

Garbage in, garbage out. Storia di una Metanalisi

Verga MC¹, Bergamini M²

¹ Pediatra di famiglia, ASL Salerno

² Pediatra di famiglia, AUSL Ferrara

In principio fu il quesito

Pietro è un bel bambino di 4 mesi affetto da dermatite atopica (DA). È ormai noto che la DA comporta un aumentato rischio di sensibilizzazione e di allergia all'uovo.

È ormai noto che anche la tardiva introduzione dell'alimento (oltre il primo anno di vita) aumenta, nei pazienti affetti da DA, il rischio di sviluppare allergia.

Quindi...

...l'introduzione precoce dell'uovo, specificatamente nella finestra temporale dei 4-6 mesi, potrebbe essere associata a un ridotto rischio di sviluppare allergia all'uovo nei soggetti a rischio di atopia e in quelli affetti da DA?

Poi venne la risposta di Ierodiakonou

In una recente Revisione Sistemática¹ sono stati ricercati e valutati gli studi relativi al nostro quesito. Ierodiakonou ha inoltre accorpato i risultati in una Metanalisi.

Che cos'è una Metanalisi?

È un metodo di analisi statistica che consente di accorpate, attraverso il cumulo dei pazienti provenienti da studi indipendenti, i risultati relativi a un singolo esito.

La Metanalisi permette di:

- chiarire meglio la **forza dell'associazione** fra l'intervento e le modificazioni dell'esito nei vari gruppi;
- chiarire la **direzione di tale associazione**;
- ottenere **stime più precise** degli effetti dell'intervento rispetto a quelle derivate dagli studi individuali inclusi;
- valutare la **"consistenza" delle prove di efficacia** fra i vari studi;
- esplorare le **differenze fra gli studi**.

In parole molto semplici, l'accorpamento dei risultati di più studi, quando possibile, aumenta la numerosità e consente di avere risultati più precisi.

Dalla metanalisi di Ierodiakonou risulta che, nei bambini affetti da DA, l'introduzione dell'uovo tra i 4 e i 6 mesi riduce il rischio di sviluppare allergia all'uovo.

Dovremmo quindi prevedere, per i nostri pazienti con DA, l'introduzione dell'uovo prima del 6° mese? Anche se normalmente cominciamo l'alimentazione complementare al 6° mese?

Dovremmo prevedere, per questi bambini, un inizio anticipato rispetto agli altri?

Tuttavia, un'attenta valutazione...

Le Revisioni Sistematiche (RS) e le Metanalisi (MA) sono collocate all'apice della piramide delle evidenze, ma devono essere comunque valutate, perché non tutte sono metodologicamente valide e se le RS/MA contengono errori, i risultati non sono attendibili e non possiamo utilizzarli come riferimento nella nostra pratica clinica.

La valutazione non è soggettiva.

È stata approntata, quindi, una specifica e aggiornata *checklist*, il cui acronimo è AMSTAR 2 (*A Measurement Tool to Assess systematic Reviews*),² che identifica, tra gli altri, alcuni fattori critici di validità:

- motivazione per l'esclusione dei singoli studi (punto 7);

- specificare il rischio di bias dei singoli studi inclusi nella revisione (punto 9);
- appropriatezza dei metodi meta-analitici (punto 11);
- considerazione del rischio di bias nell'interpretazione dei risultati della revisione (punto 13). Al punto 12, inoltre, si specifica di includere solo studi a basso rischio di bias o, in alternativa, valutare il possibile impatto del rischio di bias sulla stima dell'effetto.

I risultati di una metanalisi sono attendibili se gli studi sono pertinenti e metodologicamente validi.

Le caratteristiche, la validità metodologica e i risultati degli studi inclusi da Ierodiakonou et al. sono riassunti nelle Tabelle 1 e 2. La qualità metodologica degli studi inclusi è stata da noi valutata utilizzando l'"Assessment of Risk of Bias" tool della Cochrane Collaboration.³

Analizzando la Metanalisi notiamo che:

1. alcuni degli studi inseriti sono di bassa qualità metodologica (Palmer 2013, Bellach 2016, Perkin 2016);
2. lo studio di Natsume et al. 2016 non è pertinente in quanto valuta l'introduzione dell'uovo dopo il 6° mese, non tra il 4° e il 6° (ed è l'unico in cui i risultati sono statisticamente significativi); lo studio di Tan et al. 2016 valuta solo la sensibilizzazione, ma non l'allergia all'uovo;
3. non è stato possibile includere (non era ancora disponibile alla data di chiusura della ricerca della RS) lo studio di Palmer et al. 2016, pertinente per l'intervento (introduzione dell'uovo a 4-6,5 mesi), confronto con introduzione a 10 mesi, e metodologicamente valido.

