

Analisi qualitativa di alcune Revisioni Sistematiche sulla SOTI (Specific Oral Tolerance Induction)

a cura di Marcello Bergamini

Per quanto la Dieta di Eliminazione sia attualmente ancora considerata il gold-standard nel trattamento delle Allergie Alimentari (AA), negli anni più recenti si è andata affermando l'ipotesi che la somministrazione continua di un alimento, piuttosto che il suo stretto evitamento, possa facilitare l'acquisizione ed il mantenimento della tolleranza. Si spiega in questo modo il ritorno di interesse nei confronti dell'Immunoterapia: negli ultimi anni sono stati infatti pubblicati numerosi studi nel campo dell'Immunoterapia Orale con alimenti naturali e, in minor misura, nel campo dell'Immunoterapia con allergeni cross-reattivi per via sublinguale. Il dibattito in corso su tale tipo di sperimentazioni verte anche sulla differenza esistente fra lo stato di non-reattività clinica ad un alimento determinata dal processo di desensibilizzazione e quella condizione permanente di "vera" tolleranza specifica ad un alimento che dovrà poi essere confermata anche in assenza di assunzioni continue dell'alimento stesso, e a distanza di lungo tempo.

Nel 2010 e nel 2011 sono apparse le prime Revisioni Sistematiche (RS) della letteratura sul tema dell'induzione della tolleranza specifica verso alimenti (Specific Oral Tolerance Induction o SOTI).

La prima RS in ordine di tempo è quella che nel 2007 i National Institutes of Allergy and Infectious Diseases (NIAID), l'American Academy of Allergy Asthma and Immunology (AAAAI) ed il Food Allergy and Anaphylaxis Network (FAAN) decisero di commissionare all'Evidence-based Practice Center della South California, Palo Alto, una istituzione facente capo alla Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ). Questa RS **[1]**, vedi anche voce bibliografica **2]** si è occupata diffusamente di definizione, prevalenza, diagnosi, trattamento e prevenzione dell'Allergia Alimentare. Nel 2010 ne fu pubblicata una versione ridotta su JAMA **[3]**. Nel campo del trattamento fu eseguita, all'interno di questa vasta opera, una specifica RS sui protocolli per indurre la tolleranza allergenica specifica [pagg. 172-175 e pagg. 183-199], quella che a noi interessa.

La seconda è la RS di Mauro Calvani, Giorgio Longo e Stefano Miceli Sopo, pubblicata sugli European Annals of Allergy and Clinical Immunology **[4]**, dedicata alla SOTI sia in forma di Desensibilizzazione Orale che in forma di Immunoterapia Sublinguale.

Ultima, apparsa nel 2011 sugli Archives of Disease in Childhood, è la RS di Fisher e colleghi **[5]**, anch'essa dedicata alla SOTI, con l'esclusione peraltro non motivata dell'Immunoterapia Specifica.

Gli alimenti studiati nei lavori selezionati all'interno di queste RS furono il latte e l'uovo nella maggioranza dei casi e, in una minoranza, la frutta a guscio, la mela, la pesca e il lattice (negli studi sull'Immunoterapia Sublinguale).

Il confronto invece era rappresentato volta a volta da: Dieta di Eliminazione, Placebo, o nessun trattamento.

Quali sono, in sintesi, le conclusioni delle tre RS?

Shekelle e colleghi [1] concludono che l'Immunoterapia orale allergene-specifica, così come l'Immunoterapia specifica con allergeni cross-reattivi, sono efficaci nella desensibilizzazione e sono in grado di migliorare i sintomi clinici dell'AA. Queste conclusioni sembrano basate su prove di efficacia di buona qualità (6 RCT sulla SOTI, 4 RCT sulla ITS orale), prove che invece risultano tuttora inadeguate per quanto riguarda la tolleranza a lungo termine.

Calvani e colleghi [4] ritengono che la SOTI abbia dimostrato di rappresentare una possibile via per accelerare il processo di sviluppo della tolleranza nei bambini affetti da AA, ma si dicono scettici sull'opportunità di trarre conclusioni definitive, sia a causa dell'esiguità dell'intero campione (essi selezionarono 4 RCT sulla SOTI e 2 RCT sull'ITS orale per un totale di circa 200 bambini) sia a causa della grande difformità riscontrata

nei lavori revisionati in quanto a: età dei pazienti, gravità dell'AA, tipo di alimento, protocollo utilizzato durante la SOTI, dosi somministrate.

