

Organo Ufficiale della Società Italiana di Allergologia ed Immunologia Pediatrica

Direttore Editoriale e Scientifico

Alberto E.Tozzi

Comitato di Redazione

Giuseppe Baviera, Clementina Canessa, Bianca Lattanzi, Marina Macchiaiolo, Umberto Pelosi, Neri Pucci

Direttore Responsabile

Patrizia Alma Pacini

Segreteria Scientifica

Manuela Moncada

Editore

Pacini Editore S.p.A. - Via Gherardesca - 56121 Pisa

Copyright by

Società Italiana di Allergologia ed Immunologia Pediatrica



CONSIGLIO DIRETTIVO SIAIP

Presidente

Luciana Indinnimeo

Past President

Francesco Paravati

Vice Presidente

Michele Miraglia del Giudice

Tesoriere

Iride Dello Iacono

Consiglieri

Fabio Cardinale, Stefano Miceli Sopo, Giuseppe Pingitore, Daniele Radzik

Segretario

Salvatore Barberi

Revisori dei conti

Rachele Antignani, Gian Luigi Marseglia





EDITORIALE

NEWS



ASMA

La funzionalità polmonare in età prescolare

C. Calogero, V. Luzzi, G. Fenu, E. Lombardi



ALLERGIE

Caratteristiche dei test di provocazione orale per alimenti in Italia. Studio retrospettivo multicentrico

A cura della Commissione Allergie Alimentari, Anafilassi e Dermatite Atopica (2009) della SIAIP M. Calvani, I. Berti, M. Bergamini, L. Calzone, I. Dello Iacono, E. Galli, A. Martelli, S. Tripodi



A cura della Commissione Rinocongiuntivite (2009) della SIAIP G. Pingitore, G. Simeone, S. Arrigoni, A. Maria Zicari, N. Pucci, G.L. Marseglia, G. Di Lorenzo



IMMUNOLOGIA

Terapia sostitutiva con immunoglobuline per via sottocutanea nei pazienti con deficit anticorpale primitivo: basi teoriche ed esperienza del nostro centro C. Canessa, F. Lippi, F. Ghiori, S. Ricci, V. Perone, E. Laudani, C. Azzari



VACCINI

Le vaccinazioni nel viaggiatore internazionale in età pediatrica: considerazioni metodologiche

A cura della Commissione Vaccini della SIAIP M.L. Ciofi degli Atti, C. Azzari, G. Bartolozzi, S. Esposito, G.M. Fara, F. Giovannetti, M. Lo Giudice



Autori stranieri o argomenti internazionali



(firit) Relazione medico-famiglie o punto di vista delle famiglie



Autore/i di età inferiore a 40 anni



Revisione sistematica



Materiale iconografico



Critical Appraised Topic



Contributo originale



Caso clinico

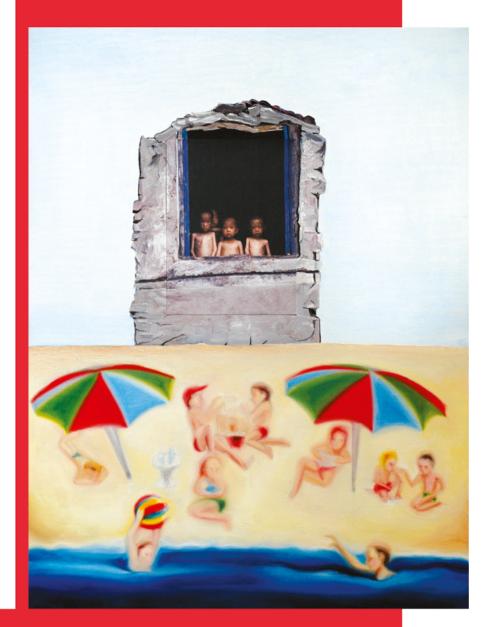


Commissione SIAIP

STRUMENTI Asmaphone e dintorni M. Macchiaiolo

INFOGRAPHICS

0 $\overline{\mathsf{o}}$ ď



l bambini ci guardano



20 - 23 Ottobre 2010 Roma Centro Congressi Ergife Palace Hotel

La Società Italiana di Pediatria celebra il 120° compleanno dal Primo Congresso Pediatrico Italiano con un Meeting innovativo: scelta del percorso formativo, partecipazione attiva del Pediatra e delle famiglie, confronto di idee, di esperienze e con le realtà internazionali, il futuro della Pediatria e la bioinformatica.

Preregistrati ai corsi e alle sessioni di tuo interesse all'indirizzo http://www.ideacpa.com/sip2010

PRESIDENTE ONORARIO

Manuel A. Castello

PRESIDENTE DEL CONGRESSO

Alberto G. Ugazio

COMITATO SCIENTIFICO Consiglio Direttivo SIP

Rino Agostiniani, Luca Bernardo, Luigi Cataldi, Paolo Colleselli, Antonio Correra, Giovanni Corsello, Francesco De Luca, Pasquale Di Pietro, Marcello Lanari, Riccardo Longhi, Domenico Minasi, Alberto F. Podestà, Maria Grazia Sapia, Alberto G. Ugazio

SEGRETERIA SCIENTIFICA

Alberto E. Tozzi (Coordinatore), Giovanni Cavagni, Immacolata Dall'Oglio, Mario De Curtis, Maria Pia Graziani, Marina Macchiaiolo, Laura Reali, Alfred Tenore, Leonello Venturelli, Alberto Villani

SEGRETERIA ORGANIZZATIVA



iDea congress
Via della Farnesina, 224
00135 Roma
Tel 06 36381573 - Fax 06 36307682
E-mail: info@ideacpa.com
www.ideacpa.com - www.ideacpa.com/sip2010

Il Congresso ha seguito le procedure per ottenere l'attribuzione, presso il Ministero della Salute, dei Crediti Formativi di "Educazione Continua in Medicina" (E.C.M.) per la professione di Medico Chirurgo, Infermiere e Infermiere Pediatrico

03/2010 • 1

Negare l'evidenza

Non c'è ormai un singolo congresso medico programmato nei prossimi mesi nel quale non si parli delle lezioni che abbiamo imparato dalla scorsa stagione pandemica. Si è fatta strada tra molti addetti ai lavori e non, l'idea che dietro la gigantesca operazione di contenimento della pandemia associata ad infezione da virus A(H1N1) vi fosse una cospirazione internazionale orchestrata dalle aziende produttrici di vaccini per ricavarne profitto. Ma al di là delle decisioni politiche, la reazione emotiva nei confronti di queste posizioni dissonanti è quasi di simpatia. I professionisti del settore si sono intanto resi conto che le strategie di comunicazione utilizzate non erano appropriate e che il settore della comunicazione per la salute è cruciale quanto l'efficacia di farmaci e vaccini. Ma la reazione di molti agguerriti denigratori della vaccinazione per la pandemia si basa solo sul sentito dire e sul sospetto, piuttosto che su fatti oggettivi. È un atteggiamento comune ad altre situazioni.

Questo è l'argomento di un servizio pubblicato su New Scientist nel quale diversi giornalisti analizzano le reazioni del pubblico alle notizie sulle vaccinazioni, alla notizia che il riscaldamento globale è probabilmente un'invenzione, che il fumo non fa male, che alcuni farmaci sono migliori di altri nonostante le evidenze. Ebbene, negare l'evidenza è un comportamento comune nell'uomo, è una scorciatoia mentale. I negazionisti sono animati da uno spirito rivolto alla responsabilità e diretto alla risoluzione di un conflitto tra ideale e reale. Non per niente l'argomento è materia da epidemiologi, alcuni dei quali hanno studiato le strategie che vengono utilizzate per raggiungere gli obiettivi di contrasto verso verità che sembrano acquisite. Suggerire l'esistenza di una cospirazione, utilizzare pseudo esperti per sostenere la propria posizione, strombazzare a destra e a manca qualsiasi risultato a favore della propria ipotesi e trascurare sistematicamente il resto, giudicare lo standard delle evidenze disponibili insufficiente, ed altro ancora, sono comportamenti che incontriamo talvolta tra i colleghi oppure tra i genitori. Purtroppo questi comportamenti, comuni anche alla politica, possono avere conseguenze disastrose. Vaccinazioni non effettuate, linee guida non seguite, farmaci non somministrati, diagnosi non effettuate, ed altro ancora per parlare solo di argomenti medici. Come ci comportiamo con quelli che difendono questo comportamento? Talvolta in modo paternalistico. A volte li deridiamo. Oppure lanciamo grandi iniziative formative e informative che purtroppo non hanno quasi mai il successo sperato.

