

Il Nocciolo

Fiocchi et al, WAO Journal 2015



- The strength of recommendations is expressed as either **strong** (guideline panel **recommends**...) or **conditional** (guideline panel **suggests**...)

- Strong

- For clinicians: most individuals should receive the intervention

- Conditional

- For clinicians: recognize that different choices will be appropriate for individual patients and that **you must help each patient** arrive at a management decision consistent with his or her values and preferences



Una raccomandazione è per sempre?

EAACI 2014 e prevenzione della AA

- One trial found that probiotic supplementation during pregnancy among high-risk families reduced allergic sensitization, but there was **no evidence** specific to food sensitization or food allergy
- There is **no evidence** to **recommend** that breastfeeding women should modify their diet or take any supplements such as probiotics in order to prevent food allergy in their children (B)
- One randomized trial found **no effect** on food sensitization from probiotic supplement during late pregnancy and lactation
- High-risk families. Probiotic supplements have been tested during infancy, but there is little evidence to support their effectiveness. Four randomized controlled trials found **no benefit against food allergy or sensitization**



Ma Zhang ... hete!

Zhang et al, Medicine 2016



- Probiotics for Prevention of Atopy and Food Hypersensitivity in Early Childhood. A PRISMA-Compliant Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials
- The primary outcome was **atopic sensitization**, and the secondary outcome was **food sensitization**. Sensitization was defined as a positive result on a skin prick test (SPT) and/or elevated specific IgE (>0.35 kU/L) to any allergen, food allergens, or aeroallergens
- Pooled analysis indicated that **probiotics administered prenatally and postnatally could reduce the risk of atopy (relative risk [RR] 0.78; 95% confidence interval [CI] 0.66–0.92)**, especially when administered prenatally to pregnant mother and postnatally to child (RR 0.71; 95% CI 0.57–0.89), and the risk of **food hypersensitivity (RR 0.77; 95% CI 0.61–0.98)**.

Cosa raccomanda la WAO - 1

Fiocchi et al, World Allergy Organization Journal 2015



- Currently available evidence does **not** indicate that **probiotic supplementation reduces the risk of developing allergy in children**
- However, considering all critical outcomes in this context, the WAO guideline panel determined that there is a **likely net benefit** from using probiotics resulting primarily from prevention of **eczema**
- The WAO guideline panel **suggests**
 - a) using probiotics in pregnant women at high risk for having an allergic child;
 - b) using probiotics in women who breastfeed infants at high risk of developing allergy;
 - c) using probiotics in infants at high risk of developing allergy
- All recommendations are **conditional** and supported by **very low quality** evidence

E non solo

Cosa raccomanda la WAO - 2

Fiocchi et al, World Allergy Organization Journal 2015



Other considerations

- If probiotics are used in infants, it is not clear when they should be started and how long they should be used
- Also there is **uncertainty** about the dosage and whether the effectiveness differs for single probiotic strains compared with mixtures of several strains and/or species

Quasi scoraggiante la WAO



Cosa raccomandano SIAIP e SIPPS - 1

Di Mauro et al, Consensus 2014 e WAO Journal 2016



- **La somministrazione di probiotici per la prevenzione dell'asma, della rinite e dell'allergia alimentare **non** può essere presa in considerazione per l'inefficacia dimostrata** negli studi disponibili in letteratura
- La somministrazione di probiotici nella madre in gravidanza e/o dopo la gravidanza e **congiuntamente** al bambino nei primi 6 mesi di vita può essere presa in considerazione come intervento per la prevenzione della dermatite atopica, anche negli infrequenti casi a prevalente trigger alimentare, in bambini a rischio. L'effetto è modesto, ma costante, negli studi disponibili in letteratura

per esempio ...
- Per i prebiotici non possiamo, allo stato attuale delle conoscenze, emettere alcuna raccomandazione



Non è mai troppo tardi?

