

DOSSIER ALLERGOLOGIA

Con test di autovalutazione

L'immunoterapia allergene-specifica

Alessandro Fiocchi, Sergio Arrigoni, Giorgio Bonvini, Fabio Agostinis,
Daniele G. Ghiglioni

Pediatria Ospedale Macedonio Melloni di Milano, Azienda Ospedaliera Fatebenefratelli di Milano

ABSTRACT

L'immunoterapia allergene-specifica (ITS) è un sistema di terapia delle malattie allergiche IgE-mediate praticata ormai da un secolo. Trova indicazione nella rinite, nell'asma e nell'allergia al veleno di imenotteri come unica terapia eziologica, mentre l'impiego in altre patologie allergiche IgE-mediate, quali la dermatite atopica da acari, l'allergia alimentare e l'allergia al lattice, è in via di valutazione. Poiché è tanto più efficace quanto prima viene introdotta nello sviluppo della malattia allergica, l'ITS è di particolare interesse in pediatria.

La principale forma di somministrazione praticata ormai da 15 anni è quella locale, affiancatasi alla tradizionale iniezione sottocutanea (SCIT). Di recente, tra le vie di somministrazione locale si è affermata la via sublinguale (SLIT), che ha dato i migliori risultati di efficacia e sicurezza. In diverse indicazioni per patologia, età, dosi e tempi, la SLIT è oggi protagonista della terapia eziologica della malattia allergica del bambino.

Negli ultimi aggiornamenti dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (2006) le linee guida per la rinite (ARIA) indicano l'ITS quale valido trattamento dell'asma e della rinite con evidenza IA oppure IB, sia per la via sottocutanea sia per quella sublinguale, mentre le linee guida sull'asma (GINA) esprimono una posizione più attendista. Tale apparente contraddizione potrebbe essere appianata nei prossimi anni, qualora venisse confermato il ruolo della SLIT nella prevenzione della malattia allergica IgE-mediata, dimostrato negli studi più recenti in età pediatrica. Secondo questi studi, infatti, nei bambini con rinocongiuntivite stagionale la SLIT somministrata per tre anni con estratto allergenico standardizzato ad alte dosi determina un effetto persistente e a lungo termine e un effetto preventivo sul successivo sviluppo di asma.



PREREQUISITI

- 1 Conoscenza delle nozioni immunologiche di base.
- 2 Conoscenza della classificazione eziopatogenetica e clinica delle malattie allergiche.
- 3 Conoscenza della terapia farmacologica delle malattie allergiche, in particolare della rinite e dell'asma.

OBIETTIVI DEL DOSSIER

- 1 Descrivere i meccanismi d'azione dei prodotti allergenici.
- 2 Illustrare la classificazione di quelli disponibili in commercio.
- 3 Presentarne le indicazioni specifiche rispetto alle patologie da trattare, all'età dei pazienti e alle modalità di somministrazione.
- 4 Fornire indicazioni di efficacia e sicurezza delle diverse vie di somministrazione.
- 5 Delineare le prospettive future dell'immunoterapia allergene-specifica.

CONCETTI CHIAVE

- 1 L'ITS si pone come unica terapia eziologia della rinite e dell'asma.
- 2 Il meccanismo di azione dell'ITS sembra consistere nella modulazione della risposta immunitaria, favorendo l'equilibrio tra le cellule Th1 e Th2.
- 3 La standardizzazione dei prodotti allergenici è fondamentale per poterne valutare correttamente le indicazioni, l'efficacia e la sicurezza.
- 4 L'ITS va prescritta e praticata da personale medico adeguatamente qualificato rispettando norme di sicurezza codificate.
- 5 Alla via di somministrazione tradizionale sottocutanea (SCIT) si è affiancata negli ultimi anni quella sublinguale (SLIT), che si è dimostrata efficace e sicura.
- 6 La SLIT trova particolare indicazione in pediatria per l'attività preventiva nei confronti dell'evoluzione della malattia allergica dalla rinite all'asma.

Diciamo subito che l'immunoterapia non è un vaccino. È stata chiamata così perché originariamente si pensava che agisse con un meccanismo tossina-antitossina, ma rappresenta uno di quei casi in cui la conoscenza umana arriva a obiettivi esatti passando attraverso ipotesi sbagliate. Per dire, è un po' come la vicenda di Cristoforo Colombo che scoprì l'America mentre cercava le Indie.

In questo campo, i primi "navigatori" furono, proprio agli albori del secolo scorso, H. Curtis, che nel 1900 eseguì il primo tentativo di desensibilizzazione alla "tossina del polline" con ambrosia, e soprattutto L. Noon e J. Freeman, che nel 1906 intrapresero l'uso di estratto acquoso di polline di piante graminacee per ottenere un'immunomodulazione efficace sulla "febbre da fieno". I risultati del loro lavoro furono pubblicati su *Lancet* nel 1911, anno in cui, per tradizione, si fa risalire la nascita dell'ITS. Il metodo dei due autori, valido ancor oggi, consisteva nel somministrare in quantità ridotte ma crescenti l'allergene che provocava nel paziente le manifestazioni cliniche allergiche, con lo scopo di ottenere una tolleranza immunologica verso quella stessa sostanza.

Gli esiti clinici fin da subito favorevoli portarono a un'utilizzazione estesa dell'ITS nella sua forma sottocutanea (SCIT) per tutto il Novecento, nonostante le scarse conoscenze scientifiche soprattutto del razionale d'uso e ancor più dei meccanismi immunologici sottostanti.

Nel corso di quel secolo si acquisirono una gran quantità di nozioni sulla malattia. Innanzitutto fu identificata la "tossina del polline", cioè l'allergene. Poi avvenne la scoperta progressiva delle sostanze coinvolte nella reazione allergica, che divenne la base della creazione di farmaci specifici quali gli antistaminici. Ancora, la scoperta delle IgE e la loro identificazione con le reagine. Infine, dagli anni Ottanta in poi, l'identificazione delle diverse popolazioni e sottopo-

polazioni linfocitarie e dei loro prodotti citochinici, che insieme con quelli di tutte le altre cellule coinvolte nello sviluppo dell'allergia respiratoria hanno permesso di comprendere sempre meglio i meccanismi d'azione dell'ITS, nel tentativo di raggiungere risultati di efficacia e sicurezza accettabili. Infatti, la pratica indiscriminata o inadeguata con estratti allergenici di bassa qualità e senza precauzioni aveva generato anche seri dubbi sulla sua reale efficacia e soprattutto sulla sua sicurezza.

Con il passare del tempo, la ricerca ha anche migliorato la purificazione degli estratti allergenici e definito più precisamente le dosi e le modalità di somministrazione idonee a evitare reazioni allergiche.

Negli anni Ottanta la segnalazione di reazioni gravi, seppur limitate, nel Regno Unito ha portato da un lato alla sottolineatura ufficiale della necessità di adeguata assistenza rianimatoria (*Committee on Safety in Medicine*, 1986), dall'altro alla ricerca di vie di somministrazione alternative più sicure di quella sottocutanea classica (SCIT), quali le vie locali (1). Tra queste la via sublinguale si è rivelata di una sicurezza tale che non solo ha liberato la ITS dalla limitazione ad ambienti ultraspecialistici, ma la rende oggi proponibile e praticabile anche nella pediatria del territorio. In altre parole, oggi possono avere accesso a questa possibilità terapeutica non solo i bambini affetti da allergie gravi ma anche quelli con forme più lievi: un fatto importante, considerata la dimensione delle allergie indicata dai recenti studi epidemiologici. Infatti, una prevalenza di rinite allergica del 15,5% tra i dodicenni italiani significa circa un milione di bambini solo con la rinite allergica (2). Una quantità che certamente non può essere gestita solo dall'allergologo pediatrico. Includendo anche le altre malattie allergiche, il Centro Studi Assobio-medica stimava nel 2003 che nella popolazione italiana (quasi 58 milioni) fossero

L'immunoterapia allergene-specifica

Alessandro Fiocchi, Sergio Arrigoni, Giorgio Bonvini, Fabio Agostinis, Daniele G. Ghigloni

Pediatria Ospedale Macedonio Melloni di Milano, Azienda Ospedaliera Fatebenefratelli di Milano

BIBLIOGRAFIA

- 1 Malling H-J, Abreu-Nogueira J, Alvarez-Cuesta E, et al. Local immunotherapy. *Allergy* 1998;53:933-44.
- 2 Asher MI, Montefort S, Björkstén B, et al; ISAAC Phase Three Study Group. Worldwide time trends in the prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and eczema in childhood: ISAAC Phases One and Three repeat multicountry cross-sectional surveys. *Lancet*. 2006;368:733-43.

presenti più di 14 milioni di allergici, e di questi solo circa 128.000 fossero in cura con ITS (3). Si apre dunque un vasto campo per questa forma di terapia di cui qui puntualizzeremo i punti-cardine, pur senza la pretesa di esaurire un argomento così vasto.

OBIETTIVO

Illustrare le basi immunologiche e i meccanismi di azione dell'immunoterapia specifica

BIBLIOGRAFIA

3 Centro Studi Assobiomedica. Il vaccino antiallergico. Settembre 2004.

BASI IMMUNOLOGICHE

L'ITS ha visto, nell'arco della sua secolare utilizzazione, prima ipotizzare e poi dimostrare, alla base degli effetti clinici benefici, modificazioni immunologiche sistemiche e locali (**tabella I**) tali da correggere alcune delle alterazioni immunitarie proprie della reazione allergica.