Come ribattere all'idea di Duesberg che l'AIDS non è provocato dall'infezione da HIV o a quella di Wakefield che suggeriva l'associazione tra vaccino MPR e autismo? L'unica soluzione possibile è la discussione aperta. Se noi siamo intransigenti verso chi percepisce in buona fede una realtà scientifica distorta sarà impossibile innescare il meccanismo della comunicazione virtuosa e le posizioni opposte finiranno per guardarsi da dietro le barricate.

Allora forse con chi obietta sull'efficacia di alcune vaccinazioni, con chi ritiene che le proprie abitudini nella gestione dei pazienti sortiscano effetti uguali o migliori di quelli suggeriti dalle linee guida, con chi ritiene che dietro ad alcune decisioni riguardo la salute collettiva ci sia una cospirazione, dovremmo condividere delle regole. Dovremmo confrontarci secondo un codice. Ed attualmente il miglior corredo di regole che abbiamo a diposizione è la revisione critica delle prove sperimentali. Per questo sarebbe necessario, almeno nella formazione del medico, che venisse sviluppata una capacità autonoma forte per questa competenza. Sarebbe anche necessario esercitarsi nella discussione sui problemi complessi per i quali esistono delle incertezze. E sul fatto che queste ultime vanno talvolta accettate. In fondo alcuni comportamenti irrazionali possono anche non comportare grandi rischi (eppure un surplus vitaminico può accelerare la progressione dei tumori), ma sottrarsi ad alcune terapie precoci o alle vaccinazioni può costare caro. Ne sa qualcosa Michael Specter che ci ha scritto un libro "Negazionismo: come il pensiero irrazionale nasconde il progresso scientifico, danneggia il pianeta, e minaccia le nostre vite".

Alberto E. Tozzi redazioneriap@gmail.com

a cura di Manuela Moncada

Circulation

Il ruolo dell'immunologia nell'aterosclerosi

Questo lavoro non riguarda solo l'immunologia in senso stretto ma è particolare perché mette in relazione due ambiti di studio apparentemente distanti.

È stata infatti osservata la dilatazione dell'endotelio arterioso nei pazienti con difetto genetico della produzione di radicali liberi di ossigeno, i maggiori responsabili della disfunzione endoteliale alla base dell'aterosclerosi. Tali pazienti non sono altro che i soggetti affetti da Malattia Granulomatosa Cronica (CGD), in particolare quelli col difetto più comune della subunità gp9 1 phox della NADPH ossidasi. Dal punto di vista immunitario, questo difetto comporta un ridotto killing batterico da parte dei granulociti neutrofili, con conseguenti infezioni gravi soprattutto polmonari. È stato visto che in tali soggetti la ridotta attività della NADPH ossidasi comporta una maggior dilatazione arteriosa, confermando il ruolo dell'enzima nella regolazione del tono vasale. Tali pazienti sono quindi il modello umano Knock-out di un enzima che ha un ruolo fondamentale nella patogenesi dell'aterosclerosi.

Violi F, Sanguigni V, Carnevale R, et al. Hereditary Deficiency of gp91 phox is associated with enhanced arterial dilatation: results of a multicenter study. Circulation 2009;120;1616-1622.

CLINICAL & EXPERIMENTAL ALLERGY

La relazione tra infezioni e asma

È nota ormai da molto tempo in letteratura la relazione tra alcune infezioni e lo sviluppo di asma al-

lergico, solo ultimamente tuttavia stanno venendo alla luce ulteriori meccanismi che legano tra loro queste due condizioni. In questa review gli autori esaminano le pubblicazioni degli ultimi 3 anni analizzando lo spettro delle infezioni possibili, dai virus ai batteri, dai funghi ai parassiti. La loro attenzione si rivolge soprattutto al ruolo delle infezioni nell' insorgenza dell'asma e concludono che, sebbene l'asma rappresenti una malattia complessa la cui eziologia dipende da diversi fattori, sia ambientali che genetici, le infezioni sono tra i determinanti che possono essere implicati sia nella insorgenza che nel mantenimento e nelle riacutizzazioni degli episodi di asma.

Sevin CM, Peebles RS Jr. Infections and asthma: new insights into old ideas. Clin Exp All 2010;40:1142.

Pediatric Allergy and Immunology

Associazione tra ittero neonatale e asma

Alla ricerca delle motivazioni e dei fattori di rischio ambientale che hanno portato ad un così rapido incremento dell'asma negli ultimi anni, gli autori focalizzano la loro attenzione sul periodo neonatale ed in particolare su un

aspetto mai considerato prima e cioè l'associazione tra ittero neonatale e/o fototerapia e rischio di sviluppare asma. Utilizzando lo "Swedish Medical Birth Register", lo "Swedish Prescribed Drug Register" e lo "Swedish Hospital Dicharge Register" sono stati identificati tutti i bambini che avevano ricevuto prescrizioni di farmaci antiasmatici al 1/7/05 e tra questi, coloro che, nati tra il 1/1/90 e il 30/6/03, avevano avuto bisogno di fototerapia o avevano avuto ittero neonatale. I dati analizzati hanno dimostrato che la fototerapia e/o l'ittero sono fattori di rischio per lo sviluppo di asma prima dei 12 anni di età anche se ulteriori studi sono necessari per comprendere i meccanismi che si celano dietro questa associazione.

Aspberg S, Dahlquist G, Kahan T. Confirmed association between neonatal phototherapy or neonatal icterus and risk of childhood asthma. Ped All Immunol 2010;21:e733.

La funzionalità polmonare in età prescolare

Claudia Calogero, Valentina Luzzi, Grazia Fenu, Enrico Lombardi



Parole chiave: età prescolare, tecnica dell'Interruzione, tecnica delle Oscillazioni Forzate

Abstract

La misurazione della funzionalità polmonare in età prescolare rappresenta una sfida per coloro che si occupano di fisiologia in quanto, in questa particolare fascia di età, i bambini presentano scarsa collaborazione e non riescono ad eseguire le manovre forzate richieste in test di funzionalità respiratoria quali ad esempio la spirometria. Esistono tuttavia alcune tecniche che richiedono solo una collaborazione passiva ed in cui al bambino viene chiesto solo di respirare a volume corrente. Tali tecniche possono essere applicate in età prescolare e la loro modalità d'esecuzione è stata recentemente standardizzata nelle linee guida internazionali ¹. Tali tecniche sono rappresentate dalla tecnica dell'Interruzione (Rint) e dalla tecnica delle Oscillazioni Forzate (FOT). Per entrambe sono disponibili i valori normali misurati in popolazioni di bambini sani italiani nonché la misura della risposta al broncodilatatore. In età prescolare possono essere inoltre usate anche altre tecniche come la misurazione delle resistenze specifiche tramite pletismografia o la misurazione del Lung Clearing Index (LCI) tramite il Multiple Breath Wash Out (MBW) che sembra essere molto promettente.

Introduzione

La misurazione della funzionalità polmonare in età prescolare è stata per lungo tempo molto limitata in quanto, in questa particolare fascia di età, i bambini presentano scarsa collaborazione sopratutto per la difficoltà nell'eseguire manovre forzate. Anche se la spirometria o altri tipi di test vengono usati routinariamente nei bambini di età scolare, la misurazione della funzionalità polmonare nei bambini più piccoli di 6 anni di età è stata a lungo considerata molto difficile o quasi impossibile. L'uso della sedazione ha invece reso possibile la misurazione della funzionalità polmonare nei bambini tra 1 e 2 anni, tuttavia questi test richiedendo appunto la sedazione del bambino hanno lunghi tempi di esecuzione e non vengono usati di routine nella pratica clinica.