Cabana et al, Pediatrics 2017



- **OBJECTIVES:** To determine if probiotic administration during the first 6 months of life decreases childhood asthma and eczema.
- **METHODS:** For the first 6 months of life, intervention infants (n = 92) received a daily dose of 10 billion colonyformingunits of LGG and 225 mg of inulin and control infants (n = 92) received 325 mg of inulin alone.
- **RESULTS:** Infants were accrued over a 6-year period (median follow-up: 4.6 years; 95% retention rate at 2 years). At 2 years of age, the estimated cumulative incidence of eczema was **30.9%** (95% confidence interval [CI], 21.4%–40.4%) in the control arm and **28.7%** (95% CI, 19.4%–38.0%) in the LGG arm, for a hazard ratio of 0.95 (95% CI, 0.59–1.53) (log-rank P = .83). At 5 years of age, the cumulative incidence of asthma was 17.4% (95% CI, 7.6%–27.1%) in the control arm and 9.7% (95% CI, 2.7%–16.6%) in the LGG arm, for a hazard ratio of 0.88 (95% CI, 0.41–1.87) (log-rank P = .25).
- **CONCLUSIONS:** For high-risk infants, **early LGG supplementation** for the first 6 months of life does **not appear to prevent** the development of eczema or asthma at 2 years of age.



Cosa raccomandano SIAIP e SIPPS - 2

Di Mauro et al, Consensus 2014 e WAO Journal 2016



Le «loro» metanalisi sulla prevenzione dell' eczema*

- Lee et al → RR di 0,69 (IC: 0,57-0,83)
- Doege et al → RR: 0,82 (IC: 0,71-0,95)
 - con la somministrazione di lattobacilli, no efficacia con le miscele di probiotici (ricordatevelo)
- Lint (?) et al RR → RR 0,79 (IC: 0,71-0,88)
 - Le analisi condotte su specifici sottogruppi non hanno messo in evidenza differenze per ceppi specifici, una subanalisi su sei studi condotti con Lactobacillus rhamnosus GG ha mostrato efficacia sovrapponibile
- * vedremo che non tutti citano le stesse, anche in famiglia, è un problema



Cosa raccomandano SIAIP e SIPPS - 3

Pelucchi et al, Epidemiology 2012




In verità non era Lint alla vb 139

- “We could not assess potential differences in incidence of atopic dermatitis according to various probiotic strains, as a variety of strains were tested and data on a single strain were generally very limited.
- **The only exception was *L. rhamnosus* GG, included among probiotic strains of 6 trials, for which the summary RR was 0.74 (95% CI = 0.61– 0.90; I² = 25%).”**
- Se tuttavia volessimo cercare il Pelucchio nell’ uovo, solamente in 3 coorti (delle sei a cui si riferiscono Pelucchi et al) il *Lactobacillus rhamnosus* GG è adoperato da solo (la serie di articoli sulla stessa popolazione a firma di Kalliomaki e Rautava, e poi quelli di Kopp et al e di Boyle et al) e in due di essi non funziona (Kopp, Boyle)

La SIAIP ridice la sua

Sansotta et al, RIAP 4-2016 - Gruppo di studio sul microbiota

Tabella II. Confronto tra i risultati generali e sottogruppi.

	Doege 2012	Dan Dang 2013	Panduru 2015	Zuccotti 2015	Cuelo Garcia 2015
Tutti	RR 0,79 CI 0,71-0,95	RR 0,69 CI 0,62-0,78	RR 0,64 CI 0,56-0,74	RR 0,78 CI 0,69-0,89	RR 0,72 CI 0,61-0,85
Sottogruppi					
Lattobacilli	RR 0,82 CI 0,71-0,95	RR 0,78 CI 0,60-1,01	RR 0,70 CI 0,54-0,89	RR 0,90 CI 0,77-1,05	
Bifidobatteri	-	RR 0,82 CI 0,63-1,07	-	RR 0,89 CI 0,73-1,08	-
Multiceppi	RR 0,92 CI 0,83-1,02	RR 0,58 CI 0,44-0,76	RR 0,62 CI 0,52-0,74	RR 0,54 CI 0,43-0,68	-
Prenatale	-	-	RR 0,66 CI 0,37-1,17	-	RR 0,72 CI 0,61-0,85
Pre e post natale	-	-	RR 0,61 CI 0,52-0,71	-	RR 0,61 CI 0,61-0,85
Postnatale*: mamma	-	-	RR 0,95 CI 0,63-1,45	-	RR 0,61 CI 0,50-0,74
lattante	-	-	-	-	RR 0,81 CI 0,70-0,94