La fisiopatologia delle risposte immunitarie allergiche è influenzata da vari fattori:

- predisposizione genetica,
- percorso di esposizione all'allergene,
- dose dell'allergene,
- caratteristiche strutturali dell'allergene.

I soggetti atopici possiedono una conformazione degli antigeni del complesso maggiore di istocompatibilità (MHC) di classe II sulla superficie delle cellule presentanti l'antigene (APC) che conferisce loro un'elevata affinità per i peptidi allergici più comuni. La presentazione stabile e continuativa di tali allergeni ai recettori specifici (TcR) dei T-linfociti favorisce la produzione da parte dei T helper (Th) di citochine (IL-4, IL-5, IL-13) in grado di indurre nei linfociti B una deviazione (*switching*) verso la produzione di IgE. La produzione di tali citochine caratterizza la popolazione di Th detti Th2.

Normalmente, nei soggetti non atopici, in presenza di peptidi estranei non tossici, i linfociti B producono IgA e IgG, tramite lo stimolo esercitato da interferone- γ (IFN- γ) e da altre citochine, prodotte dai linfociti Th1. Le due popolazioni dei Th1 e dei Th2 si caratterizzano quindi per il diverso pattern citochinico, che ne determina l'atti-

vità verso l'induzione di processi infiammatori quali l'ipersensibilità ritardata e le reazioni citotossiche (Th1: IFN- γ , IL 2, TNF- β) piuttosto che della reazione infiammatoria allergica (Th2: IL-4, IL-5, IL-9, IL-13). Ben-

Tabella I Modificazioni indotte da ITS nelle risposte immunitarie (4)

■ MASTOCITI

- Effetto molto precoce di desensibilizzazione
- Riduzione di concentrazione tissutale
- Diminuzione del rilascio di mediatori
- Diminuzione della produzione di citochine proinfiammatorie

■ BASOFILI

- Effetto molto precoce di desensibilizzazione
- Diminuzione del rilascio di mediatori
- Diminuzione della produzione di citochine proinfiammatorie

■ EOSINOFILI

- Riduzione di concentrazione tissutale
- Diminuzione del rilascio di mediatori

■ CELLULE T

- Diminuzione della proliferazione allergene-indotta
- Induzione delle cellule di Treg
- Secrezione aumentata di IL-10 e di TGF- β
- Soppressione delle cellule TH2 e delle citochine
- Concentrazione diminuita di T-cellule nella fase tardiva

■ CELLULE B

- Iniziale aumento e diminuzione tardiva di IgE-specifiche nel siero
- aumento di IgG4-specifiche nel siero
- Aumento di IgG1-specifiche nel siero (relativamente scarso rispetto alle IgG4)
- Aumento di IgA-specifiche nel siero
- Soppressione della presentazione dell'antigene IgE-facilitata

■ CELLULE DENDRITICHE

- Sottopopolazioni differenti possono essere riconosciute a seconda del tipo di adiuvante
- Soppressione della presentazione dell'antigene IgE-facilitata

■ MONOCITI

- Produzione aumentata di IL-10

PUNTO CHIAVE

Nei soggetti allergici la reazione linfocitaria ai peptidi allergici è deviata verso la produzione di Ig E

ché, in realtà, sia stato dimostrato che anche le cellule Th1 hanno un ruolo importante nel mantenimento della flogosi allergica.

L'azione delle cellule T-regolatorie (Treg), a loro volta suddivise in varie sottopopolazioni, è fondamentale nel riconoscimento e nella regolazione del sistema immunitario, che raggiunge così una reattività equilibrata. In particolare, le cellule regolatrici CD4⁺CD25⁺Treg svolgono, con la produzione di IL-10 e TGF- β , un ruolo fondamentale nel regolare sia le risposte Th1 sia quelle Th2, mantenendo un fisiologico stato di tolleranza immunologica, che viene a mancare in tutte le patologie immunitarie disregolatorie: da quelle autoimmunitarie alle malattie infiammatorie croniche immunomediate dalla reazione allergica. L'IL-10 riduce l'attivazione di linfociti Th2 allergene-specifici, la produzione di IgE da parte dei linfociti B, aumenta la sintesi di IgG4 e diminuisce la produzione di citochine rilasciate dai mastociti IgE attivati. Il *Transforming Growth Factor* β (TGF-

β) è fondamentale per la stimolazione della sintesi di IgA secretorie e induce la tolleranza in seguito alla somministrazione orale dell'antigene (4).

L'ITS determina un'attivazione delle cellule Treg e uno spostamento della reazione immunitaria con la produzione di citochine della via Th1, riducendo l'attività Th2: gli effetti a livello immunitario vengono riassunti nella tabella I e nella **figura 1**. In sintesi, IL-10, IFN- γ e IgG4 sono coinvolte nella *down*-regolazione della risposta effettoria allergica.

Tra le forme di immunoterapia locale, gli studi sui meccanismi d'azione sono rivolti quasi esclusivamente all'immunoterapia sublinguale, che appare l'ITS locale dotata dei migliori risultati clinici. L'ITS nasale determina, secondo la letteratura, scarse modificazioni della risposta immunitaria, una riduzione della risposta proliferativa dei linfociti Th2 (allergene-specifici) all'esposizione naturale all'allergene, mentre non vi sono modificazioni significative delle IgE e delle IgG4 sieriche (5).

BIBLIOGRAFIA

4 Akdis M, Akdis CA. Mechanisms of allergen-specific immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 2007;119:780-91.

5 Canonica GW, Passalacqua G. Noninjection routes for immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 2003;111:437-48.

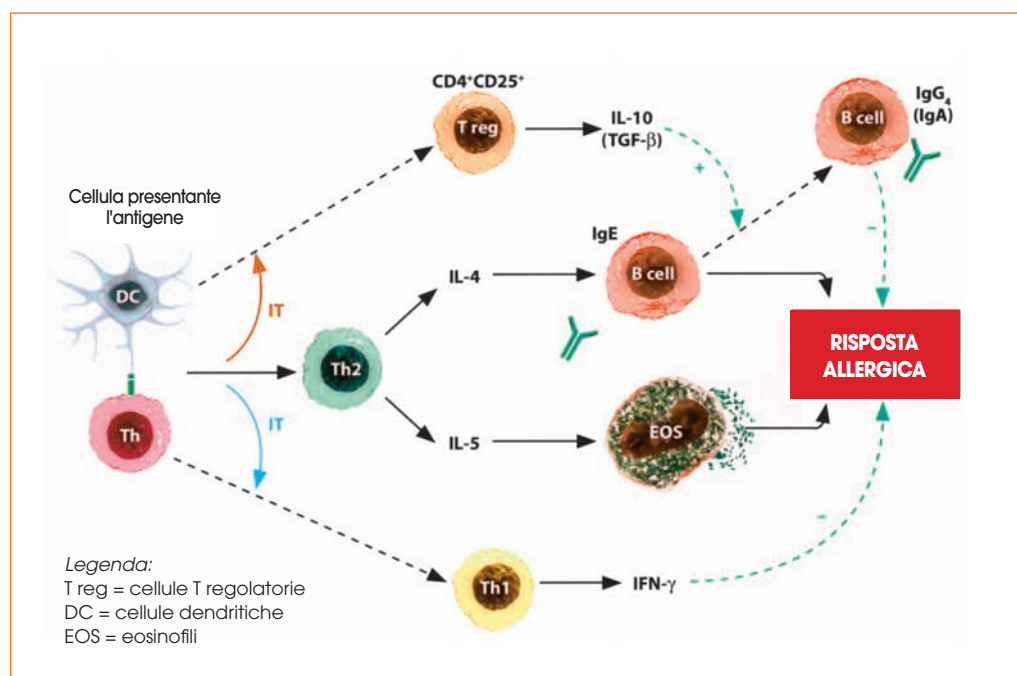


Figura 1 - Effetti dell'immunoterapia sulle cellule T. L'immunoterapia ristabilisce l'equilibrio tra Th2 e Th1, stimolando la risposta Th1, probabilmente anche attraverso l'aumento di IL-10, prodotta dalle cellule T-regolatorie

PUNTO CHIAVE

Funzione dell'ITS è quella di orientare la reazione immunitaria verso la risposta Th1, riducendo l'attività dei linfociti Th2

OBIETTIVO

Descrivere i principali prodotti in uso per la ITS e le rispettive vie di somministrazione

BIBLIOGRAFIA

6 Bagnasco M, Altrineti V, Pesce G, et al. Pharmacokinetics of Der p 2 allergen and derived monomeric allergoid in allergic volunteers. *Int Arch Allergy Immunol* 2005;138:197-202.

7 Moingeon P, Batard T, Fadel R, et al. Immune mechanisms of allergen-specific sublingual immunotherapy. *Allergy* 2006;61:151-65.

8 Alvarez-Cuesta E, Bousquet J, Canonica GW, et al; EAACI Immunotherapy Task Force. Standards for practical allergen-specific immunotherapy. *Allergy* 2006;61:S82:1-20.

I meccanismi immunologici della SLIT sembrano essere simili a quelli riscontrati per la SCIT, anche se l'entità delle modificazioni della maggior parte dei parametri a livello sistemico è modesto. Negli studi che utilizzano SLIT viene segnalato un aumento di livelli di IgG4 nel siero più modesto di quello osservato con la somministrazione per via sottocutanea. Questo potrebbe essere correlabile con le dosi differenti di allergene somministrate nei diversi studi oppure con modificazioni immunologiche primariamente periferiche, che hanno attività soppressiva sulla reazione allergica.