Fisher e colleghi [5] sostengono invece che l'efficacia della SOTI nell'infanzia non è dimostrabile. Essi basano questa conclusione sull'analisi quantitativa dell'outcome "allergia dopo il trattamento": la Metanalisi, sotto la forma grafica del Forest Plot, eseguita sui dati provenienti dai 3 studi selezionati (127 bambini) evidenziava infatti risultati non significativi (vedere sotto la Figura 2 del lavoro).

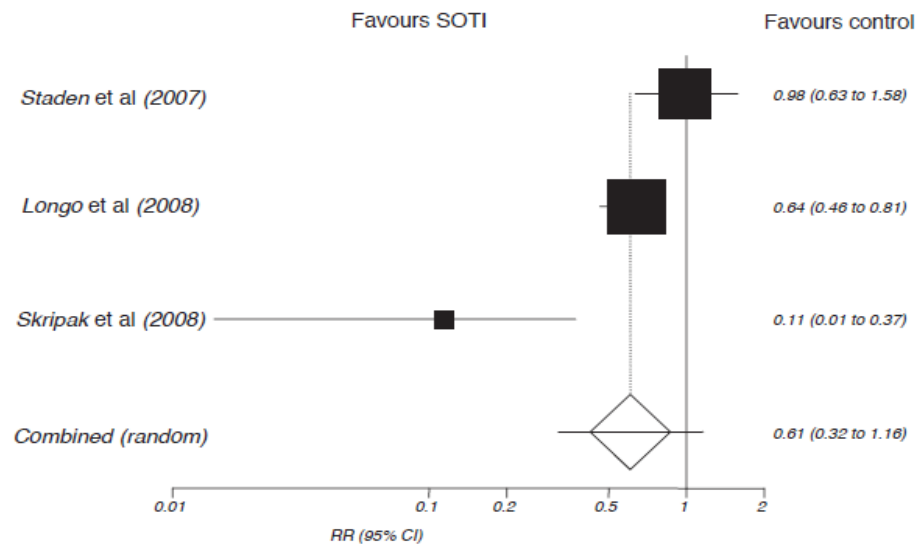


Figure 2 Meta-analysis of RR of allergy after treatment (random effects).

Tale non-significatività era determinata dai risultati negativi provenienti da uno dei tre lavori, effettuato su bambini mediamente più piccoli (età media 2 anni e mezzo) e con un protocollo che prevedeva, a differenza degli altri due trials, un periodo di circa 60 giorni di astensione dall'alimento offendentente prima dell'esecuzione del secondo Test di Provocazione Orale. Gli Autori ritengono che l'età dei pazienti e la temporanea sospensione dell'alimento attuata in questo protocollo rappresentino, meglio che negli altri lavori, ciò che avviene nella "real life", e per questi motivi attribuiscono notevole valore ai risultati dell'RCT in questione, nonostante siano di segno opposto rispetto a quelli contenuti negli altri due RCT.

Servendosi dello strumento validato AMSTAR [6] proviamo ora a valutare comparativamente la qualità ed il rigore metodologico delle nostre tre Revisioni Sistematiche. AMSTAR non è utilizzabile per la valutazione nel merito dei risultati e delle conclusioni dei lavori, come del resto accade per tutti gli altri strumenti di valutazione EBM delle diverse tipologie di studio scientifico. Solo il clinico, esperto nel campo trattato dalle RS esaminate, sarà in grado di decidere, dopo averne confrontato la qualità, a quale fare più affidamento per conoscere le prove di efficacia. Ricordo che le Revisioni Sistematiche sono considerate il livello più elevato di prova

Nella Tabella 1, oltre ai quattro tipi di valutazione (Sì, No, Non applicabile, Impossibile rispondere) assegnata ad ogni item, potrete trovare in alcuni casi le motivazioni della votazione e/o le critiche. In rosso le valutazioni negative, così come i rilievi critici negativi ad items complessivamente valutati in modo positivo.