* Associati alla somministrazione anche in gravidanza

Il Lattobacillo Rhamnosus e le RS del 2015

Attenzione agli asterischi



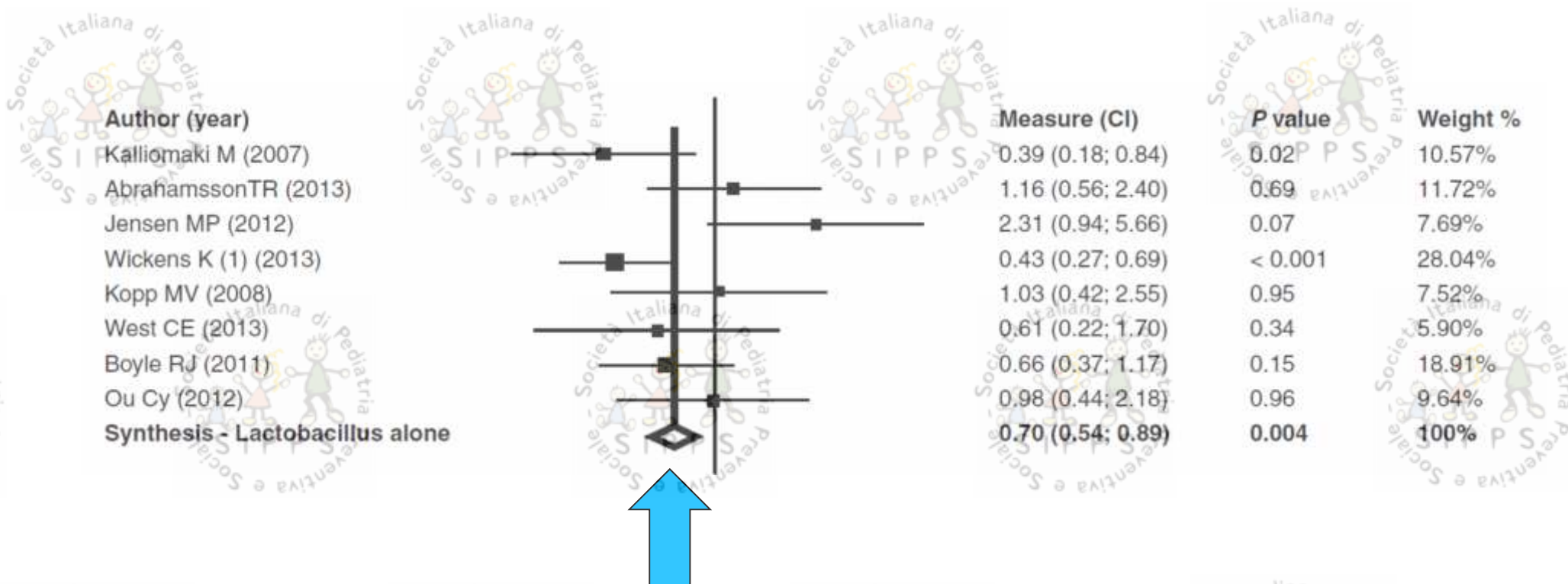
1° Autore, anno	Cuello-Garcia	Panduru	Zuccotti
Kalliomaki, 2001	funziona	funziona	funziona
Rautava, 2002	funziona	non incluso *	funziona
Kopp, 2008	non funziona	non funziona	non funziona
Wickens, 2008 **	funziona	funziona	funziona
Boyle, 2011	non funziona	non funziona	non funziona
Jensen, 2012	non incluso ***	non funziona	non incluso
Ou, 2012	non funziona	non funziona	non funziona

- * = in effetti, si tratta di un' analisi di sottogruppo di Kalliomaki
- ** = L. rhamnosus strain HN001 (non GG, che è strain ATCC 55103)
- *** = wrong design