Il contatto dell'allergene con la mucosa orale sembra fondamentale per il successo della SLIT, e le cellule dendritiche orali sono le prime cellule coinvolte in questo processo. È stato descritto che durante la SLIT l'allergene, bloccato all'interno della mucosa orale dalle cellule dendritiche (analoghe alle cellule di Langerhans della cute), migra con queste a livello dei linfonodi delle stazioni prossimali (6). La conferma di tali ipotesi con ulteriori studi spiegherebbe la mancanza di modificazioni immunitarie sistemiche, perlomeno nei primi anni di trattamento. La diffusione ai linfociti del sistema immunitario delle mucose gastrointestinali (GALT) richiede, oltre al fondamentale contatto oromucosale suddetto, anche il contatto con il tessuto linfatico organizzato, che si realizza con la SLIT-swallow, nella quale si ha l'ingestione dell'allergene, e non con la SLIT-spit, nella quale l'allergene viene sputato dopo il contatto oromucosale (7).

Sono necessari ulteriori studi per conseguire certezze sul meccanismo di azione dell'ITS: in particolare, mentre per la SCIT le risposte immunitarie sistemiche alla reazione allergica sono ben definite, la SLIT, unica ITS locale con variazioni immunitarie significative, mostra modificazioni periferiche analoghe a quelle sistemiche della SCIT, che vanno meglio documentate e definite.

PRODOTTI PER LA ITS

Prodotti o estratti allergenici

Gli allergeni necessari per preparare prodotti per l'ITS, ma anche per la diagnosi di allergia IgE-mediata, devono possedere le seguenti caratteristiche:

- essere estratti dalla fonte biologica di provenienza;
- essere prodotti stabili;
- avere una potenza di azione adeguata all'impiego cui sono destinati, cioè contenere un'adeguata quantità di allergeni maggiori.

Rigorosi metodi di selezione e controllo delle materie prime devono essere seguiti da altrettanto precise procedure di estrazione, purificazione e standardizzazione, in considerazione della variabilità nello spazio e nel tempo delle fonti biologiche. Inoltre, la risposta variabile di ogni paziente ai componenti dei differenti allergeni può influenzare il potenziale risultato clinico e ha condotto a differenti metodi di standardizzazione dell'allergene. Sono state abbandonate per evidente inaffidabilità sia le "vecchie" Unità PNU (*Protein Nitrogen Unit*: 1 PNU/ml = 10^{-5} mg/ml di azoto proteico), basate sulla natura proteica degli allergeni, sia le Unità Noon, secondo le quali da una quantità nota di polline si ottiene sempre la stessa quantità di allergene.

Le metodiche di standardizzazione in vivo, o standardizzazione biologica, attualmente utilizzate consistono nella quantificazione assoluta o relativa della risposta cutanea indotta da diluizioni scalari dell'estratto in esame in un gruppo di soggetti sensibilizzati clinicamente all'allergene stesso. Numerose sono le unità biologiche messe a punto e altrettante sono le sigle note: Unità Biologiche delle *Nordic Guidelines*, secondo il metodo Brighton, o Allergy Units, secondo il metodo Turkeltaub, o HEP, SQ-SU, BU, IR, AU (8).



I risultati sulla potenza allergenica ottenuti dalla metodica in vivo permettono di utilizzare l'estratto valutato come riferimento (*In-House Reference Standard*, IHR) per determinare mediante metodiche in vitro (*immunoassays*, RAST e/o Prick test) la potenza allergenica di lotti industriali destinati all'uso clinico, verificandone contemporaneamente la composizione in allergeni maggiori e minori.

Preparati acquosi

L'ITS per via iniettiva fu eseguita inizialmente con preparati acquosi. In seguito, a causa della maggior possibilità di reazioni con tali preparati, furono apportate modifiche fisiche e chimiche ai prodotti, nella ricerca di maggior sicurezza mantenendo inalterata la composizione allergenica.

Preparati modificati fisicamente

I preparati terapeutici modificati fisicamente vengono utilizzati per via iniettiva e sono allergeni nativi adsorbiti su sostanze a bassa solubilità (gel di idrossido di alluminio, fosfato di calcio, tirosina), che hanno funzione ritardante (effetto depot) sul rilascio dell'allergene nella sede di inoculazione. Essi garantiscono l'assenza di allergeni in soluzione, minimizzando le possibili reazioni, ma non garantiscono l'identità qualitativa e quantitativa del prodotto finale con il preparato originale. Per ovviare a tale problema sono stati messi a punto preparati semi-depot nei quali l'estratto acquoso caratterizzato è stato mescolato con l'adsorbente ritardante (generalmente idrossido di alluminio) senza successivo allontanamento degli allergeni non adsorbiti.

Preparati modificati chimicamente

La modificazione chimica dei preparati terapeutici, che dà origine ai cosiddetti allergoidi, si propone di ridurre le possibilità di legame delle molecole allergeniche con le

IgE, ottenendo, in tal modo tollerabilità e sicurezza di impiego per l'immunoterapia di prodotti utilizzabili per via sia iniettiva sia locale. Si esegue con molecole che si legano all'allergene (aldeide formica, aldeide glutarica, metossi-polietilen-glicole, acido alginate) o con molecole che sostituiscono un gruppo funzionale con un altro (cianato potassico). La modificazione avviene sia verso epitopi B (siti di legame per le IgE), sia verso epitopi T (siti apparentemente necessari per l'attività immunogena), riducendo potenzialmente l'attività immunogena. La formaldeide (monofunzionale) e la glutaraldeide (bifunzionale) formano polimeri, producendo anche legami intermolecolari, in modo che solo epitopi superficiali siano disponibili al contatto con le IgE delle cellule allergeniche (per esempio mastociti). Alla modificazione chimica è possibile associare la modificazione fisica con adsorbimento.

Preparati utilizzati per la SLIT

Data la sua maggiore maneggevolezza e la peculiare via di somministrazione, le preparazioni usate per la SLIT non includono preparati ritardo. Prescrivere e gestire una SLIT significa, pertanto, maneggiare un prodotto acquoso comunque esso si presenti, in gocce o in fiale o in tavolette. In commercio vi è anche un allergoide SLIT, sia in gocce che in compresse oromucosali, in cui la modificazione chimica trasforma gli allergeni in allergoidi monomerici (monoidi) assorbibili per via sublinguale.

INDICAZIONI PER LA ITS

A chi, quando e come deve essere prescritta l'ITS?

Di seguito vengono illustrate sinteticamente le patologie da trattare con ITS, l'età alla quale praticarla e, successivamente, le sue principali modalità di somministrazione.

PUNTO CHIAVE

L'accuratezza dei metodi di standardizzazione è garanzia essenziale del risultato clinico, essendo questo caratterizzato da una discreta quota di variabilità individuale

OBIETTIVO

Illustrare i criteri di base per la prescrizione dell'ITS in età pediatrica

Tabella II Criteri di elegibilità per la SCIT (9)

- Sintomatologia recente e non grave (in particolare per quello che riguarda l'asma bronchiale vanno esclusi i soggetti con FEV1 <70%)
- Presenza di IgE specifiche verso gli allergeni inalanti "dominanti" (la presenza di una polisensibilizzazione sintomatica è considerata una controindicazione all'ITS)
- Evidenza di rapporto causa-effetto fra sensibilizzazione e sintomi (in questo senso la diagnosi allergologica deve essere particolarmente accurata e avvalersi della storia clinica, dei test allergologici in vivo e in vitro e, ove necessario, dei test di provocazione congiuntivale e nasale)
- Gli allergeni "dominanti" devono essere "non eliminabili" o solo parzialmente eliminabili
- Deve essere disponibile un estratto standardizzato
- La sintomatologia allergica del paziente in esame non è sufficientemente controllata da una moderata farmacoterapia

BIBLIOGRAFIA

9 Bousquet J, Lockey R, Malling HJ. Allergen immunotherapy: Therapeutic vaccines for allergic diseases. A WHO Position Paper. *J Allergy Clin Immunol* 1998;102:558-62.

10 Passalacqua G, Durham SR; Global Allergy and Asthma European Network. Allergic rhinitis and its impact on asthma update: allergen immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 2007;119:881-91.

11 Calamita Z, Saconato H, Pela AB, et al. Efficacy of sublingual immunotherapy in asthma: systematic review of randomized-clinical trials using the Cochrane Collaboration method. *Allergy* 2006;61:1162-72.

12 Baena-Cagnani CE, Passalacqua G, Gomez M, et al. New perspectives in the treatment of allergic rhinitis and asthma in children. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2007;7:201-6.

13 Bousquet J, Van Cauwenberge P, Khaltayev N; ARIA Workshop Group, World Health Organization. Allergic rhinitis and its impact on asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2001;108(5S):S147-S334.

14 Li JT, Lockey RF, Bernstein IL, et al (eds). Allergen immunotherapy: a practice parameter. American Academy of Allergy, Asthma and Immunology. American College of Allergy, Asthma and Immunology. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2003;90:1-40.

Patologie da trattare

La prima indicazione per la quale l'ITS ha visto la luce è stata la rinite allergica. Un'indicazione sancita ufficialmente già da 10 anni: nell'ambito delle patologie IgE-mediate il *position paper* dell'Organizzazione Mondiale della Sanità del 1998 ha definito infatti l'ITS come presidio terapeutico efficace nella rinite, allora classificata come stagionale e perenne, nell'asma di grado intermittente e persistente e di livello lieve e moderato e nell'ipersensibilità al veleno di imenotteri. Per quanto riguarda l'asma severo, l'unica possibile indicazione all'ITS è il raggiungimento di un livello di controllo farmacologico tale da abbassare stabilmente a livelli inferiori la gravità dell'asma (9).