Tabella 1

AMSTAR (Assessment of Multiple Systematic Reviews) eseguito su tre Revisioni Sistematiche pubblicate in tema di SOTI

CRITERI (tradotti e parzialmente modificati)	Shekelle [1]	Calvani (3)	Fisher (4)
<p>1. E' stato descritto un disegno di studio "a priori"? Il quesito della ricerca e i criteri di inclusione dovrebbero essere stabiliti prima del lavoro di revisione</p>	<p>NO (per la RS sulla SOTI i criteri di inclusione non sono chiaramente esplicitati, il quesito clinico invece sì)</p>	<p>SI' (solo RCT, senza dichiarazioni limitazioni in base a modalità di diagnosi e di intervento)</p>	<p>SI' (criteri di inclusione più restrittivi rispetto alle altre RS: solo RCT in età pediatrica, solo diagnosi con DBPCFC; solo forme IgE-mediate; non ITS)</p>
<p>2. La selezione degli studi e l'estrazione dei dati sono state eseguite "in doppio"? Ci dovrebbero essere almeno due revisori indipendenti e una procedura condivisa per dirimere i disaccordi</p>	<p>NO (gli autori dichiarano che non tutti gli articoli furono esaminati da almeno due revisori, per problemi di tempo)</p>	<p>SI' (ogni lavoro era stato valutato dai tre autori in modo indipendente)</p>	<p>NO (solo al primo autore erano affidate sia l'estrazione dei dati che la loro valutazione)</p>
<p>3. E' stata sviluppata una ricerca esaustiva della letteratura? Dovrebbero essere interrogati almeno 2 database elettronici, che devono essere esplicitati insieme alle date della ricerca, alle parole chiave o i MeSH terms nonché, dove possibile, alla strategia di ricerca adottata. Ogni ricerca dovrebbe essere supportata dalla consultazione di libri di testo, riviste, registri specializzati ed esperti in materia, e dalla revisione della bibliografia degli studi reperiti</p>	<p>SI'</p>	<p>SI'</p>	<p>SI'</p>
<p>4. Lo stato della pubblicazione (ad es. letteratura grigia) costituiva un criterio di inclusione? Gli autori dovrebbero dichiarare di aver effettuato la ricerca dei reports indipendentemente dal tipo di pubblicazione, e se hanno escluso dalla RS qualche report in base a stato di pubblicazione, linguaggio, o altro</p>	<p>Impossibile rispondere (non è presente una specifica dichiarazione in merito)</p>	<p>SI' (CRITERIO RISPETTATO) (gli autori dichiarano di non avere operato selezioni in base al tipo di pubblicazione, ma le strategie per reperire eventuale letteratura grigia non vengono poi esplicitate)</p>	<p>Impossibile rispondere (non è presente una specifica dichiarazione in merito)</p>
<p>5. E' stato fornito un elenco degli studi inclusi ed esclusi? Dovrebbe essere resa disponibile una lista dei lavori inclusi ed esclusi</p>	<p>SI' (ma il lavoro di Longo [JACI 2008], giustamente presente nelle altre due RS, è inspiegabilmente assente in entrambe le liste)</p>	<p>SI'</p>	<p>NO (manca una lista di tutti i lavori esclusi, con relativa motivazione)</p>
<p>6. Sono state descritte le caratteristiche degli studi inclusi? I dati relativi a partecipanti, interventi e outcomes dovrebbero essere riportati per mezzo di una forma di aggregazione come una tabella. Per ogni studio dovrebbe comparire l'insieme delle caratteristiche quali</p>	<p>SI' (in forma molto più estesa rispetto alle altre due RS, grazie al formato "online")</p>	<p>SI'</p>	<p>SI'</p>