Il Lattobacillo non solo rhamnosus - 1

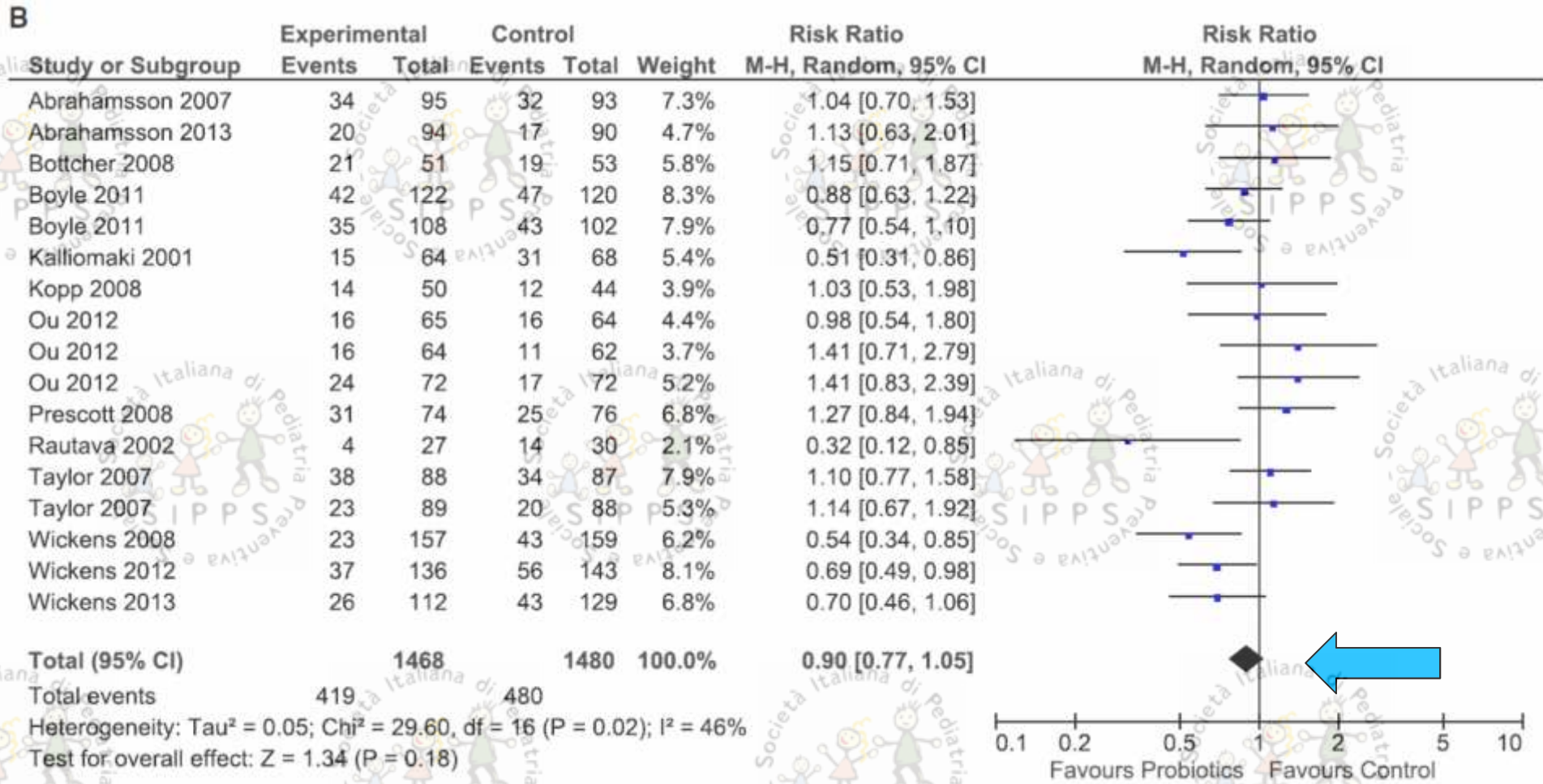
Panduru et al, JEADV 2015



Ci sono dentro anche altri lattobacilli tipo reuteri (Abrahamsson) e paracasei (West)

Il Lattobacillo non solo rhamnosus - 2

Zuccotti et al, Allergy 2015





Morale della Favola

O almeno una delle morali, la mia



- Le revisioni, pur sistematiche, possono differenziarsi per il criterio di inclusione/esclusione degli studi e per quello di aggregazione dei dati
- I loro risultati vanno valutati anche sulla base di questa cruda realtà
- In concreto, io non me la sento di affermare che “una subanalisi su sei studi condotti con Lactobacillus rhamnosus GG ha mostrato efficacia sovrapponibile» come fecero Pelucchi et al
- E quindi?

E quindi «dipende»

Vediamo come



- Claudia è la madre di Flaminia ed è al terzo mese di attesa del 2°
- Flaminia ha una dermatite lieve-moderata e una allergia al latte vaccino IgE-mediata.
- La ragazza ha tollerato tutte le forme di latte vaccino processato, e quindi sembra una delle forme miti di allergia.
- E la madre (ma anche il padre) chiede, la mattina del 28 Febbraio 2017, se si può far qualcosa per ridurre le probabilità che il secondogenito (ma anche se fosse secondogenita sarebbe lo stesso) diventi allergico come Flaminia.