I bambini di età prescolare tra i 2 e i 5 anni di età, sono perciò rimasti per lungo tempo una sorta di sfida per chi si occupa di fisiologia in quanto sono troppo grandi per essere sedati e troppo piccoli per poter eseguire le manovre richieste dai test usati nella misurazione della funzionalità polmonare nell'adulto.

Nell'ultimo secolo sono state sviluppate diverse tecniche non invasive che senza la sedazione richiedono solo una respirazione a volume corrente; alla fine del secolo tali tecniche si sono dimostrate applicabili nei bambini di età prescolare.

Nel 2007 l'American Thoracic Society/European Respiratory Society Working Group on Infant and Young Children Pulmonary Function Testing ha pubblicato le raccomandazioni internazionali per la misurazione della funzionalità polmonare in età prescolare ¹. Lo

Sezione di Broncopneumologia, Azienda Ospedaliero-Universitaria"Anna Meyer", Firenze

c.calogero@meyer.it

scopo di tali raccomandazioni internazionali è stato proprio quello di uniformare le tecniche usate nei diversi laboratori in modo da rendere possibili confronti anche fra centri diversi.

Recentemente molti studi hanno dimostrato la possibile applicazione clinica di tali tecniche ai bambini di età prescolare. In particolare focalizzeremo la nostra attenzione su quelle tecniche che risultano essere disponibili e che possono essere usate nella pratica clinica. Tali tecniche sono rappresentate dalla tecnica dell'Interruzione (Rint) e dalla tecnica delle Oscillazioni Forzate (FOT). Per entrambe le tecniche sono infatti disponibili le equazioni di riferimento misurate in popolazioni di bambini sani italiani nonché la misura della risposta al broncodilatatore ²⁻⁴. In età prescolare possono essere usate anche la misurazione delle resistenze specifiche tramite pletismografia o la misurazione del Lung Clearing Index (LCI) tramite il Multiple Breath Wash Out (MBW), tecnica potenzialmente molto promettente.

La tecnica dell'Interruzione

La misurazione delle resistenze respiratorie tramite la tecnica dell'Interruzione (Rint) è basata sul principio che durante un'improvvisa interruzione di flusso a volume corrente la pressione alveolare e la pressione misurata alla bocca (Pmo) si equilibrino. La resistenza può quindi essere calcolata come il rapporto fra il cambiamento in pressione e flusso misurato immediatamente prima (tecnica classica) o dopo (tecnica dell'opening) l'interruzione.

Il valore di Rint riflette quindi il valore di resistenze del sistema respiratorio (che comprende vie aeree, parenchima polmonare e gabbia toracica). A causa delle proprietà visco-elastiche del sistema respiratorio il valore di Rint rispecchierà la resistenza pura delle vie aeree se la Pmo è misurata all'inizio dell'interruzione (tecnica classica), mentre rifletterà la resistenza di tutto il sistema respiratorio se Pmo viene misurata subito dopo l'interruzione (tecnica dell'opening).

Le recenti raccomandazioni per l'esecuzione della tecnica dell'interruzione in età prescolare ¹ possono essere riassunte come segue: il bambino deve essere seduto con posizione neutrale del capo, le guance devono essere supportate, deve respirare a volume corrente attraverso un boccaglio indossando il tappanaso; la valvola delle interruzioni si dovrebbe chiudere in meno di 10 ms e ciascuna interruzione non

La tecnica dell'Interruzione permette di misurare sia la resistenza pura delle vie aeree, sia la resistenza di tutto il sistema respiratorio.

dovrebbe durare più di 100 ms (per impedire che il bambino respiri attivamente durante l'interruzione); l'interruzione dovrebbe essere scatenata da un flusso che corrisponda al picco di flusso espiratorio; le interruzioni devono essere registrate in modo da poter ottenere almeno 5 misurazioni accettabili e deve poi essere riportata la mediana delle misurazioni considerate tecnicamente accettabili.

La tecnica dell'Interruzione ha una buona fattibilità in età prescolare con valori che vanno dall'81% al 98%, sia in setting di tipo ambulatoriale che in studi su campo come quelli condotti nelle scuole materne 1. Il coefficiente di variazione intra-misurazione (CV) è intorno al 12% ¹ nei bambini sani, in quelli con asma o fibrosi cistica (FC). Il coefficiente di ripetibilità inter-misurazioni a breve termine (CR, 2 volte la deviazione standard della differenza fra le 2 misurazioni) è stato riportato con valore che varia fra 0,17-0,28 kPa.L⁻¹.s ¹ in bambini sani e in coloro che presentano respiro sibilante ricorrente. Un valore simile di coefficiente di ripetibilità a lungo termine è stato dimostrato in bambini sani ¹ mentre i risultati sono più contrastanti nei bambini che presentano sintomi respiratori 1.

Per la tecnica dell'Interruzione sono state pubblicate varie equazioni di riferimento sia per bambini in età prescolare che per bambini in età scolare ¹; in particolare i dati provenienti da vari centri per la tecnica classica sono stati unificati ottenendo una singola equazione di riferimento internazionale recentemente pubblicata ⁵.

Nella pratica clinica bambini con respiro sibilante o con asma sembrano avere valori basali di Rint più alti rispetto ai bambini sani ⁶⁷ così come avviene in bambini con FC ⁸.

Per l'impiego clinico della misurazione delle resistenze è inoltre molto importante poter discriminare l'eventuale risposta al broncodilatatore. Esistono molti dati pubblicati sulla misurazione della risposta al broncodilatatore (BDR) con la tecnica Rint ¹ ed un recente

C. Calogero et al. WWW.riap.it 4

studio ha dimostrato che una diminuzione delle resistenze di un valore > 0,25 kPa.L⁻¹.s (corrispondente ad un cambiamento di > 1,25 Z-score) riesce a discriminare bambini con sintomi respiratori al momento del test con una sensibilità dell'80% ed una specificità dell'82% ³. In letteratura viene riportato che la BDR misurata con Rint ha una sensibilità che varia tra il 24% ed il 76% ed una specificità fra il 70% ed il 92% nel distinguere bambini con respiro sibilante ricorrente e bambini sani.

La tecnica dell'Interruzione può inoltre essere applicata nei test di provocazione bronchiale in associazione ad altri indici di funzionalità polmonare ¹ e viene usata sia in studi di tipo epidemiologico che in *clinical* trial.

La tecnica dell'Interruzione permette di misurare sia la resistenza pura delle vie aeree, sia la resistenza di tutto il sistema respiratorio.

La tecnica delle Oscillazioni Forzate

La tecnica delle Oscillazioni Forzate (FOT) viene eseguita facendo respirare il bambino a volume corrente ed è quindi uno strumento che può essere impiegato sia in bambini in età prescolare che in bambini più grandi poco collaboranti. Il principio alla base di tale tecnica è che un'onda pressoria esterna applicata al momento dell'apertura delle vie aeree causi cambiamenti del flusso e della Pmo che possono essere misurati ottenendo il valore di Impedenza del sistema respiratorio (Zrs) scomposta nelle sue due componenti di resistenza (Rrs) e reattanza (Xrs). Rrs rappresenta la componente fasica (o parte reale) di Zrs e riflette le perdite frizionali del sistema respiratorio, dall'altra parte invece Xrs rappresenta la componente non fasica (o parte immaginaria) di Zrs e riflette l'elasticità apparente e le proprietà inerti del sistema respiratorio 1.

L'uso simultaneo di un range di frequenze (che possono essere di tipo "pseudo-random" o ad impulsi ricorrenti) permette di studiare la dipendenza del sistema respiratorio dalle varie frequenze attraverso un modello d'analisi che tenga conto della complessità del segnale ¹. Rrs misurata a 6-8 Hz viene considerata rappresentante la resistenza delle vie aeree mentre la componente tissutale delle resistenze sembra corrispondere alle frequenze più basse.