età, razza, sesso, dati socioeconomici rilevanti, durata e stato attuale della malattia, la sua gravità, e le altre malattie eventualmente presenti	della versione originale)		
7. E' stata valutata e documentata la qualità scientifica degli studi inclusi? Dovrebbe essere stato previsto un metodo "a priori" di valutazione (ad esempio, per gli studi di intervento, la scelta di includere solo studi randomizzati, in doppio cieco e con randomizzazione mascherata; oppure, per altri disegni di studio, parametri alternativi di qualità)	SI' (ma gli Autori attribuiscono 3 categorie di qualità [Poor, Fair, Good] determinate con criteri non chiari, anche se paiono basati sullo score di Jadad)	SI' (la valutazione della qualità è dettagliata e basata sia su <u>metodi analitici</u> che su di una Check-List, quella di Jadad)	SI' (con i criteri del NIHCE, che valutano la qualità globale degli studi ma non analizzano di ciascuno studio i singoli items di qualità)
8. La determinazione della qualità degli studi inclusi è stata usata in modo appropriato al fine di formulare le conclusioni della RS? I risultati relativi al rigore metodologico e alla qualità scientifica dovrebbero essere presi in considerazione nelle analisi e nelle conclusioni della revisione (ed esplicitate nel formulare eventuali raccomandazioni)	SI' (ma gli Autori paiono esprimere conclusioni ottimistiche nonostante la variabile qualità degli studi inclusi e la mancanza di evidenze su tolleranza a lungo termine e sicurezza)	SI'	SI'
9. Sono stati utilizzati metodi appropriati per l'accorpamento dei risultati dei vari studi? Per i risultati cumulativi dovrebbe essere stato utilizzato un test per determinare la possibilità di accorpamento degli studi, nel senso di accertare l'omogeneità fra di loro (ad es. metodo del Chi quadrato, I2)	Non applicabile (non sono state condotte Metanalisi)	Non applicabile (non sono state condotte Metanalisi)	SI' (gli Autori decidono di effettuare una metanalisi per l'Outcome "allergy after treatment", gestendone correttamente l'aspetto statistico, ma l'appropriatezza clinica di questa scelta è molto dubbia a causa della forte eterogeneità emersa fra gli studi.)
10. E' stata verificata la probabilità di bias di pubblicazione? Una valutazione della probabilità di bias di pubblicazione dovrebbe comprendere un insieme di strumenti grafici (ad es. un funnel plot o altri test disponibili) e/o test statistici	NO	NO	NO
11. E' stato dichiarato il conflitto di interessi? Le potenziali sorgenti di finanziamento dovrebbero essere chiaramente descritte nella RS e negli studi inclusi	NO	NO	SI'

Commenti

- La Revisione Sistemática prodotta dall'Evidence Based Center di Palo Alto [1] è, nel suo insieme, un documento estremamente corposo che si occupa di tutti gli aspetti dell'Allergia Alimentare, costituito di ben 397 pagine e qualche centinaio di tabelle. La RS sulla terapia con desensibilizzazione orale/SOTI ne rappresenta una piccola parte, nella quale è però molto complicato orientarsi: ad esempio, gli aspetti inerenti alla metodologia della ricerca sistemática, alla valutazione dei lavori e alla loro analisi critica (*appraisal*) sono descritti solo nella parte iniziale dell'intera RS. Uno dei suoi pregi sta invece nella

presenza di un gran numero di tabelle nelle quali vengono riportate tutte le caratteristiche degli studi selezionati oltre che i loro risultati.

Riferendosi specificamente all'AMSTAR, è possibile notare come, accanto a pecche strutturali comuni quali sono quelle esaminate dagli Item 10 e 11, ne siano presenti altre di carattere più interpretativo, come quelle degli Items 7 e 8, e altre ancora che si configurano come potenziali "errori", ad esempio l'esclusione dall'analisi finale del fondamentale lavoro della Scuola di Trieste [Longo G, Barbi E, Berti I, et al. Specific oral tolerance induction in children with very severe cow's milk-induced reactions. *J Allergy Clin Immunol* 2008; 121: 343-7], regolarmente incluso nelle analisi finali delle RS di Calvani e di Fisher (Item 5).

- La Revisione Sistemica, solo pediatrica, di Fisher, du Toit e Lack, nonostante sia stata pubblicata su di una rivista che fa dell'EBM un proprio cardine, manifesta all'atto pratico alcune carenze importanti, come quelle evidenziate agli Items 2 e 5. Riferendosi all'Item 5 ad esempio, per poter capire che l'RCT di Morisset (Morisset M, Moneret -Vautrin DA, Guenard L, et al. Oral desensitization in children with milk and egg allergies obtains recovery in a significant proportion of cases. A randomized study in 60 children with cow's milk allergy and 90 children with egg allergy. *Eur Ann Allergy Clin Immunol* 2007; 39: 12-99) è stato verosimilmente escluso perchè 15 dei 60 partecipanti avevano una diagnosi di allergia non-IgE mediata, ho dovuto leggere l'intero lavoro e fare le deduzioni del caso.

Come già rilevato, la valutazione negativa all'Item 10 (ricerca dei possibili bias di pubblicazione) è comune alle altre due RS.