Nello stesso documento vengono indicati precisamente i requisiti che il soggetto allergico deve possedere per essere elegibile per una ITS (**tabella II**), ma tali indicazioni riguardano esclusivamente la SCIT e non altre vie di somministrazione, per le quali, allora, non vi erano evidenze ritenute sufficienti per quanto riguardava non solo l'efficacia ma anche la sicurezza.

Negli ultimi dieci anni le indicazioni all'ITS si sono allargate e gli aspetti che appaiono oggi più importanti sono:

- la praticabilità dell'ITS in età pediatrica;
- l'efficacia della SLIT e quindi le sue indicazioni cliniche, ormai sovrapponibili a quelle della SCIT;
- le indicazioni di prevenzione, oltre che di

terapia, dell'ITS e della SLIT in particolare, nell'evoluzione della rinite verso l'asma allergico (10-12).

Per altre patologie allergiche, quali la dermatite atopica da acari e l'allergia ad alimenti e l'allergia al lattice, i potenziali benefici della ITS sono in fase di valutazione.

Età alla quale praticarla

L'età minima per iniziare l'immunoterapia per allergeni inalanti in campo pediatrico non è stata tuttora stabilita in maniera definitiva: fino a pochi anni orsono svariati *position paper* hanno scoraggiato il suo inizio al di sotto dei 5 anni di età (9). Nel 2001 il documento dell'Organizzazione Mondiale della Sanità *Allergic Rhinitis and Its Impact on Asthma* (ARIA) stabilisce che il trattamento immunoterapico, anche nella somministrazione sublinguale, dovrebbe essere iniziato precocemente, ma l'età minima per l'inizio del trattamento non viene specificata (13). Nel 2003 il documento della *task force* congiunta dell'American College of Asthma, Allergy and Immunology (ACAAI) e dell'American Academy of Allergy, Asthma and Immunology (AAAAI) si ribadisce che l'età (inferiore a 5 anni) rimane un problema di "cooperazione" con un programma di immunoterapia e che il curante dovrebbe considerare attentamente i benefici e i rischi dell'ITS e individualizzare il trattamento (14).

L'avvento della SLIT, priva di effetti collate-

rali sistemici rilevanti, di facile assunzione e non dolorosa, è apparso recentemente un mezzo ideale per prevenire l'insorgenza di nuove sensibilizzazioni fino al punto da essere proposta ed essere in fase di studio quale terapia preventiva in soggetti ad alto rischio di sviluppare la malattia allergica, ancora prima della sensibilizzazione nei primi tre anni di vita.

LE FORME DI SOMMINISTRAZIONE

Le modalità di somministrazione dell'ITS sono descritte con precisione in letteratura e la prudenza nelle indicazioni è in gran parte legata alle possibili reazioni gravi alla somministrazione sottocutanea (SCIT).

Le norme generali da seguire in caso di ITS per via iniettiva sono indicate in **tabella III**.

Nel praticare la ITS vanno comunque rispettati i seguenti criteri:

- la terapia deve essere iniziata nelle fasi di remissione della sintomatologia, valutando attentamente le condizioni cliniche del paziente, o con sintomi ben controllati da un'adeguata terapia farmacologica;
- durante il trattamento la terapia non va somministrata quando il paziente presenta episodi di riacutizzazione della sintomatologia, asma e/o rinite, oppure infezioni acute;
- la terapia va effettuata alcuni mesi prima della pollinazione in caso di allergia ai pollini, mentre è fattibile in qualsiasi periodo

dell'anno nelle forme da allergeni perenni. Infine, devono essere presi in attenta considerazione i seguenti fattori individuali:

- la preferenza o l'avversione del paziente (e/o dei genitori, in età pediatrica) per determinati tipi di trattamento, in quanto questo fattore può condizionare la *compliance* (per esempio, alcuni soggetti manifestano una fobia verso i farmaci, specie gli steroidi, altri verso le iniezioni);
- la risposta ai precedenti trattamenti farmacologici;
- il costo dei vari trattamenti in relazione alle risorse economiche e alla volontà di spesa del soggetto (o dei genitori), nonché in relazione ai potenziali benefici, che devono essere dettagliatamente e chiaramente spiegati ai genitori;
- l'accettazione della possibilità degli effetti indesiderati dei vari trattamenti in rapporto al possibile beneficio.

SCIT

Gli schemi posologici indicati dai produttori vanno adattati alla reattività del paziente. È possibile seguire uno schema posologico *cluster* con iniezioni a brevi intervalli di tempo, raggiungendo la dose di mantenimento in poche settimane. Lo schema *rush* consente di raggiungere in pochi giorni la dose massima tollerata; in questo caso, però, l'allergene utilizzato non può essere del tipo a rilascio graduato, ma deve essere in soluzione acquosa (con reazioni immediate più frequenti).

OBIETTIVO

Mettere a confronto le diverse forme di somministrazione dell'ITS in età pediatrica

PUNTO CHIAVE

Nella somministrazione dell'ITS vanno rispettati alcuni criteri generali e nel caso della SCIT va messa in conto la possibilità di reazioni avverse anche gravi

Tabella III Norme per l'esecuzione dell'ITS iniettiva

- Avere a disposizione farmaci e strumenti per il tempestivo trattamento di eventuali reazioni sistemiche indesiderate
- Informarsi sulle eventuali reazioni indesiderate avvenute dopo l'ultima dose somministrata e sullo stato di salute generale e valutare attentamente la situazione clinica
- Controllare sulla scatola e sul flacone: nome e cognome del paziente e tipo di vaccino
- Determinare la dose da somministrare
- Controllare che il flacone da adoperare sia quello giusto, quindi agitarlo delicatamente
- Aspirare la quantità di liquido desiderata con una siringa da 1 ml

BIBLIOGRAFIA

15 Nelson HS. Allergen immunotherapy: Where is it now? J Allergy Clin Immunol 2007;119:769-77.

PUNTO CHIAVE

La via sublinguale è quella che ha dato i migliori risultati in termini di bilancio tra efficacia e sicurezza, ma essendo basata sulla autosomministrazione richiede una *compliance* elevata da parte del bambino e della famiglia

Se in corso di SCIT compaiono reazioni locali di diametro non superiore a 5 cm l'ultima dose può essere ripetuta. In caso di reazioni locali molto estese, o di durata superiore a 24 ore, alla successiva somministrazione la dose dell'estratto allergenico deve essere ridotta, eventualmente ripetendo, tra le precedenti, l'ultima dose ben tollerata. In caso di reazioni sistemiche (asma, orticaria, shock, ecc) lo schema di somministrazione va riconsiderato dal medico che ha prescritto il trattamento.

In caso di temporanea interruzione della SCIT per malattie intercorrenti o altro nella fase di trattamento a dosi crescenti si procede come descritto di seguito:

- con una dose maggiore se l'interruzione non è superiore alle due settimane;
- con una dose uguale all'ultima praticata se l'interruzione è di 2-4 settimane;
- con una dose ridotta del 50% se l'intervallo è compreso tra 1 e 2 mesi;
- ripartendo dalla dose iniziale nei casi di sospensione per tempi superiori ai due mesi.

Si definisce dose massima tollerata la dose sopportata dal paziente senza reazioni indesiderate rilevanti. Essa viene utilizzata nella terapia di mantenimento. Tali dosi non possono essere schematizzate in quanto dipendono dalla tolleranza individuale, che va identificata dal medico specialista che pratica la SCIT.

Nel corso del mantenimento all'inizio di un nuovo flacone è preferibile ridurre il dosaggio del 50% alla prima somministrazione e poi gradualmente aumentare di nuovo la dose, in quanto il nuovo flacone può avere una potenza allergenica superiore a quella precedentemente usata.

In caso di sensibilità multiple (per esempio a pollini e ad acari) negli Stati Uniti si tende a vaccinare soggetti polisensibilizzati con miscele estemporanee, in Europa la SCIT si effettua con due estratti allergenici diversi da somministrare separatamente: è infatti

ormai riconosciuto che le diluizioni e il "mixing" possano determinare alterazioni di stabilità degli allergeni, esponendo i pazienti a rischi superiori (15).

SLIT e altre ITS locali

Nella SLIT è consigliabile aderire alle dosi indicate nelle schede tecniche dei preparati, che sono diversi tra loro. Gli schemi terapeutici vanno modulati in base all'eventuale presenza di effetti indesiderati. Con questa forma di somministrazione rimane problematica la scelta della dose ottimale individuale, non avendo segni equiparabili alla reazione cutanea; le dosi di mantenimento sono solitamente superiori a quelle utilizzate per l'ITS iniettiva, anche se non vi è accordo sulla dose massima adeguata da somministrare. Dal 2006 è disponibile una nuova proposta in compresse sublinguali per somministrazione giornaliera negli adulti in caso di pollinosi da graminacee. La realizzazione di una formulazione pediatrica potrebbe aumentare ulteriormente la *compliance*.

La SLIT, come tutte le modalità non iniettive, viene praticata con l'autosomministrazione; il paziente o i suoi familiari devono registrare sulla scheda allegata l'estratto allergenico, la data, la dose ed eventuali reazioni indesiderate, e seguire le indicazioni del medico prescrittore, mantenendo con esso un costante rapporto.

I principali criteri guida per operare le scelte idonee e orientare i pazienti e i loro familiari nella corretta gestione della SLIT sono illustrati in forma di domande e risposte nella **tabella IV**.