Secondo le recenti raccomandazioni internazionali per l'applicazione di FOT in età prescolare ¹, il test

La tecnica del FOT sembra essere molto promettente nell'individuare bambini con funzionalità polmonare anormale, ad esempio con diagnosi di malattia polmonare cronica legata alla prematurità.

dovrebbe essere eseguito con il bambino in posizione seduta con posizione neutrale del capo sul collo; il bambino deve respirare attraverso un boccaglio indossando il tappanaso con le guance sorrette; le frequenze usate dovrebbero includere anche le frequenze tra 4 e 8 Hz; ogni acquisizione dovrebbe durare un periodo fra gli 8 ed i 16 secondi; deve essere inoltre riportata la media fra 3 e 5 misurazioni; il coefficiente di variabilità (CV) (definito come il rapporto fra la deviazione standard e la media) dovrebbe essere calcolato per ogni frequenza ed usato come indice di attendibilità della misurazione.

Anche la tecnica delle oscillazioni forzate presenta una fattibilità in età prescolare che varia tra il 79% ed il 95%. Per la ripetibilità inter-misurazioni, molti studi riportano un CR a breve termine fra 0,20 e 0,26 kPa.L⁻¹.s per Rrs e fra 0,12 e 0,25 kPa.L⁻¹.s per Xrs, con valori simili anche per il CR a lungo termine.

In letteratura sono state riportate varie equazioni di riferimento per la tecnica delle Oscillazioni Forzate, sia per bambini in età prescolare che per bambini più grandi ¹. Sono inoltre disponibili dati sulla bronco dilatazione ¹ e molti studi riportano un decremento di Rrs del 20-40% rispetto al valore di base. In un recente lavoro condotto su bambini sani italiani in età prescolare viene suggerito di usare un cut-off corrispondente ad un cambiamento in Z-score di -1,88 hPa.s.L⁻¹ per Rrs e di 2,48 hPa.s.L⁻¹ per Xrs ⁴.

FOT è stata usata in molti studi in bambini con asma, FC o nati prematuri con una sensibilità del 90% ed una specificità del 53% nel discriminare bambini sani da bambini con una possibile diagnosi di asma.

In particolare la tecnica del FOT sembra essere molto promettente nell'individuare bambini con funziona-lità polmonare anormale ad esempio con diagnosi di malattia polmonare cronica legata alla prematurità ⁹. Anche i bambini con FC mostrano valori più alti di Rrs e più bassi di Xrs ¹⁰; FOT sembra inoltre in grado di individuare, in bambini prescolari con FC, la risposta alla terapia dopo una riacutizzazione respiratoria ¹¹.

La tecnica del FOT sembra essere molto promettente nell'individuare bambini con funzionalità polmonare anormale, ad esempio con diagnosi di malattia polmonare cronica legata alla prematurità. Ulteriori dati clinici sono tuttavia necessari.

Resistenza specifica delle vie aeree (tecnica pletismografica)

La misurazione delle resistenze respiratorie tramite la tecnica pletismografica ha il vantaggio di richiedere un respiro a volume corrente senza la necessità di respirare contro una valvola chiusa, cosa che avviene invece nella pletismografia convenzionale.

Il valore della resistenza specifica delle vie aeree (sRaw) è il prodotto della resistenza delle vie aeree (Raw) per il volume gassoso toracico (TGV) ed è semplicemente calcolato misurando il cambiamento di volume pletismografico (ΔV box) ed il cambiamento nel flusso aereo (ΔV '), tutto ciò evitando le manovre di "panting" contro la valvola chiusa. Raw viene calcolata tramite la seguente formula: $sRaw = (\Delta Vbox / \Delta V') \times (Pamb - PH_2O)$, dove Pamb rappresenta la pressione misurata in ambiente e PH₂O è la pressione del vapore acqueo a 37° C.

Gli aspetti tecnici della misurazione di sRaw in età prescolare sono stati recentemente revisionati da Bisgaard e Nielsen ¹². L'aggiustamento elettronico per la pressione, per la temperatura corporea e per saturazione viene in genere effettuato tenendo in considerazione possibili cambiamenti di umidità e temperatura del gas durante il ciclo respiratorio. Il bambino deve essere seduto nella cabina pletismografica respirando ad una frequenza respiratoria di circa 30-45 respiri al minuto. sRaw viene quindi calcolata come la mediana di 5 cicli tecnicamente accettabili di resistenza specifica ¹².

La misurazione di sRaw è fattibile nei bambini piccoli (fattibilità del 57% in bambini di 2 anni) ed è inoltre

L'American Thoracic Society e l'European Respiratory Society stanno lavorando per la standardizzazione del Multiple Breath Washout, che si è dimostrato molto utile nel determinare danni a carico soprattutto delle piccole vie aeree.

ripetibile (CR a breve termine di 0,17-0,22 kPa/s valori simili per CR a lungo termine) ¹². Anche per questa tecnica sono disponibili valori di riferimento, tuttavia i differenti metodi usati sottolineano la necessità di standardizzazione ¹². Sono disponibili anche dati sulla risposta al broncodilatatore; una riduzione rispetto al valore basale del 25% di sRaw ha una sensibilità del 66% ed una specificità dell'81% nel discriminare fra soggetti asmatici e bambini sani in età prescolare ¹². sRaw è stata inoltre usata in studi epidemiologici ¹².

La tecnica del Multiple Breath Washout

Nelle prime applicazioni del Multiple Breath Washout (MBW) per la misurazione della capacità funzionale residua (FRC) e dell'inomogeneità ventilatoria a volume corrente veniva usato il washout del nitrogeno con ossigeno al 100%. Recentemente sono stati impiegati altri gas non inerti (elio, argon, esafloruro di zolfo) e sono stati individuati diversi indici che riportano l'inomogeneità di ventilazione. Uno degli indici più comunemente usati è il lung clearance index (LCI), che rappresenta il numero di volume polmonare (espresso come FRCs) richiesto per completare il washout 1. Un approccio più sofisticato è invece rappresentato dalla analisi di concentrazione normalizzata della pendenza di fase III della curva di washout. Ulteriori studi sono però necessari prima che questa analisi possa essere usata routinariamente nei bambini in età prescolare 1.

C. Calogero et al. Www.riap.it 6

Le raccomandazioni per l'esecuzione della tecnica del MBW sono state recentemente pubblicate: le misurazioni devono essere effettuate mentre il bambino è seduto respirando a volume corrente attraverso un boccaglio o una maschera ben aderente al viso; se viene usato un gas inerte è necessario un periodo di washout sufficientemente lungo; il washout dovrebbe continuare fino a quando la concentrazione del gas alla fine del volume corrente ha raggiunto livelli inferiori a 1/40 della concentrazione iniziale su un periodo superiore a 3 respiri consecutivi; deve essere riportato il valore medio di LCI fra 2 washouts in cui FRC differisca meno del 10%.

La fattibilità della misurazione del LCI è buona nei bambini in età prescolare (tra il 75 e l'84%) ⁷. LCI non sembra cambiare né con l'età né con la crescita nei soggetti sani ¹ ed è stato usato con successo in bambini con FC o asma. Si è dimostrato essere uno strumento sensibile, robusto e clinicamente molto utile nel determinare danni sopratutto a carico delle piccole vie aeree ¹. Una recente pubblicazione ha riportato che MBW è più sensibile della spirometria e della pletismografia nel determinare una valore di funzionalità polmonare anormale in bambini in età prescolare con FC ¹³. L'American Thoracic Society e l'European Respiratory Society stanno lavorando per la standardizzazione di tale metodica.

Conclusioni

In conclusione tutte le tecniche descritte sono fattibili e riproducibili in bambini poco collaboranti. In molti casi sono necessari ulteriori valori di riferimento, tuttavia la loro capacità di individuare cambiamenti nel calibro delle vie aeree li rende strumenti particolarmente utili per la loro applicazione in ambito clinico specialmente per il bambino in età prescolare.

Sono tuttavia necessari ulteriori studi per chiarire l'uso di queste tecniche per distinguere chiaramente soggetti sani da soggetti malati o la possibilità di fare la differenza nell'outcome a lungo termine delle malattie respiratorie in età prescolare.