Un indubbio pregio della RS di Fisher è invece la chiara esplicitazione del supporto finanziario e dei potenziali conflitti di interesse degli autori, dichiarazione non presente nelle altre due revisioni.

- La Revisione Sistemica di Calvani, Giorgio e Miceli Sopo, manifesta alcuni problemi ai quali ho già fatto riferimento parlando delle altre due revisioni (item 10, mancata ricerca dei bias di pubblicazione; item 11, mancata dichiarazione dei conflitti di interesse) e lascia qualche dubbio solo sull'effettuazione della ricerca di eventuale letteratura grigia. Difficile dire se e come tali difetti possano inficiare la validità di questa revisione che, nel suo insieme, appare meno sbilanciata delle altre: in particolare risulta equilibrata la scelta di non effettuare alcuna Metaanalisi dei risultati in considerazione della grande eterogeneità fra gli studi selezionati, e equilibrate sembrano essere le argomentazioni riportate in discussione a supporto delle conclusioni fortemente dubitative in merito alla validità e alla consistenza delle prove di efficacia attualmente disponibili sulla SOTI. Da questa RS infine, sembrano essere assenti grossolane incongruenze.

Notazione finale: nel 2009 sono stati pubblicati due documenti molto importanti sull'impostazione, la conduzione e il "reporting" delle Revisioni Sistematiche **[7,8]**, il cosiddetto PRISMA Statement. Esso consta di una check-list composta da 27 criteri che si occupano delle diverse aree di esposizione, una per ogni stadio di sviluppo della Revisione Sistemica **[9]**. Non è pertanto uno strumento deputato alla valutazione finale di una RS quanto piuttosto a migliorarne la qualità e il rigore metodologico, fornendo agli estensori delle linee di indirizzo da seguire durante tutto il processo di sviluppo della revisione stessa.

Volendo esaminare formalmente, alla luce del PRISMA Statement, le tre RS sulle quali ho tentato di eseguire l'AMSTAR, numerose sarebbero le critiche possibili, ma questa operazione non è ortodossa: 27 sono infatti i criteri ritenuti importanti dal panel di esperti che ha pensato il PRISMA, solo 11 invece sono i criteri ritenuti fondamentali dal panel di esperti che ha confezionato l'AMSTAR, ed è a questo che è opportuno far riferimento in sede di valutazione.

La possibilità di avvalersi del PRISMA dovrebbe comunque essere tenuta in buon conto da chi si accinge a produrre una Revisione Sistemica.

Bibliografia

1. Shekelle P, Maglione M, Riedl M et al. Food Allergy: Evidence Report. <http://www.rand.org/health/centers/epc/>
2. Bergamini M. Diagnosi e gestione delle comuni allergie alimentari: una revisione sistematica . <http://www.siaip.it/upload/941.pdf>
3. Schneider Chafen JJ, Newberry SJ, Riedl MA et al. Diagnosing and Managing Common Food Allergies: A Systematic Review *JAMA* 2010;303(18):1848-1856
4. Calvani M, Giorgio V, Miceli Sopo S. Specific oral tolerance induction for food. A systematic review *Eur Ann Allergy Clin Immunol* 2010; 42(1):11-19
5. Fisher HR, du Toit G, Lack G. Specific oral tolerance induction in food allergic children: is oral desensitisation more effective than allergen avoidance? A meta-analysis of published RCTs *Arch Dis Child* 2011;96:259–264.
6. Shea BJB, Wells JM, G. A. Boers GA et al. Development of AMSTAR: a measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews. *BMC Med Res Methodol.* 2007;7:10.
7. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, The PRISMA Group (2009) Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta- Analyses: The PRISMA Statement. *PLoS Med* 6(7): e1000097. doi:10.1371/ journal.pmed.1000097
8. Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, Mulrow C, Gøtzsche PC, et al. (2009) The PRISMA Statement for Reporting Systematic Reviews and Meta-Analyses of Studies That Evaluate Health Care Interventions: Explanation and Elaboration. *PLoS Med* 6(7): e1000100. doi:10.1371/journal.pmed.1000100
9. <http://www.siaip.it/siaip/858/Novità%20sulla%20pubblicazione%20di%20Revisioni%20Sistematiche%20e%20metaanalisi:%20è%20nato%20PRISMA%20!>