Un aspetto che merita attenzione nella programmazione di una SLIT è la *compliance*. Se da una parte essa è facilitata dalla semplicità di somministrazione, dall'altra resta affidata alla gestione familiare. La via iniettiva è condotta sotto stretto controllo medico e porta a una maggiore aderenza alla terapia; un analogo controllo deve es-



sere pianificato nella gestione della SLIT affinché la condotta della terapia non resti affidata soltanto alla buona volontà della famiglia (16).

Tra le altre vie locali mucosali di somministrazione l'utilizzo dell'immunoterapia locale nasale (LNIT) è progressivamente diminuito, soprattutto a causa delle difficoltà nella somministrazione. L'obiezione che si porta, comunque, a tale tipo di immunoterapia è che induce spesso una moderata ma persistente presenza di sintomi (17). Sono ormai pressoché abbandonate l'immunoterapia orale (OIT) e l'immunoterapia lo-

cale bronchiale (LBIT).

Un confronto tra le vie di somministrazione dell'ITS più utilizzate attualmente è proposto nella **tabella V**.

EFFICACIA CLINICA

Asma e rinite

L'immunoterapia specifica determina effetti su parametri clinici, funzionali e immunologici che vengono valutati per determinarne l'efficacia. Sono studiati soprattutto gli effetti clinici e funzionali, considerando la

OBIETTIVO

Fornire indicazioni sull'efficacia dell'ITS nelle diverse patologie allergiche

Tabella IV Dieci domande e risposte sulla SLIT

■ Sarà l'indicazione giusta?

Se ci sono i sintomi, se la sensibilizzazione è accertata, se sei sicuro della diagnosi l'indicazione è giusta. In questo caso sprona la famiglia a impegnare, per la salute del loro bambino, l'attenzione che la SLIT impone, chiarendo che si tratta di un investimento a lungo termine.

■ Quando la si deve fare?

La mattina o la sera. In alternativa, scegli con i genitori un momento della giornata in cui per loro la somministrazione sia più pratica ed essi possano controllarla.

■ Quante terapie specifiche si possono fare?

Anche due insieme, per due allergeni che siano rilevanti. In questo caso, puoi farne assumere una la mattina e una la sera oppure una prima della cena e una dopo.

■ Come la si prende?

La si instilla sotto la lingua, dove l'assorbimento è più attivo, tenendola per due minuti e poi deglutendo (è documentato che in questo modo la massima parte viene assorbita attraverso il circolo linfatico locale).

■ Con che schema va fatta?

Ogni SLIT ha lo schema incluso (gli schemi attuali sono sempre più semplici). Se la prescrive l'allergologo, è lui a dare l'indicazione, se la prescrivi tu, scegli un prodotto di cui conosci lo schema.

■ Per quanto tempo si dovrà andare avanti?

Dipende dal tipo di SLIT. Con quelle ad allergoidi il periodo è più breve, quelle tradizionali hanno schemi diversi.

■ Va tenuta in frigorifero?

Dipende dal tipo di SLIT. È indicato sulla confezione.

■ Se il bambino ha la febbre, la si deve sospendere?

No. Inoltre La SLIT è compatibile con tutti i trattamenti medici. Solo se è in corso una manifestazione allergica grave dovuta allo specifico allergene, è bene sospendere per qualche giorno.

■ Se il bambino va in vacanza da solo, come ci si deve regolare?

Se il ragazzo va via per brevi periodi e c'è il rischio che il preparato non venga conservato correttamente o che le dosi vengano dimenticate o assunte in modo sbagliato, è meglio che sospenda temporaneamente la cura.

■ Sono possibili reazioni avverse?

Sì, perché il preparato è in fondo l'allergene a cui il bambino è sensibile. Prima di un accesso d'asma, però, si manifestano le reazioni locali (prurito in bocca) e in questo caso conviene momentaneamente ridurre dose o frequenza di somministrazione, per poi tornare alla dose intera.

BIBLIOGRAFIA

16 Pajno GB, Vita D, Caminiti L, et al. Children's compliance with allergen immunotherapy according to administration routes. *J Allergy Clin Immunol* 2005;116:1380-1.

17 Canonica GW, Passalacqua G. Noninjection routes for immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 2003;111:437-48.

Tabella V Confronto tra le due forme di ITS più utilizzate

SCIT	Via di somministrazione	SLIT
■ Iniezione sottocute ■ Tra spalla e gomito ■ Iniezione con siringa da 1 ml del prodotto, prelevato dopo aver agitato ripetutamente e delicatamente il flacone, aspirando più volte durante la somministrazione ■ Dosi crescenti settimanalmente fino alla dose di mantenimento da ripetere ogni 3-4 settimane per 3-5 anni	■ Sede di somministrazione ■ Modalità di somministrazione ■ Schema terapeutico	■ Per bocca ■ Sublinguale ■ Il prodotto viene trattenuto a livello sublinguale per 2 minuti e poi deglutito (<i>swallow-SLIT</i>), o sputato (<i>spit-SLIT</i>). (Istruzione: "Tira su la lingua, mettilci la medicina e tienila lì, contando fino a 100...") ■ Dosi crescenti giornalmente fino alla dose di mantenimento da ripetere secondo schema proposto per 3-5 anni. (Attenzione: uno dei prodotti in commercio offre oggi la possibilità di iniziare direttamente con la dose di mantenimento, rendendo tutto ancor più semplice).
■ Ambulatorio attrezzato ■ Medico specialista ■ Osservazione per 30 minuti poi dimissione dall'ambulatorio. ■ Evitare nello stesso giorno attività fisiche intense, sport, bagni caldi, ■ Modulare la dose successiva su presenza e intensità di eventuali reazioni (locali o generali). ■ Raggiungere la dose massima tollerata ■ Secondo schema proposto e reattività personale.	■ Luogo di somministrazione ■ Personale incaricato ■ Precauzioni ■ In caso di interruzione	■ A casa ■ La mamma o il bambino ■ Cercare di valutare reazioni indesiderate locali. ■ Evitare alimentazione a breve distanza di tempo. ■ Modulare la dose successiva su presenza e intensità di eventuali reazioni. ■ Secondo schema proposto.

BIBLIOGRAFIA

18 Mallin H-J. Immunotherapy as an effective tool in allergy treatment. Allergy 1998;53:461-72.

variazione dei sintomi, il consumo di farmaci, i parametri di funzionalità respiratoria e l'iperreattività bronchiale, preferibilmente dopo una valutazione del periodo pre-trattamento. Sono ritenute efficaci le terapie che migliorano i parametri almeno del 30% (18).

L'efficacia della **SCIT** in età pediatrica ha solida documentazione per quanto riguarda il trattamento dell'asma lieve persistente da acari, mentre le indicazioni per gli altri allergeni necessitano di conferme. Negli ultimi anni la necessità di produrre lavori in doppio cieco con terapie iniettive ha decisamente frenato la realizzazione di studi

metodologicamente corretti.

Per quanto riguarda la rinite stagionale (graminacee e betulla), l'efficacia è stata riscontrata anche con *follow up* di 10 anni, con riduzione dello sviluppo di asma. In ogni caso, alla luce delle attuali conoscenze, la **SCIT** andrebbe proposta nei soggetti con rinocongiuntivite grave resistente alle comuni terapie farmacologiche. Tra le ITS locali, la **LBIT** non presenta studi controllati in pediatria. È stata comunque abbandonata anche nell'adulto per la dubbia efficacia e la comparsa di importanti effetti collaterali. Negli anni Ottanta e Novanta sono stati

realizzati alcuni studi sulla **OIT**. Avendo ottenuto risultati contrastanti e comunque solo ad alte dosi, con importanti effetti collaterali gastrointestinali e costi alti, questa forma di somministrazione è stata progressivamente abbandonata.

Per quanto riguarda la **LNIT**, in pediatria non sono presenti lavori sufficienti a confermare le isolate indicazioni della sua efficacia nella rinite da acari e graminacee.

Rispetto alla **SLIT** recenti metanalisi hanno iniziato a fare chiarezza sulla sua possibile collocazione nella rinite e nell'asma del bambino (10,19). Rivedendo i dati delle pubblicazioni fin qui disponibili, sia nella rinite allergica che nell'asma del bambino, si trova una robusta evidenza dell'efficacia di questa forma di somministrazione. La durata del trattamento (più di 2 anni) sembra comunque essere cruciale per poterla apprezzare, così come è fondamentale la definizione della dose ottimale allergenica somministrata per raggiungere un buon equilibrio fra efficacia ed effetti collaterali. L'**allergoide** come forma alternativa di preparazione, somministrato sia per via sottocutanea sia per via locale sublinguale, è rivolta più agli adolescenti che ai bambini e ha manifestato la propria efficacia nella rinite allergica stagionale, prevenendo anche l'insorgenza di iperreattività bronchiale (20,21). In realtà, mancano in pediatria studi specifici di efficacia dell'allergoide per via sublinguale, il che lascia al pediatra la decisione di adottare eventualmente tale provvedimento terapeutico.

Altre indicazioni

Un argomento molto dibattuto riguarda l'utilizzo e l'eventuale efficacia dell'ITS in altre patologie.

Negli ultimi 15 anni sono stati sviluppati studi per verificare l'efficacia dell'ITS nella **dermatite atopica** (DA), soprattutto in soggetti sensibilizzati agli acari. I lavori condotti con la SCIT, per lo più osservazionali, hanno por-

tato a conclusioni controverse (22). Una recentissima segnalazione di efficacia della SLIT per acari nella dermatite atopica lieve-moderata necessita di conferme, ma induce a sperare in una possibile risoluzione eziologica di tale patologia (23).