...cambiò le conclusioni

Per la bassa validità metodologica, la Metanalisi di Ierodiakonou non può dimostrare l'esistenza di una *finestra di tolleranza 4-6 mesi*.

Sulla base della checklist AMSTAR 2, la RS di Ierodiakonou è complessivamente di buona qualità metodologica (punteggio=11/15), ma non soddisfa i criteri di validità della MA (items n° 11,12,13), pertanto non ci pare sufficiente per la dimostrazione di una *finestra di tolleranza 4-6 mesi*. Ne consegue che questi risultati non possono costituire un valido riferimento per modificare la nostra pratica clinica, che continuerà a basarsi sulle raccomandazioni delle Linee Guida EAACI 2014⁴, della Consensus SIPP-SIAIP 2014 sulla prevenzione delle allergie⁵ e delle LG ESPGHAN 2017 sull'alimentazione complementare,⁶ che sostengono di non ritardare né anticipare l'introduzione degli alimenti potenzialmente allergizzanti nei bambini a rischio, quindi tutti gli alimenti possono essere introdotti con l'inizio dell'alimentazione complementare a partire dal 4°, ma preferibilmente dal 6° mese compiuto.

Si ringrazia Roberto Buzzetti per le opportune e cortesissime osservazioni.

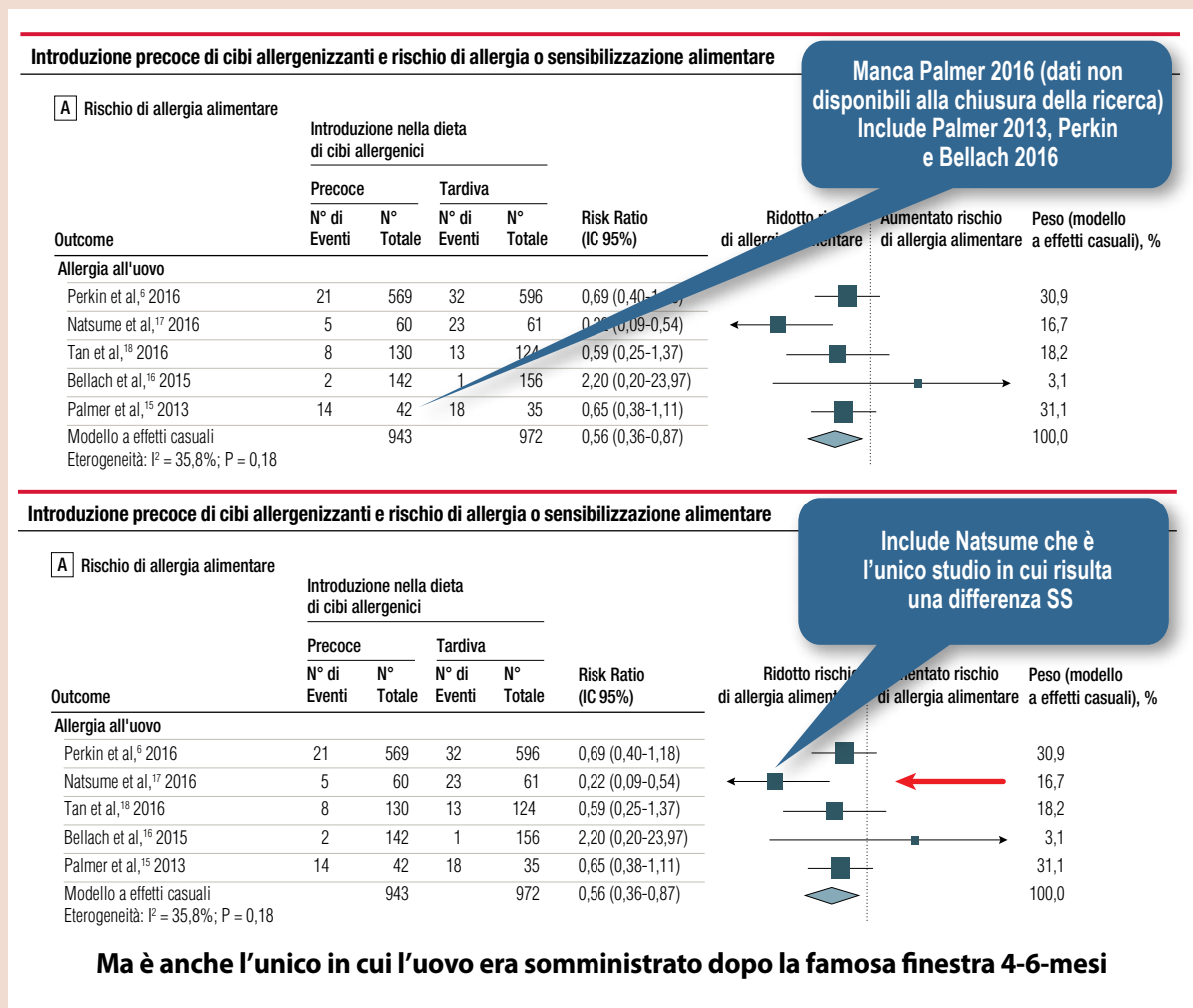
Tabella 1. Caratteristiche degli studi inclusi nella RS di Ierodiakonou et al. sull'efficacia preventiva della precoce introduzione dell'uovo tra i 4 e 6 mesi di vita