Bibliografia

- Beydon N, Davis SD, Lombardi E et al. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: pulmonary function testing in preschool children. Am J Respir Crit Care Med 2007;175:1304-45.
- Lombardi E, Sly PD, Concutelli G, et al. Reference values of interrupter respiratory resistance in healthy preschool white children. Thorax 2001;56:691-5.
- Mele L, Sly PD, Calogero C, et al. Assessment and validation of bronchodilation using the interrupter technique in preschool children. Pediatr Pulmonol 2010;45:633-8.
- Calogero C, Parri N, Baccini A, et al. Respiratory impedance and bronchodilator response in healthy italian preschool children. Pediatr Pulmonol 2010; in press.
- Merkus PJFM, Stocks J, Beydon N, et al. Reference ranges for interrupter resistance technique: the Asthma UK Initiative. Eur Respir J 2010;36:157-63.
- Merkus PJ, Mijnsbergen JY, Hop WC, et al. Interrupter resistance in preschool children: measurement characteristics and reference values. Am J Respir Crit Care Med 2001;163:1350-5.
- Brussee JE, Smith HA, Koopman LP, et al. Interrupter resistance and wheezing phenotypes at 4 years of age. Am J Respir Crit Care Med 2004;169:209-13.
- Beydon N, Amsallem F, Bellet M, et al. Pulmonary function tests in preschool children with cystic fibrosis. Am J Respir Crit Care Med 2002;166:1099-104.
- Vrijlandt EJ, Boezen HM, Gerritsen J, et al. Respiratory health in prematurely born preschool children with or without bronchopulmonary dysplasia. J Pediatr 2007;150:256-61.
- Gangel CL, Horak F Jr, Patterson HJ, et al. Respiratory impedance in children with cystic fibrosis using forced oscillations in clinic. Eur Respir J 2007;30:892-7.
- Ren CL, Brucker JL, Rovitelli AK, et al. Changes in lung function measured by spirometry and the forced oscillation technique in cystic fibrosis patients undergoing treatment for respiratory tract exacerbation. Pediatr Pulmonol 2006;41:345-9.
- Bisgaard H, Nielsen KG. Plethysmographic measurements of specific airway resistance in young children. Chest 2005;128:355-62.
- Aurora P, Bush A, Gustafsson P, et al. Multiple-breath washout as a marker of lung disease in preschool children with cystic fibrosis. Am J Respir Crit Care Med 2005;171:249-56.

03/2010 • 8-14

Caratteristiche dei test di provocazione orale per alimenti in Italia. Studio retrospettivo multicentrico

A cura della Commissione Allergie Alimentari, Anafilassi e Dermatite Atopica (2009) della SIAIP

Mauro Calvani¹ (coordinatore) Irene Berti², Marcello Bergamini³, Luigi Calzone⁴, Iride Dello Iacono⁵, Elena Galli⁶, Alberto Martelli⁷, Salvatore Tripodi⁸





Parole chiave: test di provocazione orale, latte, uovo, tolleranza

Abstract

Anche se il test di provocazione orale (TPO) tutt'ora costituisce il gold standard per la diagnosi di allergia alimentare, sono ancora molte le differenze di esecuzione e interpretazione da parte delle strutture che lo eseguono. Questo studio ha raccolto in maniera retrospettiva i dati sui TPO eseguiti per qualunque alimento dal 1 gennaio 2007 al 31 dicembre 2008 in 6 centri italiani di allergologia pediatrica. Le informazioni sono state acquisite attraverso la compilazione di un data base excel, per un totale di 783 TPO. I risultati emersi hanno evidenziato che gli alimenti maggiormente testati sono l'uovo e il latte vaccino. Il TPO viene eseguito sia a fini diagnostici che per saggiare l'avvenuta acquisizione della tolleranza. Il TPO è risultato negativo nel 57,3% dei casi. In ¼ dei TPO sono stati somministrati farmaci. I protocolli utilizzati sono stati disomogenei sia per numero di somministrazioni che per intervalli di tempo e incremento delle dosi. Queste diversità non sono peraltro risultate decisive nel giustificare le differenze nella percentuale di test positivi e di reazioni avverse osservata nei diversi Centri. In corso di TPO esiste un rischio significativo di provocare una reazione allergica immediata e per questo la procedura deve essere eseguita solo in centri dotati di personale e attrezzature adeguate per garantite le indispensabili prestazioni di emergenza.

Introduzione

Il test di provocazione orale (TPO) costituisce tuttora il gold standard per la diagnosi di allergia alimentare, sia questa di tipo IgE mediato o di tipo ritardato, con la unica eccezione dei bambini affetti da anafilassi, per i quali la storia clinica e il riscontro delle IgE specifiche per l'alimento sospettato, si ritengono sufficienti

alla diagnosi. Oltre ad essere utile all'esordio della allergia alimentare, il TPO ha un ruolo fondamentale per stabilire se dopo un congruo periodo di sospensione dell'alimento incriminato, è stata acquisita la tolleranza, anche nei bambini affetti da anafilassi.

Un TPO può essere eseguito in diversi modi: si definisce in aperto, quando sia il bambino (e i suoi genitori)

berti@burlo.trieste.it • mi5660@mclink.it

¹ Azienda Ospedaliera S. Camillo-Forlanini, Roma; ² IRCCS Burlo Garofolo, Trieste; ³ Pediatra di Libera Scelta, Ferrara; ⁴ Dipartimento di Pediatria Fidenza, Parma; ⁵ Ospedale Fatebenefratelli, Benevento; ⁶ Ospedale S. Pietro Fatebenefratelli Roma; ⁷ Dipartimento Materno Infantile, Melloni Pediatria, Milano; ⁸ Ospedale Sandro Pertini, Roma

che il medico sanno qual è l'alimento somministrato. Si definisce in singolo cieco quando solo il bambino (e i suoi genitori) non sanno se sta assumendo l'alimento sospettato di causare allergia (verum) o il placebo, mentre il medico ne è a conoscenza. È definito in doppio cieco contro placebo (DBPCFC) quel TPO in cui né il bambino (e i suoi genitori) né il medico sanno la natura dell'alimento offerto, che potrebbe essere il verum o il placebo: per effettuare un DBPCFC è quindi necessaria la presenza di una terza persona, di solito una infermiera o una dietista, che prepara gli alimenti e stabilisce la sequenza di somministrazione.

Nonostante il TPO, in specie il DBPCFC, sia ritenuto il gold standard per la diagnosi di allergia alimentare ¹, uno studio recente ² ha dimostrato che in Italia il TPO viene eseguito in meno della metà dei centri di Allergologia e di questi solo circa il 10% effettua il TPO in doppio cieco contro placebo, a indicare che le Linee Guida internazionali per la diagnosi di allergia alimentare sembrano scarsamente attese in Italia. Inoltre si ha l'impressione che, laddove il TPO venga praticato, si utilizzino diverse modalità di esecuzione.

Obiettivo di questo lavoro è quello di raccogliere in maniera retrospettiva dati sulle modalità di esecuzione dei TPO per alimenti in alcuni tra i principali centri di allergologia italiani, con particolare riferimento al tipo di alimenti indagati, ai risultati dei TPO e alla terapia effettuata.

Materiali e metodi

Nel 2007 la Commissione per le Allergie Alimentari, Anafilassi e Dermatite Atopica (AAADA) ha invitato i principali centri di Allergologia italiani a partecipare ad uno studio retrospettivo raccogliendo i TPO eseguiti negli anni 2007 e 2008. Sei centri hanno accettato di partecipare (il S. Camillo - Roma, il Burlo Garofolo - Trieste, l'Ospedale S. Pertini - Roma, l'Ospedale S. Pietro Fatebenefratelli - Roma, l'Ospedale Fatebenefratelli - Benevento, l'Ospedale Melloni Pediatria - Milano), inviando dati relativi ai TPO eseguiti nel biennio. Poiché uno dei sei centri (centro n. 6) aveva già archiviato un cospicuo numero di bambini sottoposti a TPO in un database elettronico, si è utilizzato questo database come punto di partenza e si è invitato i rimanenti centri a riempire un analogo questionario standardizzato contenuto in un file di excel. Il file includeva i dati anagrafici dei bambini sottoposti a TPO, i principali dati anamnestici, i valori delle IgE specifiche (Prick e/o IgE specifiche sieriche), le diagnosi, il tipo di TPO eseguito (aperto, singolo cieco,

In Italia il TPO viene eseguito in meno della metà dei centri di Allergologia e di questi solo circa il 10% effettua il TPO in doppio cieco contro placebo.