L'ipotesi che si possa indurre uno stato di tolleranza nei confronti degli alimenti ha portato a studiare l'efficacia dell'ITS anche nelle **allergie alimentari**. Le prime indicazioni appaiono incoraggianti, soprattutto nel caso di latte vaccino, uovo e frutta secca, ma il ruolo dell'ITS in tale patologia rappresenta una delle possibili opzioni per il futuro (24). Infine, un impiego dell'ITS è stato proposto anche in ambito pediatrico nell'**allergia al lattice**, per cercare di ovviare alle non infrequenti reazioni di tipo anafilattico soprattutto in corso di interventi chirurgici (25).

ITS e farmaci

Con la comparsa delle vie locali, la superiorità o l'equivalenza delle due principali vie di somministrazione (SCIT e SLIT) è stata ampiamente dibattuta. La contrapposizione riveste per ora solo un aspetto speculativo: confronti in ambito pediatrico non sono ancora disponibili, mentre sporadiche valutazioni nell'adulto sembrano dare risultati lievemente superiori per la SCIT, bilanciati dalla maggior sicurezza della SLIT (14). Un concetto fondamentale che va ben chiarito, soprattutto ai genitori dei piccoli pazienti, è che l'ITS non sostituisce la terapia medica, ma si associa a essa avendo come finalità la riduzione dell'uso dei farmaci: soprattutto nel primo anno di ITS e nelle forme stagionali è quindi necessario proteggere il piccolo paziente con terapie preventive ed eventualmente sintomatiche. Pertanto, considerare l'ITS in contrapposizione ai farmaci è un puro artificio concettuale, anche se alcune valutazioni di confronto sono state presentate negli ultimi anni. Tuttavia, è vero che al termine della somministrazione di un ciclo di ITS il bam-

BIBLIOGRAFIA

- 19 Wilson D.R., Torres Lima M., Durham S.R. Sublingual immunotherapy for allergic rhinitis: systematic review and meta-analysis. *Allergy* 2005;60:4-12.
- 20 Keskin O., Tuncer A., Adalioğlu G., et al. The effects of grass pollen allergoid immunotherapy on clinical and immunological parameters in children with allergic rhinitis. *Pediatr Allergy Immunol* 2006;17:396-407.
- 21 Caffarelli C., Sensi L.G., Marcucci F., et al. Preseasonal local allergoid immunotherapy to grass pollen in children: a double-blind, placebo-controlled, randomised-trial. *Allergy* 2000;55:1142-7.
- 22 Bussmann C., Bockenhoff A., Henke H., et al. Does allergen-specific immunotherapy represent a therapeutic option for patients with atopic dermatitis? *J Allergy Clin Immunol* 2006;118:1292-8.
- 23 Pajno G., Vita D., Caminiti L., et al. Sublingual immunotherapy in mite-sensitized children with atopic dermatitis: A randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Allergy Clin Immunol* 2007;120:164-70.
- 24 Enrique E., Cistero-Bahima A. Specific immunotherapy for food allergy: basic principles and clinical aspects. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2006;6:466-9.
- 25 Bernardini R., Campodonico P., Burastero S., et al. Sublingual immunotherapy with a latex extract in paediatric patients: a double-blind, placebo-controlled study. *Curr Med Res Opin* 2006;22:1515-22.

BIBLIOGRAFIA

- 26 Jacobsen L, Niggemann B, Dreborg S, et al. Specific immunotherapy has long-term preventive effect of seasonal and perennial asthma: 10-year follow-up on the PAT study. *Allergy* 2007;62:943-8.
- 27 Berto P, Bassi M, Incorvaia C, et al. Cost effectiveness of sublingual immunotherapy in children with allergic rhinitis and asthma. *Allerg Immunol* 2005;37:303-8.
- 28 Pajno GB, Barberio G, De Luca F, et al. Prevention of new sensitizations in asthmatic children monosensitized to house dust mite by specific immunotherapy. A six-year follow-up study. *Clin Exp Allergy* 2001;31:1392-7.

OBIETTIVO

Mettere a confronto le diverse forme di ITS in termini di sicurezza e descriverne i possibili effetti avversi

Tabella VI Possibili reazioni avverse all'ITS (12)

■ Effetti collaterali locali

SCIT: eritema, gonfiore e prurito in sede dell'iniezione, noduli sottocutanei

SLIT: prurito orale, edema delle labbra o della lingua, nausea, dolori addominali, diarrea

■ Effetti collaterali sistemici (SCIT)

- 0 non sintomi o sintomi non specifici (cefalea, artralgie, malessere)
- 1 lievi: orticaria localizzata, rinite o asma lieve
- 2 moderati: lenta insorgenza (oltre 15 min) di orticaria generalizzata e/o asma moderato
- 3 severi: insorgenza rapida (entro 15 min) di orticaria generalizzata, angioedema o asma severo
- 4 shock anafilattico: prurito, eritema, orticaria generalizzata, angioedema, asma, ipotensione

non avrà nettamente ridotto la necessità di terapie farmacologiche, fino al limite alla loro sospensione definitiva. È onesto anche indicare, al momento della prescrizione, questa opportunità alla famiglia.

Durata dell'efficacia

Un quesito ancora aperto è per quanto tempo l'ITS estende il proprio effetto. La letteratura negli ultimi anni fornisce indicazioni su una persistenza dell'efficacia, sia per la SCIT sia per la SLIT, a lungo termine, anche fino a 10 anni, ma ulteriori acquisizioni rafforzerebbero le nostre certezze (15,26). Ovviamente, questo rimane uno dei punti chiave da chiarire per determinare la reale efficacia dell'ITS; nel frattempo, il discorso che in scienza e coscienza si può fare ai genitori quando si prescrive una ITS è spiegare loro che affrontare la malattia allergica con i farmaci è un provvedimento tattico necessario e affrontarla con l'ITS è un provvedimento strategico. I singoli episodi della manifestazione allergica sono battaglie che non possono fare a meno di un intervento farmacologico, ma la guerra al fattore eziologico della malattia si può vincere solo con un piano a largo respiro, basato sull'ITS. Questo approccio è confortato anche dagli studi di farmacoeconomia, che indicano come in pediatria l'ITS ottenga un'importante riduzione dell'utilizzo delle terapie farmacologiche e del numero di visite mediche (27).

Efficacia preventiva

Ormai da 10 anni successivi studi hanno indicato che l'ITS precoce per acari può prevenire l'insorgenza di nuove sensibilizzazioni (28). Molta attenzione è stata posta anche sulla possibilità di prevenire l'evoluzione a cascata della malattia allergica dalla rinite all'asma, e sia la SCIT che la SLIT sembrano possedere questa capacità in bambini con rinocongiuntivite da allergeni stagionali (15,26).

■ SICUREZZA

Il posizionamento dell'ITS nell'iter terapeutico della malattia allergica dipende da una serie di considerazioni di opportunità oltre che di efficacia. Fin dagli albori dell'immunoterapia le reazioni avverse hanno rappresentato il principale problema che ha condotto, nel corso degli anni, alla ricerca di forme alternative, atte a ridurre gli effetti indesiderati. Le reazioni si distinguono in locali e sistemiche (tabella VI).

SCIT

L'esatta incidenza delle reazioni avverse per la SCIT varia considerevolmente, dipendendo dal tipo di preparazione, dalla selezione dei pazienti, dallo schema terapeutico, dall'uso o meno di premedicazione. È frequente riscontrare la comparsa di reazioni locali, che non sono di per

sé predittive dell'insorgenza di reazioni sistemiche ma che, come si è detto, possono consigliare una modificazione dello schema terapeutico in atto.

La frequenza delle reazioni sistemiche da SCIT in età pediatrica varia da 0,08% a 0,2% per somministrazione: per la maggior parte sono segnalate reazioni lievi e sono più frequenti nei bambini allergici ad acari, in terapia di mantenimento, entro i primi 30 minuti (29,30). I più importanti fattori di rischio per reazioni sistemiche sono stati codificati (tabella VII), come anche quelli per reazioni fatali (tabella VIII) (31). Per quanto riguarda questa via di somministrazione rimane totalmente inesplorata la reale possibilità di maggiori effetti collaterali sistemici nei bambini sotto i 5 anni. Recenti linee guida hanno proposto comportamenti atti a ridurre il rischio di anafilassi ed eventi fatali. È importante un'adeguata preparazione dei soggetti preposti alla somministrazione dell'ITS e un rapido riconoscimento e corretto trattamento delle reazioni sistemiche, avendo a disposizione adeguati presidi di primo soccorso (tabella IX e X) (14). Grande attenzione, infatti, va prestata a tutte le reazioni avverse, anche le più lievi, in quanto possono essere prodromo di una rapida evoluzione verso le forme più gravi.

SLIT

È ormai chiaramente documentato come la SLIT sia una terapia di facile utilizzo e sicura, senza segnalazioni di reazioni gravi a rischio di vita, né fatali (32), anche in bambini sotto i 5 anni (33,34).

Le reazioni sono per lo più lievi e locali, con una frequenza compresa fra 0,08 e 0,15 ogni 1.000 dosi, e non sembrano essere dipendenti dalla dose impiegata, permettendo l'assunzione della terapia a domicilio, con notevoli vantaggi per il paziente e la famiglia.