Poi c'è Flavio (nomen omen)

Che pure lui avrà un fratello/sorella



Io scelgo diversamente

Cristina Wickens et al, JACI 2008 (e poi 2012 e 2013)



- Pregnant women were randomized to take *Lactobacillus rhamnosus* HN001 (6×10^9 colony-forming units/d), *Bifidobacterium animalis* subsp *lactis* strain HN019 or placebo daily **from 35 weeks gestation until 6 months if breastfeeding**, and their infants were randomized to receive the same treatment **from birth to 2 years** (n = 474).
- Infants receiving *L rhamnosus* had a significantly ($p < .01$) reduced risk of **eczema (hazard ratio [HR], 0.51; 95% CI, 0.30-0.85)** compared with placebo.
- Infants receiving *L rhamnosus* HN001 had a significantly reduced risk of developing eczema by 2 years (14.8%) compared with infants in the placebo group (26.8%). The **number needed to treat was 8.3**.
- 144/170 (85%) dei randomizzati a Lattobacillo hanno completato lo studio e non hanno interrotto il trattamento. Tra questi 144, almeno il 77% delle dosi sono state assunte.

purtroppo ...

SMS

Meglio solo che male accompagnato?

- Non ce ne è 1 dove il LR HN001 sia da solo (da Google shopping)



Probiotic Lactobacillus 100 compresse

19,99 € da laifstore

Questo prodotto costituisce un coadiuvante per mantenere in buona salute e riequilibrare l'ecosistema intestinale.
Altri risultati per *Lactobacillus rhamnosus HN001* product



Prebio 9 Forte 15 capsule

12,00 € proposto da 2 negozi

I Fermenti lattici e i Fruttoligosaccaridi risultano utili per favorire l'equilibrio della flora intestinale. Sinergie Forti di colici. Saccharomyces ...
Altri risultati per *Lactobacillus rhamnosus HN001* product



ZirCombi 12 Bustine

16,16 € proposto da 1 negozio

Indicazioni: Integratore alimentare a base di Bifidobacterium Longum B0530, Lactobacillus Rhamnosus HN001 e vitamina D3. I fermenti lattici ...
Altri risultati per *Lactobacillus rhamnosus HN001* product



Marco Antonetto Simbiox infantis 12 Buste

12,00 € da Semplicemente

Simbiox infantis. Integratore alimentare biologico per bambini ad attività sintomatica (probiotica + prebiotica). Il componente probiotico è ...
Altri risultati per *Lactobacillus rhamnosus HN001* product



Life Extension FlorAssist - 30 Liquid VCapsules

21,84 € da eVitamins.com ★★★★★ 14/3 recensioni venditore

★★★★★ 27 recensioni prodotto

I probiotici sono per lo più utilizzati per la salute intestinale, ma i loro benefici vanno ben oltre. La scienza ha dimostrato che lo squilibrio ...
Altri risultati per *Lactobacillus rhamnosus HN001* product



Ma poniamo che qualcuno lo trovi



- Costo approssimativo per un trattamento con L. Rhamnosus HN001 di 24 mesi al bambino e 8 mesi alla madre (ultimi 2 mesi di gravidanza e allattamento di 6 mesi)
 - Una scatola a testa (da 12 euro) va bene (mettiamo) per 12 giorni
 - 60 scatole in 2 anni per il bambino = 720 euro
 - 20 scatole in 8 mesi per la madre = 240 euro

Totale = 960 euro

Gemelli

Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli
Università Cattolica del Sacro Cuore



Pertanto

- Se la motivazione è forte (come per i genitori di Flavio, molto meno per quelli di Flaminia)
- Io decido di parlarne con la famiglia
- Esponendo in modo comprensibile quanto ho appena detto
- E pesando sia le evidenze scientifiche
- Che le particolari esigenze di quella famiglia

Gemelli

Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli
Università Cattolica del Sacro Cuore



Il bello di una idea è che la si può cambiare

Dopo 40 giorni e 15 grammi di mometasone furoato crema (5 euro)



SMS



Fine

- Cosa ha di nuovo la Medicina Personalizzata rispetto all' EBM?
- Cosa scopre la Choosing Wisely Medicine rispetto all' EBM?
- Come si differenzia la Medicina di Precisione dalla EBM?