Fonte	Paese	Popolazione	Intervento	N° di partecipanti	
				Introduzione precoce	Introduzione tardiva
Bellach et al, 2016	Germania	Bambini a "rischio normale" di età compresa tra 4 e 6 mesi con IgE specifiche per l'uovo <0,35 kU/l	Albume d'uovo pastorizzato in polvere (2,5 g di proteine) vs farina di riso 3 volte/settimana dall'età di 4-6 mesi a 12 mesi	184	199
Du Toit et al, 2015, 2016	Regno Unito	Bambini a "rischio elevato" di età compresa tra 4 e 11 mesi con eczema moderato o grave o allergia all'uovo e Skin Prick Test verso le arachidi <4 mm	Sei grammi di proteine di arachidi /settimana, come snack alle arachidi o burro di arachidi, divisi tra ≥3 pasti vs esclusione delle arachidi dalla randomizzazione fino a 5 anni di età	319	321
Halpern et al, 1973	Stati Uniti	Bambini di razza caucasica a "rischio normale" visti alla nascita da 1 degli 11 pediatri privati	Tuorlo d'uovo somministrato prima di 3 settimane di età vs dopo 6 mesi di età. Nessun ulteriore dettaglio disponibile in merito a dosaggio, forma o frequenza	~875	~875
Natsume et al, 2016	Giappone	Bambini a "rischio elevato" con eczema dall'età di 4-5 mesi	Uovo in polvere riscaldato, 50 mg/d, dall'età di 6-9 mesi; 250 mg/die dall'età di 9-12 mesi vs placebo dall'età di 6-12 mesi	60	61
Palmer et al, 2013	Australia	Bambini figli unici a "rischio elevato" con eczema moderato o grave (SCORAD ≥15) e senza precedente assunzione di uova o cibo solido	Un cucchiaino di uovo in polvere pastorizzato al giorno (0,9 g di proteine) vs farina di riso dall'età di 4 mesi a 8 mesi	49	37
Palmer et al, 2016	Australia	Bambini a "rischio elevato" con madre atopica, nessuna precedente assunzione di uovo e nessuna precedente malattia allergica	Uovo pastorizzato in polvere ogni giorno (0,9 g di proteine) vs farina di riso ogni giorno dall'età di 4-6 mesi fino a 10 mesi	407	413
Perkin et al, 2016	Regno Unito	Bambini figli unici a "rischio normale" allattati esclusivamente al seno per ≥3 mesi	Introduzione sequenziale di 6 alimenti allergizzanti che mirano a fornire 4 g proteine/settimana per ciascun alimento, latte vaccino (yogurt), quindi arachidi, uovo bollito, sesamo, pesce e grano dall'età di 3 mesi, vs esclusione degli alimenti fino a un'età ≥6 mesi	652	651
Tan et al, 2016	Australia	Bambini a "rischio elevato" con parenti di primo grado affetti da malattia allergica e Skin Prick Test verso l'uovo <2 mm a 4 mesi di età	Uovo pastorizzato in polvere ogni giorno (350 mg di proteine dell'uovo) vs farina di riso ogni giorno dal momento dell'introduzione di cibi solidi fino all'età di 8 mesi	165	154