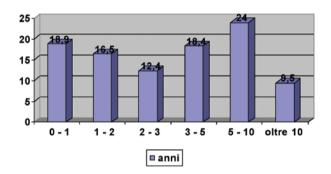
doppio cieco), l'alimento testato, l'esito del TPO, i farmaci somministrati. Un centro su 6 (centro n. 5) ha inviato solo i dati relativi all'anno 2008. L'analisi statistica è stata eseguita attraverso rielaborazione dei dati raccolti mediante il software SPSS per windows (versione 9.0; SPSS Inc, Chicago, IL). Per analizzare le differenze tra gruppi è stato impiegato il test del Chi quadro e il T-test per paragonare le medie. Un valore di p < 0,05 (a due taglie) è stato considerato statisticamente significativo.

Risultati

Complessivamente è stato possibile raccogliere i dati relativi a 783 TPO, dei quali 498 (63,6%) eseguiti in bambini e 285 (36,4%) in bambine. Le principali caratteristiche della popolazione arruolata e dei TPO effettuati, suddivisa per i singoli centri, sono illustrate nella Tabella I. L'età media della popolazione studiata era di circa 5 anni, seppure con differenze significative nei diversi centri (P < 0,001). La gran parte dei TPO è stata eseguita, in tutti i centri, in bambini di sesso maschile. La modalità più frequentemente scelta è stato il TPO in aperto, costituendo circa il 90% dei TPO nei diversi centri. I TPO in cieco sono stati condotti solo in 3 centri, mediamente in circa l'1% dei casi. I DBPCFC sono stati eseguiti solo in 2 centri, mediamente in circa il 9% dei TPO. In un singolo centro tuttavia (n. 6), essi ammontavano al 17,4% dei TPO totali eseguiti.

L'analisi delle modalità di esecuzione ha permesso di evidenziare degli schemi diversi, con una variabilità sia nel numero delle dosi somministrate che nell'intervallo tra le dosi. Ad esempio per il latte, il numero di dosi variava da 7 a 12, l'intervallo di tempo era compreso tra 10 e 30 min. Diversa era anche l'entità di aumento della dose, che nello schema a 12 dosi era più graduale, soprattutto nelle prime somministrazioni, mentre negli schemi a 7 dosi gli aumenti erano più consistenti, in particolare dai 30 ml in su.

Centri	Età ± Dev. st	Maschi (%)	Aperto (%)	Cieco (%)	DBPCFC (%)	TPO
1	4,59 ± 3,68	45 (70,3)	56 (87,5)	2 (3,1%)	6 (9,4%)	64
2	4,74 ± 2,76	42 (56,8)	74 (100)	0	0	74
3	5,92 ± 4,91	62 (61,4)	100 (99)	1 (1)	0	101
4	5,82 ± 4,13	33 (54,1)	61 (100)	0	0	61
5	3,31 ± 3,90	40 (54,1)	69 (93,2)	5 (6,8)	0	74
6	4,74 ± 3,55	276 (67,5)	338 (82,6)	0	71 (17,4)	409
Tutti	4,83 ± 3,86	498 (63,6)	698 (89,1)	8 (1,0)	77 (9,8)	<i>7</i> 83



^{*} I dati si riferiscono a 780/783 bambini per i quali era nota l'età.

Fig. 1. Distribuzione per età dei TPO eseguiti.

In circa un quinto dei casi il TPO è stato eseguito in bambini di età inferiore a 1 anno e in circa la metà in bambini di età inferiore a 3 anni. La distribuzione per età è visualizzabile nella Figura 1.

Gli alimenti più testati in ogni centro sono stati l'uovo e il latte vaccino, che da soli sono stati gli alimenti somministrati in circa l'80% dei TPO eseguiti, cui seguono, in ordine di frequenza, il frumento, la banana, le arachidi, il pollo, la nocciola, la noce, il kiwi. Questi ultimi TPO hanno una distribuzione molto disomogenea nei diversi centri. Altri 33 alimenti sono stati impiegati per praticare i rimanenti 62 TPO (Tab. II). Il TPO è risultato negativo nella maggior parte dei casi (57,3%), positivo nel 41,1%, interrotto prima di poterlo definire positivo o negativo per rifiuto da parte del bambino di assumere l'alimento offerto in 12 casi (1,5%). Di questi 12 test risultati dubbi, 11 erano stati eseguiti in aperto e 1 in DBPCFC. La percentuale di TPO positivi varia notevolmente nei diversi centri, oscillando dal

Tab	II Alim	anti tasta	ti nai TPC) nai div	ersi centri

Centri	Uovo	Latte	Frumento	Banana	Manzo	Arachide	Pollo	Nocciola	Noce	Kiwi
1	22 (34,4)	29 (45,3)	0	0	3 (4,7)	0	3 (4,7)	0	0	0
2	35 (47,3)	33 (44,6)	6 (8,1)	0	0	0	0	0	0	0
3	64 (63,4)	31 (30 <i>,7</i>)	0	0	1 (0 <i>,7</i>)	0	1 (0 <i>,7</i>)	0	0	0
4	14 (23)	45 (73,8)	0	0	0	0	0	0	0	0
5	18 (24,3)	50 (67,6)	1 (1,4)	0	0	0	0	0	0	0
6	170 (41,6)	110 (26,9)	27 (6,6)	12	6 (1,5)	10 (1,2)	6 (1,5)	9 (2,2)	8 (2,0)	7 (1,7)
Totale	323 (41,3)	298 (38,1)	34 (4,1)	12 (1,5)	10 (1,2)	10 (1,2)	10 (1,2)	9 (1,1)	8 (1,0)	7 (0,8)

M. Calvani et al. www.riap.it 10

Tab. III. Esito del TPO nei diversi centri.

Centri	TPO negativo (%)	TPO dubbio (%)	TPO positivo (%)	Tot.
1	46 (71,9)	0	18 (28,1)	64
2	34 (45,9)	0	40 (54,1)	74
3	69 (68,3)	1 (1,0)	31 (30, <i>7</i>)	101
4	40 (65,6)	0	21 (34,4)	61
5	59 (79,7)	0	15 (20,3)	74
6	201 (49,1)	11 (2 <i>,7</i>)	197 (49,5)	409
Tot.	449 (57,3)	12 (1,5)	322 (41,4)	783

20,3% del centro n. 5 al 54,1% del centro n. 2 (Tab. III). La gran parte dei bambini sottoposti a TPO aveva eseguito ali SPT e/o la ricerca delle IgE specifiche per l'alimento testato. Considerando i due alimenti principalmente implicati, ovvero l'uovo e il latte vaccino, risultavano aver eseguito ali SPT rispettivamente l'83,0% e l'89,9% dei bambini sottoposti rispettivamente a TPO per l'uovo e per il latte. Meno impiegata era la ricerca delle IgE specifiche, dosate rispettivamente nel 17,3% e nel 15,8% dei TPO per l'uovo e per il latte. La gran parte dei TPO risultava eseguita nei bambini che presentavano positività delle IgE specifiche per l'alimento testato, circa il 70% nei bambini sottoposti a TPO per il latte e oltre l'80% dei sospetti allergici all'uovo. Considerando il gruppo di bambini non sensibilizzati per l'uovo (con test cutanei e/o sierologici negativi) il TPO è risultato positivo nel 20% di essi mentre lo era nel 60% di quellli con sensibilizzazione allergica. Analogamente è risultato positivo in circa il 10% dei bambini con sospetta allergia al latte e negatività delle IgE specifiche e/o degli SPT per il latte e in circa il 50% di quelli con positività delle IgE specifiche e/o degli SPT (Tab. IV). Per valutare se la differenza nella positività del TPO nei diversi centri potesse essere attribuita ad alcune caratteristiche della popolazione arruolata (tipo di alimento, età, positività delle IgE specifiche e/o degli SPT) abbiamo selezionato un sottogruppo di bambini

Tab. IV. Esito del TPO per latte e uovo in relazione alla positività degli SPT o delle IgE specifiche.

