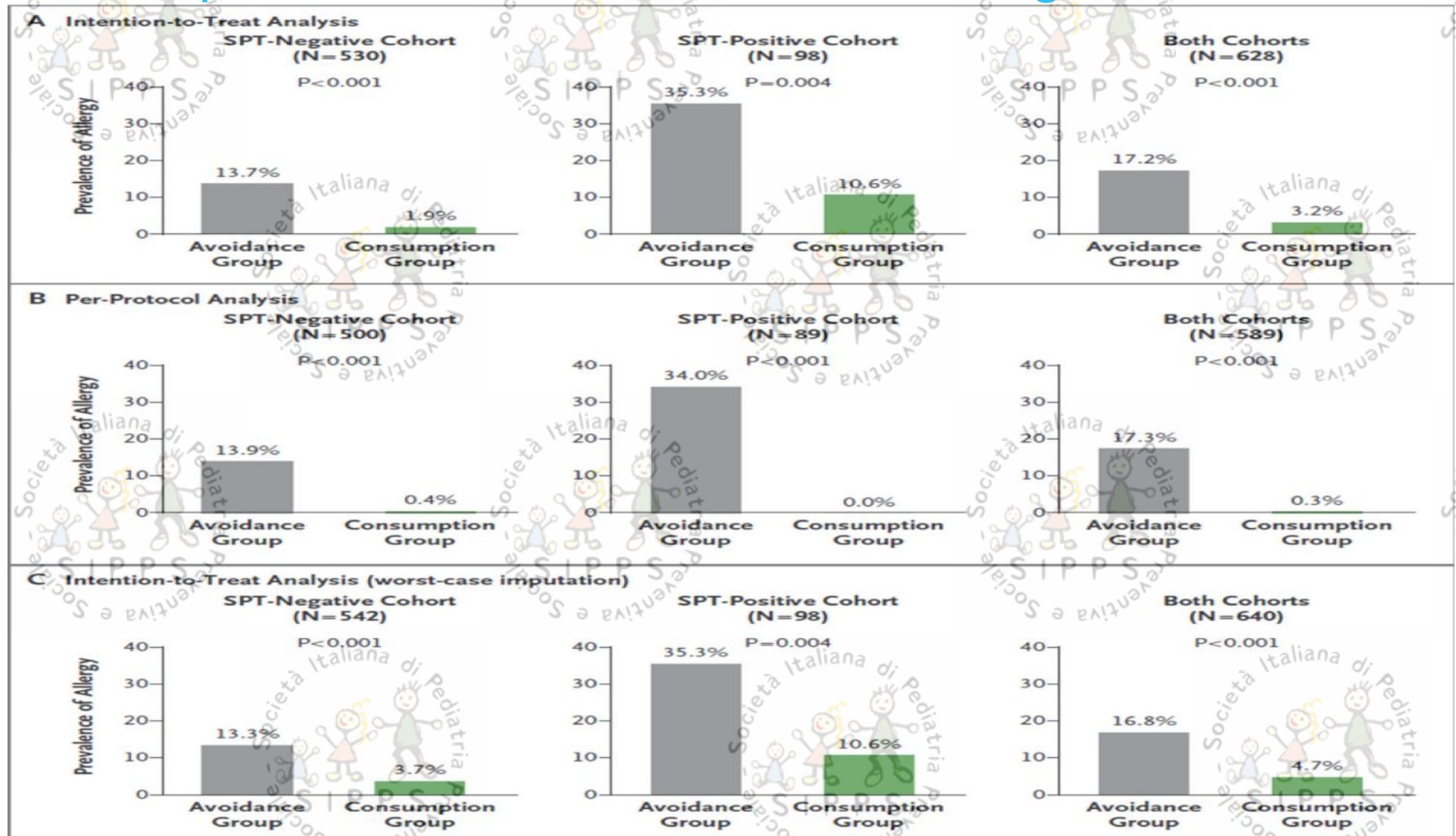
Du Toit G. et al; LEAP Study Team. Randomized trial of peanut consumption in infants at risk for peanut allergy. N Engl J Med. 2015;372:803-13.

# Learning Early about Peanut Allergy



Du Toit G. et al; LEAP Study Team. Randomized trial of peanut consumption in infants at risk for peanut allergy. N Engl J Med. 2015;372:803-13.

# C: i drop out del "consumption" considerati tutti allergici e i drop out di "avoidance" tutti non allergici all'arachide



Du Toit G. et al; LEAP Study Team. Randomized trial of peanut consumption in infants at risk for peanut allergy. N Engl J Med. 2015;372:803-13.

# Non è detto...

I risultati sono riferiti non alla prevenzione dell'allergia alimentare ma solo alla prevenzione dell'allergia alle arachidi

Non possiamo estendere i risultati al lattante sano

Erano considerati solo alcuni fenotipi allergici

Non sappiamo cosa può succedere se modifichiamo i tempi di assunzione dell'arachide.

Non sappiamo cosa può succedere modificando le quantità di arachide assunta o la matrice (snack food con mais soffiato e burro di arachide)

I risultati dovranno essere confermati

Du Toit G. et al; LEAP Study Team. Randomized trial of peanut consumption in infants at risk for peanut allergy. N Engl J Med. 2015;372:803-13.