Tabella VII Fattori di rischio per reazioni sistemiche (31)

- Asma non controllato
- Uso di trattamenti potenti, anche se standardizzati
- Schemi di immunoterapia rush
- Tecnica di iniezione scorretta
- Periodo di osservazione troppo breve
- Errore di dosaggio

Tabella VIII Fattori di rischio per reazioni fatali (31)

- Asma steroide-dipendente
- Asma con recente necessità di prestazioni d'emergenza
- Asma con compromissione del sistema cardiovascolare, specie se con uso di beta-bloccanti
- Asma con riduzione del FEV1
- Asma durante la stagione di esposizione ai pollini per pazienti pollinosici
- Uso di vaccini acquosi
- Rapido incremento di dosaggio
- Passaggio da una confezione all'altra
- Errore di dosaggio
- Mancanza o utilizzo intempestivo di attrezzature di rianimazione

Tabella IX Presidi di primo soccorso necessari per la somministrazione di SCIT (14)

- Stetoscopio e sfigmomanometro
- Siringhe, aghi ipodermici e aghi n°14
- Epinefrina acquosa 1/1.000
- Attrezzatura per ossigenoterapia
- Attrezzatura per fleboclisi
- Antistaminici endovena
- Corticosteroidi endovena
- Cardiotonici

SVILUPPI FUTURI

L'obiettivo primario è quello di ottenere prodotti sempre più sofisticati e standardizzati che possano avere un maggiore potere immunogeno con sempre minori effetti colla-

BIBLIOGRAFIA

- 29 Businco L, Zannino L, Cantani A, et al. Systemic reactions to specific immunotherapy in children with respiratory allergy: a prospective study. *Pediatr Allergy Immunol* 1995;6:44-7.
- 30 Akcakaya N, Hassanzadeh A, Camcioglu Y, et al. Local and systemic reactions during immunotherapy with adsorbed extracts of house dust mite in children. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2000;85:317-21.
- 31 Executive Committee AAAI. Position Statement. Guidelines to minimize the risk from systemic reactions caused by immunotherapy with allergenic extracts. *J Allergy Clin Immunol* 1994;93:811-2.
- 32 Andre C, Vatrinet C, Galvain S, et al. Safety of sublingual-swallow immunotherapy in children and adults. *Int Arch Allergy Immunol* 2000;121:229-34.
- 33 Flocchi A, Pajno G, La Grutta S, et al. Safety of sublingual-swallow immunotherapy in children aged 3 to 7 years. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2005;95:254-8.
- 34 Agostinis F, Tellarini L, Canonica GW, et al. Safety of sublingual immunotherapy with a monomeric allergoid in very young children. *Allergy* 2005;60:133.

OBIETTIVO

Illustrare gli orientamenti più promettenti nell'evoluzione futura delle ITS

Tabella X Terapia delle reazioni avverse all'ITS (8)**■ In presenza di reazioni locali, prurito, orticaria lieve, angioedema, rinite:**

- antistaminico per os o parenterale (clorfenamina 0,2-0,3 mg/kg im o ev in infusione lenta)
- corticosteroide per os (prednisone 1-2 mg/kg) o parenterale (metilprednisolone 2mg/kg im o ev)
- osservazione per almeno 60 min.

■ In presenza di asma aggiungere:

- beta2 agonisti per via inalatoria
- ossigenoterapia
- considerare eventualità di ospedalizzazione

■ In presenza di reazioni sistemiche severe ed anafilassi:

- adrenalina im (1 mg/ml-0,01 mg/kg) ripetibile dopo 30 min
- ossigenoterapia
- clorfenamina parenterale (0,2-0,3 mg/kg im o ev)
- corticosteroide parenterale (metilprednisolone: 2mg/kg o idrocortisone 10-15 mg/kg im o ev)
- infusione idroelettrolitica
- ospedalizzazione
- in casi eccezionali intubazione tracheale, rianimazione cardiologia, tracheotomia

BIBLIOGRAFIA

35 Van Ree R; CREATE Partnership. The CREATE project: EU support for the improvement of allergen standardization in Europe. *Allergy* 2004;59:571-4.

36 Alvarez-Cuesta E, Berges-Gimeno P, Mancebo EG, et al. Sublingual immunotherapy with a standardized cat dander extract: evaluation of efficacy in a double blind placebo controlled study. *Allergy* 2007;62:810-7.

OBIETTIVO

Illustrare i punti critici che dovranno essere affrontati nei futuri sviluppi dell'ITS

terali. La conoscenza tuttora imprecisa della struttura degli allergeni, la variabilità delle fonti allergeniche naturali e le difficoltà di preparazione di allergeni standardizzati sono in parte responsabili del fatto che la composizione degli estratti sia ancora definita in proprio dalle singole case produttrici. Sono in corso di studio diverse modalità di selezione degli allergeni:

Gli **antigeni ricombinanti** e i **peptidi sintetici**, ottenibili grazie a tecniche di biologia molecolare (DNA ricombinante) che permettono la riproduzione di allergeni naturali e peptidi sintetici, consentono una migliore purificazione e standardizzazione degli allergeni, cui conseguono sicurezza e tolleranza specifica maggiori. Uno studio e su allergeni ricombinanti come campione per la standardizzazione di prodotti allergenici è in corso in Europa (35).

L'**associazione allergeni-sequenze immunostimolanti** deriva dalla recente osservazione che il DNA batterico può avere un'azione immunomodulante, favorendo la differenziazione prevalente delle cellule T verso un fenotipo funzionale Th1 con aumentata produzione di IL10. Questa proprietà è dovuta a sequenze oligonucleotidiche contenenti "motivi CpG" (dinucleotidi CG

con legame fosforico). In via sperimentale, sono stati utilizzati allergeni (ambrosia) associati a tali sequenze.

Le anti IgE sono rappresentate da anticorpi monoclonali (IgG1) che inibendo le IgE riducono l'emissione di leucotrieni dai leucociti. Ne è stata proposta l'associazione con la ITS, con segnalazioni di effetto migliorativo nella rinite da graminacee e betulla. Le anti IgE, inoltre, sembrano avere effetto protettivo nella *rush*-terapia, nelle forme che necessitano di rapida induzione e nei pazienti ad alto rischio (15).

■ QUESTIONI APERTE

Negli ultimi anni il ruolo dell'ITS è andato sempre più definendosi con lo sviluppo di numerosi studi in casistiche pediatriche, ma non in tutte le linee guida per il trattamento dell'asma e della rinite allergica essa è collocata nella medesima posizione di importanza. Infatti, per restare nell'ambito dei documenti dell'OMS, negli aggiornamenti del 2006 le linee guida GINA esprimono un parere sostanzialmente attendista, mentre le linee guida ARIA indicano l'ITS quale valido trattamento dell'asma e della rinite con evi-

Tabella XI L'ITS nel SSN italiano

REGIONE	RIMBORSABILITÀ
■ Lombardia	diretta totale
■ Piemonte	diretta parziale 50%
■ Liguria, Sicilia	indiretta totale
■ Puglia	indiretta parziale o totale (in base al reddito)
■ Restanti regioni	a carico del paziente

denza IA oppure IB, sia per la via sottocutanea sia per quella sublinguale. Tale apparente contraddizione potrebbe essere appianata nei prossimi anni, qualora venisse confermata l'ipotesi di un ruolo fondamentale dell'ITS nella prevenzione della malattia allergica IgE mediata.

Rimangono sospesi alcuni aspetti critici, soprattutto per quanto riguarda la SLIT.

In particolare:

- è fondamentale giungere a una standardizzazione comune degli allergeni e degli estratti per poter finalmente portare l'ITS alla dignità di farmacoterapia;
- sono indispensabili ulteriori studi sui meccanismi d'azione dell'ITS in generale e della SLIT in particolare;
- si attendono più confronti di efficacia tra SCIT e SLIT, per poter dire per ciascun bambino quando scegliere cosa (nell'attesa, vista l'evidenza di efficacia della SLIT per molti allergeni e la sua innocuità sostanziale, la nostra scelta è di prescrivere SLIT in tutti i casi in cui non si verifichino condizioni particolari; per esempio, preferiremo una SCIT con allergeide nel paziente che presenta problemi di *compliance*, come l'adolescente, il quale in questo modo ottiene un risultato sicuro con poche dosi);
- si attendono conferme più numerose rispetto all'effetto preventivo e agli effetti a lungo termine della SLIT;
- occorre una definizione dell'aspetto certamente spinoso delle difformità del regime di rimborso sul territorio italiano, dovute al fatto che, nell'attesa del recepimento a li-

vello nazionale delle indicazioni europee che hanno assimilato l'ITS a farmaco con registrazione ministeriale, solo alcune regioni hanno stabilito di riconoscerla come farmaco essenziale e offrono al paziente forme di rimborso parziale o totale (**tabella XI**). Il che, oltretutto, crea una serie di problemi pratici e di sperequazioni che non facilitano il compito del pediatra prescrittore.

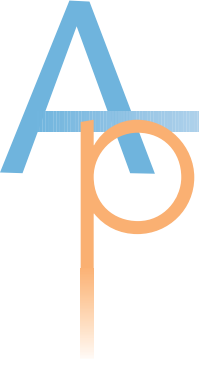
In definitiva, gli studi dei prossimi anni dovrebbero consentire di chiarire se e come integrare l'ITS con la terapia farmacologica allo scopo di ottenere una remissione permanente dei sintomi. Ma negli ultimi 10 anni il panorama si è fortemente evoluto, così che oggi sono più le cose che si conoscono e di cui si è certi di quelle che ancora vanno approfondite e chiarite. Qualche esempio? Oggi si è sicuri dell'efficacia della SLIT per tutti i principali allergeni, inclusi alcuni per i quali non è invece nota l'efficacia della SCIT, come quelli del gatto (**36**). Oggi si sa che è tollerata al di sotto dei 5 anni. E, infine, da quando si sono scoperti i T-reg si conosce molto di più sul suo meccanismo d'azione.