Alimento	TPO pos e SPT o IgE specifiche neg (%)	TPO pos e SPT e IgE specifiche pos (%)
Latte	7/78 (9%)	96/191 (50,3)
Uovo	9/44 (20,5%)	133/231 (57,6)

Tab. V. Esito del TPO per il latte in bambini con SPT o lgE specifiche positive nei diversi centri.

Centri	Età	SPT positivi	TPO positivo (%)	Tot.
1	5,09 ± 3,78	11 (100)	8 (72,7)	11
2	3,86 ± 2,07	25 (100)	22 (75,9)	29
3	4,88 ± 4,89	25 (100)	6 (25)	25
4	5,55 ± 4,15	24 (82,8)	13 (44,8)	29
5	2,68 ± 3,31	41 (100)	7 (17,1)	41
6	4,67 ± 3,58	58 (100)	40 (70,2)	58
Tot.	4,31 ± 3,72	184 (97,4)	96 (50,3)	193

Differenze di età nei vari centri : P = 0.02

(n. 193) che aveva eseguito il TPO per il latte e che presentava positività delle IgE specifiche e/o degli SPT per il latte, escludendo i pochi bambini con TPO risultato dubbio. Anche in questa popolazione le differenze nell'esito tra i TPO nei diversi centri sono piuttosto evidenti, variando dal 17,1% di TPO positivi nel centro n. 5 al 75,9% del centro n. 2 (Tab. V).

Dati sulla terapia somministrata nel corso del TPO sono stati forniti da 5/6 centri (escluso il centro n. 4). In 179/710 TPO (25,2%) si rese necessaria la somministrazione di farmaci. Questi furono somministrati per la gran parte (93,3%; 167/179) nei TPO positivi, ma anche in 12 dei TPO in seguito considerati negativi. I farmaci più frequentemente somministrati sono stati gli antistaminici, impiegati in 155/301 (51,4%) dei TPO positivi. Seguono come frequenza di somministrazione gli steroidi (per os o per via IM o EV) somministrati nel 20,2% dei TPO positivi. L'adrenalina veniva somministrata per via IM e per via aerosolica rispettivamente in 12 (3,9%) e in 16 casi (5,3%) mentre i beta-2 per aerosol venivano somministrati nel 4,3% dei TPO risultati positivi (Tab. VI).

Discussione

Il nostro studio illustra le caratteristiche dei TPO per alimenti eseguiti in alcuni tra i principali centri di allergologia pediatrica italiani. Il campione non è del tutto rappresentativo della realtà italiana e non tutti i centri partecipanti hanno inviato i dati relativi a tutti i TPO eseguiti, quindi i risultati potrebbero non essere indicativi della reale esecuzione dei TPO in Italia. Tuttavia la popolazione arruolata è consistente e i centri che hanno partecipato sono distribuiti in diverse regioni.

Tab. VI. Frequenza e tipo di terapia effettuata nel corso dei TPO nei diversi centri.

Centri	Antistaminici	Steroidi	Adrenalina IM	Adrenalina aerosol	Steroide aerosol	Beta-2 aerosol	Fluidi EV	Ogni	TPO positivi
1	12	2	-	-	-	-	-	12	18
2	15	2	1	6	6	2	1	20	40
3	22	23	6	10	3	7	3	34	31
5	7	12	5	-	-	1	7	12	15
6	99	22	-	-	2	3	-	101	197
Tot.	155	61	12	16	11	13	11	1 <i>7</i> 9	301

Lo studio evidenzia che gli alimenti assai più comunemente testati sono l'uovo e il latte vaccino, cui seguono, più raramente, numerosi altri alimenti, in tutto ben 43. Il fatto che gli alimenti più testati siano l'uovo e il latte non stupisce dato che essi costituiscono i principali responsabili in Italia di allergie alimentari. Colpisce d'altra parte che altri alimenti ritenuti anch'essi piuttosto frequentemente causa di allergia alimentare in Italia, quali i pesci o i semi ³, risultino invece assai poco frequentemente testati.

Per quanto riguarda la scelta della dose iniziale, l'intervallo di tempo raccomandato fra una dose e l'altra e la progressione degli incrementi, abbiamo evidenziato l'esistenza di schemi differenti nei diversi centri. Su questo argomento non ci sono delle regole stabilite con certezza e si scontrano due diverse esigenze: cautelare il bambino da reazioni severe e non rendere troppo prolungato il TPO. Diversi autori hanno proposto nel tempo protocolli differenti ^{4 5} e tuttavia non esistono studi comparativi che documentino differenze nella risposta immune o nell'esito del TPO dipendenti dall'intervallo di somministrazione dell'alimento ogni 10 o 15 o 30 o 60 minuti. Una delle finalità del nostro studio era proprio quella di registrare le modalità di esecuzione del TPO nei diversi centri allo scopo di avanzare una proposta di protocollo comune, che abbiamo recentemente pubblicato sulla Rivista di Immunologia e Allergologia Pediatrica (RIAP) 4.

Altro elemento degno di nota è che il TPO di gran lunga più utilizzato in tutti i centri è quello in aperto, eseguito in circa il 90% dei casi. Ciò suggerisce che le Linee Guida EAACI ¹, che propongono il DBPCFC come il gold standard per la diagnosi di allergia alimentare nei bambini, fatta eccezione per i bambini di età inferiore ai 3 anni affetti da reazioni allergiche immediate, siano scarsamente seguite. Nella nostra casistica infatti circa la metà dei TPO in aperto sono stati eseguiti in bambini di età superiore ai 3 anni,

probabilmente con pregresse reazioni allergiche immediate. D'altra parte questo comportamento è più in sintonia con le recenti indicazioni pubblicate dalla Commissione AAADA, che suggerisce di praticare il TPO in aperto in tutti i bambini con reazioni cliniche immediate, indipendentemente dall'età ⁶. Il fatto che solo un terzo dei TPO sia stato eseguito in bambini di età inferiore ai 2 anni, fascia di età nella quale è più frequente l'insorgenza di allergia alle proteine del latte vaccino e/o dell'uovo, lascia intuire che la gran parte dei TPO siano stati effettuati più per la ricerca della eventuale tolleranza che per la diagnosi di allergia alimentare all'esordio.

La nostra indagine evidenzia che gli SPT costituiscono il test diagnostico più frequentemente utilizzato per la ricerca delle sensibilizzazioni allergiche. Risultano più numerosi i TPO eseguiti nei bambini con positività delle IgE specifiche per l'alimento testato, circa il 70% nei bambini con allergia al latte e oltre l'80% degli allergici all'uovo, rispetto a quelli eseguiti nei soggetti con SPT e/o IgE specifiche negative. Il TPO è risultato positivo in una percentuale variabile dal 10% al 20% dei bambini in assenza di sensibilizzazione allergica rispettivamente per il latte e per l'uovo e positivo in circa il 50% e il 60% di quelli con positività delle lgE specifiche e/o degli SPT. Questo dato non stupisce, in quanto esistono delle reazioni allergiche non lgE mediate e d'altra parte una positività degli SPT e/o delle IgE specifiche si può osservare in bambini che tollerano perfettamente l'alimento 5, tanto più se il bambino è stato allergico all'alimento, dato che lo sviluppo della tolleranza in un bambino con pregressa allergia alimentare non è sempre accompagnato dalla completa scomparsa delle IgE specifiche. D'altra parte, poiché un bambino allergico può presentare alla reintroduzione dell'alimento reazioni di gravità non prevedibile, è indispensabile eseguire il TPO in ambiente protetto 6.

M. Calvani et al. www.riap.it 12

Gli alimenti più comunemente testati sono l'uovo e il latte vaccino; colpisce che altri alimenti come i pesci o i semi risultino invece assai poco frequentemente testati.