Tabella 2. Risultati, pertinenza e qualità metodologica degli studi inclusi nella RS di Ierodiakonou

Studio	Risultati	Pertinenza	Qualità metodologica
Palmer, 2013 Solids Timing for Allergy Research (STAR)	L'introduzione a 4 mesi di uovo (0,9 g di proteine/die, pari a 1/6 di uovo/die) riduce la prevalenza di allergia e di sensibilizzazione all'uovo a 12 mesi, anche se non in modo significativo	Sì	Bassa (perdita al follow-up >20%)
Palmer, 2016 Starting Time for Egg Protein (STEP) Non incluso perché i dati non erano ancora disponibili	L'introduzione dell'uovo tra 4 e 6,5 mesi di età (0,4 g di proteine/die, pari a 1/2 uovo a settimana) riduce la prevalenza di allergia all'uovo a 12 mesi nella analisi per protocol ma non nella intention to treat	Sì/NO Il confronto è con introduzione a 10 mesi	Buona
Bellach, 2016 Hen's Egg Allergy Prevention (HEAP)	L'introduzione dell'uovo tra 4 e 6 mesi (7,5 g di proteine/settimana, pari a 1 uovo/settimana) riduce la prevalenza di sensibilizzazione e allergia all'uovo a 12 mesi ma in modo non significativo	Sì	Bassa (scarsa numerosità campionaria)
Tan, 2017 Beating Egg Allergy (BEAT)	L'introduzione dell'uovo (0,35 g di proteine/die) a 4 mesi riduce la prevalenza di sensibilizzazione all'albume ma non la "probabile" allergia a 12 mesi	Sì	Buona
Natsume, 2016 Prevention of egg allergy with tiny amount intake trial (PETIT)	L'introduzione di uovo cotto a 6 mesi di vita (25 mg proteine/die, pari a 0,2 g/die di uovo bollito, dai 6 ai 9 mesi e 125 mg proteine/die, pari a 1,1 g di uovo bollito, dai 9 ai 12 mesi) riduce il rischio di allergia all'uovo a 12 mesi	Non pertinente	Buona
Perkin 2016 Enquiring About Tolerance (EAT)	L'introduzione a 3 mesi di vita di latte, uovo, arachidi, sesamo, pesce e grano (4 g proteine/settimana per singolo allergene) non riduce l'allergia alimentare nel gruppo intention to treat . Riduzione dell'allergia solo a uovo e arachidi nell'analisi per protocol	Sì	Bassa (bassissima adesione. Debolezze metodologiche nel protocollo)

Figura 1 e 2. Metanalisi dei risultati degli studi sull'efficacia preventiva dell'introduzione dell'uovo tra 4 e 6 mesi



Garbage in, Garbage out



Per contattare l'Autore
Maria Carmen Verga: vergasam@virgilio.it

Bibliografia

1. Ierodiakonou D, Garcia-Larsen V, Logan A et al. Timing of Allergenic Food Introduction to the Infant Diet and Risk of Allergic or Autoimmune Disease: A Systematic Review and Meta-analysis. JAMA 2016 Sep 20;316(11):1181-92.
2. Shea BJ, Reeves BC, Wells G et al. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. BMJ 2017 Sep 21;358:j4008.
3. Higgins JPT, Green S (editors). Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions [updated March 2011]. Chichester: Wiley-Blackwell, 2011.
4. Muraro A, Werfel T, Hoffmann-Sommergruber K et al. EAACI Food Allergy and Anaphylaxis Guidelines Group. EAACI food allergy and anaphylaxis guidelines: diagnosis and management of food allergy. Allergy 2014 Aug;69(8):1008-25.
5. Consensus SIPPS-SIAIP. Prevenzione delle Allergie Alimentari e Respiratorie. Uno strumento per la pratica quotidiana. Pediatria Preventiva e Sociale. ANNO IX - Numero 4 - 2014.
6. Complementary Feeding: A Position Paper by the European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition (ESPGHAN) Committee on Nutrition. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2017;64(1):119-132.