Web bibliografia

- American Academy of Allergy Asthma and Immunology
www.aaaai.org
- American College of Allergy, Asthma & Immunology
www.acadai.org
- Asma e allergia.it
www.asmaeallergia.it
- Associazione per la Ricerca sull'Allergia e l'Asma Infantili
www.allegriallergia.org
- Progetto ARIA Italia
www.progetto-aria.it
- Progetto Mondiale Asma - Linee guida GINA
www.ginasma.it
- Società Italiana di Allergologia e Immunologia Pediatrica
www.siaip.it
- Società Italiana per le Malattie Respiratorie Infantili
www.simri.it

ABBREVIAZIONI

- APC:** cellule presentanti l'antigene
- ARIA:** Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma
- AU:** Allergy Units (esprese anche come UA)
- BALT:** sistema immunitario delle mucose del sistema respiratorio
- BU:** unità biologiche,
- CD:** Cluster of Differentiation, gruppi di differenziazione
- DA:** dermatite atopica
- GALT:** sistema immunitario delle mucose gastrointestinali
- GINA:** Global Initiative for Asthma
- HEP:** Histamine-Equivalent Prick
- IFN:** interferone
- IHR:** In-House areference
- IL:** interleuchina
- IR:** indice di reattività (espresso per mL)
- IT:** immunoterapia
- ITS:** immunoterapia allergene-specifica
- LBIT:** immunoterapia locale bronchiale
- LNIT:** immunoterapia locale nasale
- MALT:** sistema immune delle mucose, in particolare
- MHC:** maggior complesso di istocompatibilità
- OIT:** immunoterapia orale
- PNU:** Protein Nitrogen Unit
- SCIT:** immunoterapia sottocutanea
- SLIT:** immunoterapia sublinguale
- SQ-SU:** Standardized Quality-Unità Standard,
- TcR:** recettori specifici
- Th:** T helper
- TNF:** Tumor Necrosis Factor o fattore di necrosi tumorale
- Treg:** T-regolatrici



Test di autovalutazione

Il test consente di verificare l'apprendimento dei nuclei di aggiornamento presentati nel Dossier: è preparato in modo da valutare in prima persona una metodologia di formazione per obiettivi piuttosto che specifiche nozioni di carattere mnemonico.

ATTENZIONE: OGNI QUESITO PUÒ AVERE UNA SOLA RISPOSTA CORRETTA

Alessandro Fiocchi, Sergio Arrigoni, Giorgio Bonvini, Fabio Agostinis, Daniele G. Ghigloni

Pediatria Ospedale Macedonio Melloni di Milano, Azienda Ospedaliera Fatebenefratelli di Milano

1

L'immunoterapia specifica è:

- ☐ a un sistema di terapia delle malattie allergiche IgE mediate e non, che consiste nel somministrare in quantità ridotte ma crescenti l'allergene che provoca nel paziente le manifestazioni cliniche allergiche, allo scopo di ottenere una tolleranza immunologica verso di esso
- ☐ b un sistema di terapia delle malattie allergiche IgE mediate, che consiste nel somministrare in quantità ridotte ma crescenti l'allergene che provoca nel paziente le manifestazioni cliniche allergiche, allo scopo di ottenere una tolleranza immunologica verso di esso
- ☐ c un sistema di terapia delle malattie allergiche IgE mediate, che consiste nel somministrare in quantità ridotte ma crescenti una miscela di allergeni, con lo scopo di ridurre la sintomatologia verso i principali allergeni presunti

2

Il meccanismo d'azione dell'ITS a oggi ritenuto corretto è:

- ☐ a l'attivazione delle cellule Treg e lo spostamento della reazione immunitaria verso l'attività Th1, con riduzione di quella Th2
- ☐ b l'attivazione delle cellule Treg e lo spostamento della reazione immunitaria verso l'attività Th2, con riduzione di quella Th1
- ☐ c l'inibizione delle cellule Treg e lo spostamento della reazione immunitaria verso l'attività Th1, con riduzione di quella Th2

3

L'aspetto dell'assunzione fondamentale per l'efficacia della SLIT è:

- ☐ a il contatto dell'allergene con la mucosa orale per un tempo sufficientemente lungo
- ☐ b l'assunzione mattutina
- ☐ c la stagione di inizio della somministrazione

4

Tra le seguenti modificazioni immunologiche non attiene all'ITS:

- ☐ a la riduzione di concentrazione tissutale di mastociti
- ☐ b la secrezione diminuita di IL-10 e di TGF- β dai linfociti T

- ☐ c l'aumento iniziale e la diminuzione tardiva di IgE specifiche nel siero da parte dei linfociti

5

Per allergoide si intende:

- ☐ a un preparato allergenico terapeutico modificato chimicamente con molecole che si legano alla molecola allergenica o che modificano un gruppo funzionale con un altro
- ☐ b un preparato allergenico terapeutico modificato fisicamente con sostanza scarsamente solubile, che ha la funzione di rilasciare gradualmente l'allergene;
- ☐ c un preparato allergenico terapeutico nativo

6

Tra i seguenti criteri di eleggibilità per l'ITS non rientra:

- ☐ a l'evidenza di rapporto causa-effetto fra sensibilizzazione e sintomi
- ☐ b la disponibilità di un estratto standardizzato
- ☐ c l'asma allergico grave persistente non controllato farmacologicamente

7

Le modalità di somministrazione dell'ITS oggi più praticate sono:

- ☐ a sottocutanea (SCIT), sublinguale (SLIT), nasale (LNIT), orale (OIT)
- ☐ b sottocutanea (SCIT), sublinguale (SLIT)
- ☐ c sottocutanea (SCIT), sublinguale (SLIT), bronchiale (LBIT)

8

Tra i seguenti provvedimenti precauzionali per la somministrazione della SCIT non è corretto:

- ☐ a all'inizio di un nuovo flacone nel corso del mantenimento ridurre il dosaggio del 50% alla prima somministrazione e poi gradualmente aumentare di nuovo la dose
- ☐ b in caso di interruzione di 2-4 settimane nella fase di trattamento a dosi crescenti procedere poi con una dose uguale all'ultima praticata
- ☐ c in caso di reazioni locali molto estese o di durata superiore a 24 ore ripetere la stessa dose dell'estratto allergenico alla successiva somministrazione.

9

Per *swallow*-SLIT e *spit*-SLIT si intendono:

- ☐ a due modi di diversi di chiamare l'ITS sublinguale, senza differenze sostanziali
- ☐ b due modalità di somministrazione della ITS, che si differenziano per il fatto che il prodotto, dopo essere stato trattenuto per 2 minuti sotto la lingua, viene poi deglutito nella *swallow*-SLIT e invece sputato nella *spit*-SLIT
- ☐ c due modalità di somministrazione della ITS, che si differenziano per il fatto che il prodotto, dopo essere stato trattenuto per 2 minuti sotto la lingua, viene poi sputato con la saliva nella *swallow*-SLIT, mentre nella *spit*-SLIT viene assunto dopo avere sputato la saliva, quindi trattenuto a livello sublinguale per 2 minuti e poi deglutito

10

I vantaggi dell'ITS sublinguale rispetto all'ITS sottocutanea sono:

- ☐ a l'assenza di effetti collaterali locali e sistemici, assunzione facile (autosomministrazione) e non dolorosa
- ☐ b la durata inferiore del ciclo di somministrazione (massimo due anni), assunzione facile (autosomministrazione) e non dolorosa;
- ☐ c l'assenza di effetti collaterali sistemici rilevanti (shock anafilattico, gravi crisi respiratorie), assunzione facile (autosomministrazione) e non dolorosa.

11

I pazienti in cura con l'ITS in Italia sono:

- ☐ a meno di 50.000
- ☐ b tra 100.000 e 150.000
- ☐ c oltre 500.000

12

La compliance nella terapia è maggiore:

- ☐ a nella SCIT
- ☐ b nella SLIT
- ☐ c nella LNIT

13

L'ITS in Italia è rimborsata:

- ☐ a in tutte le regioni
- ☐ b in alcune regioni
- ☐ c in nessuna regione

14

Le reazioni sistemiche da SCIT sono più frequenti:

- ☐ a entro i primi 30 minuti

- ☐ b entro le prime 2 ore
- ☐ c dopo 6 ore

15

Dei seguenti non è fattore di rischio per reazioni sistemiche:

- ☐ a l'asma non controllato
- ☐ b un errore di dosaggio
- ☐ c la reazione locale

16

Le reazioni locali non necessitano di terapia con:

- ☐ a antistaminico
- ☐ b antistaminico+corticosteroide
- ☐ c adrenalina

17

L'efficacia curativa dell'ITS si basa principalmente sul monitoraggio di:

- ☐ a parametri clinici
- ☐ b parametri funzionali
- ☐ c parametri immunologici

18

La maggiore efficacia della SCIT è documentata in:

- ☐ a asma moderato persistente da muffe
- ☐ b asma lieve persistente da graminacee
- ☐ c asma lieve persistente da acari

19

Dopo un anno di ITS per allergia stagionale:

- ☐ a si possono interrompere i farmaci preventivi
- ☐ b è preferibile continuare ad associare i farmaci preventivi
- ☐ c si può interrompere l'immunoterapia

20

Le anti IgE, associate a ITS, sembrano determinare:

- ☐ a protezione nella *rush*-terapia
- ☐ b riduzione di ulteriori sensibilizzazioni
- ☐ c riduzione dello sviluppo di asma nei rinitici

**Risposte al test di autovalutazione
di Ap N.7 settembre 2007**

1c, 2a, 3e, 4b, 5a, 6a, 7b, 8d, 9a, 10a, 11d, 12d,
13e, 14a, 15c, 16c, 17c, 18c, 19d, 20b