Il TPO è comunque risultato dirimente nella grande maggioranza dei casi, dato che solo in 12/783 casi (1,5%) non è stato possibile emettere o negare una diagnosi di allergia alimentare (è risultato dubbio). Meno chiara appare la causa della differente percentuale di positività del TPO nei diversi centri. Di certo numerose variabili sono in grado di influenzare la probabilità di positività di un TPO, tra le quali certo hanno importanza il tipo di alimento testato, l'età del bambino, il quadro clinico presentato, la positività o meno delle IgE specifiche, l'intensità della sensibilizzazione allergica, ecc.

Le differenze nei protocolli non sembrano influire sull'esito dei TPO, dato che due dei tre centri che hanno la maggior percentuale di TPO positivi (centri 2 e 6) sono quelli che presentano protocolli più dissimili (12 vs. 7 dosi; incrementi lenti sia all'inizio che dopo i 30 ml vs. incrementi più rapidi in tutte le fasi).

Il fatto che tale differenza persista in un sottogruppo piuttosto omogeneo (bambini con allergia al latte con lgE positive per il latte) porta ad ipotizzare che anche i criteri utilizzati per arruolare e/o per considerare positivo un TPO possano avere un ruolo. A conferma di ciò, nel discutere la possibile causa di tali differenze, sono emerse importanti discrepanze nei diversi centri: in un centro (n. 2) non si ritiene di dover "forzare" il TPO, che viene interrotto anche alla comparsa di sintomi lievi, se a una dose non bassissima di alimento (ad es. superiore a 5 ml per il latte), in quanto i bambini risultati allergici al TPO vengono poi indirizzati in modo estensivo alla desensibilizzazione orale. In un altro centro invece (n. 3), il TPO viene interrotto solo se compaiono sintomi di una reazione allergica generalizzata, a carico di 2 o più organi. I due centri sono tra quelli in cui si riscontra la percentuale rispettivamente maggiore e minore di TPO positivi, anche nel sottogruppo di bambini allergici al latte.

Infine per quanto riguarda i rischi della procedura, in circa ¼ dei TPO fu necessaria la somministrazione di farmaci, percentuale che sale al 59,4% (179/301) se si considerano solo i TPO positivi. I farmaci più utilizzati sono stati gli antistaminici, somministrati in circa la metà dei TPO positivi, mentre la adrenalina è stata utilizzata per via IM e per via aerosolica rispettivamente nel 3,9% e nel 5,3% dei TPO positivi. Questi risultati sono lievemente inferiori a quelli descritti in letteratura. Nello studio di Reibel 7, il 67% dei TPO positivi richiesero la somministrazione di farmaci e in quello di Perry ⁸ il 77% dei TPO positivi richiesero la somministrazione di antistaminici e nell'11% di adrenalina. Allo stesso modo, nel recente studio di Jarvinen, la adrenalina IM fu utilizzata nell'11% dei TPO positivi 9. Non disponendo di dati dettagliati riguardo ai sintomi sviluppati nel corso del TPO non è possibile capire se questa differenza dipenda dalla gravità della casistica arruolata o piuttosto da una minore propensione alla somministrazione di farmaci, in particolare di adrenalina per via IM. Di certo la somministrazione di farmaci è influenzata dai criteri utilizzati per considerare positivo il TPO, dato che l'adrenalina per via IM è stata impiegata in modo inferiore, in 1 su 40 (2,5%) dei TPO positivi nel centro n. 2 (che interrompe il TPO alla comparsa di sintomi lievi) rispetto al centro n. 3 (che interrompe il TPO solo alla comparsa di una reazione allergica generalizzata) dove è stata impiegata in 6/31 (19,3%) dei TPO positivi. Lo stesso vale se si considera l'impiego di ogni farmaco nei bambini con TPO positivo: 20/40 (50%) nel centro n. 2 vs. 25/31 (80,6%) nel centro n. 3.

In conclusione, lo studio evidenzia che, seppure il TPO viene eseguito con modalità piuttosto diverse nei diversi centri in Italia, esso risulta utile alla diagnosi di allergia alimentare nella grande maggioranza dei casi, a prescindere dal protocollo utilizzato. Le differenze nella percentuale dei TPO positivi lasciano intuire una possi-

Per quanto riguarda i rischi della procedura, in circa ¼ dei TPO fu necessaria la somministrazione dei farmaci e nel 59,4% se si considerano solo i TPO positivi.

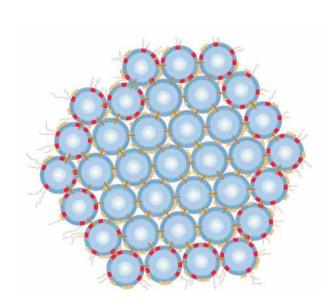
bile disomogeneità nei criteri utilizzati per arruolare ma anche per considerare positivo un TPO. Infine, in oltre la metà dei TPO positivi sono stati somministrati dei farmaci, e in una piccola minoranza la reazione allergica è progredita al punto da richiedere la somministrazione di beta-2 o adrenalina IM o aerosol o di liquidi. Questo conferma che il TPO deve essere eseguito da personale esperto e quindi in grado di riconoscere e trattare la anafilassi e in un ambiente medico attrezzato con tutti i farmaci e i presidi necessari. In queste condizioni tuttavia, il test appare relativamente sicuro.

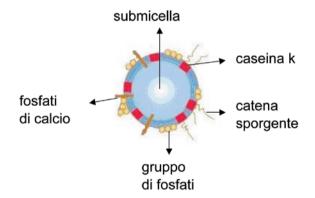
Bibliografia

- Bindslev-Jensen C, Ballmer-Weber BK, Bengtsson U, et al. Standardization of food challenges in patients with immediate reactions to foods- position paper from the European Academy of Allergology and Clinical Immunology. Allergy 2004;59:690-7.
- Martelli A, Bouygue GR, Isoardi P, et al. Oral food challenger in children in Italy. Allergy 2005;60:907-11.
- Novembre E, Cianferoni A, Bernardini R, et al. Anaphylaxis in children: clinical and allergological features. Pediatrics 1998;101:E8.

- ⁴ American College of Allergy and Immunology. Guidelines for study of adverse reactions to food. Ann Allergy 1991;67:299-300.
- Niggemann B, Wahn U, Sampson HA. Proposals for standardization of oral food challenge tests in infants and children. Pediatr Allergy Immunol 1994;5:11-3.
- ⁶ Calvani M, Galli E, Martelli A, et al. Come si dovrebbe fare e valutare il test di provocazione orale per alimenti. Norme pratiche di comportamento. RIAP 2009;23(Suppl 3):1-16.
- Pumphrey R. Anaphylaxis: can we tell who is at risk of a fatal reaction? Curr Opin Allergy Clin Immunol 2004;4:285-90.
- Muraro MA. Diagnosis of food allergy: the oral provocation test. Pediatr Allergy Immunol 2001;12(Suppl 14):31-6.
- Reibel S, Rohr C, Ziegert M, et al. What safety measures need to be taken in oral food challenges. Allergy 2000;55:940-4.
- Perry T, Matsui EC, Conover-Walker MK, et al. Risk of oral challenges. J Allergy Clin Immunol 2004;114: 1164-8.
- Jarvinen KM, Amalanayagam S, Shreffler WG, et al. Epinephrine treatment is infrequent and biphasic reactions are rare in food-induced reactions during oral food chllenges in children. J Allergy Clin Immunol 2009;124:1267-72.

Molecola di caseina (mod. da www.food-info.net/uk/protein/milk.htm)





Le caseine costituiscono circa l'80% delle proteine del latte vaccino. Grazie all'abbondanza di di gruppi di fosfati e di siti idrofobici nella molecola di caseina, i polimeri formati dalle caseine sono molto stabili. Questi sono fatti di centinaia di molecole individuali e formano una soluzione colloidale, che dà il colore bianco al latte. Queste complesse molecole sono chiamate micelle di caseina. Una micella è costituita da un complesso di submicelle, del diametro di 10-15 nm; una micella consiste di 400-500 submicelle e può avere le dimensioni di 0,4 microns.

M. Calvani et al. www.riap.it 14

Le Linee Guida sulla rinite allergica viste attraverso l'AGREE

A cura della Commissione Rinocongiuntivite (2009) della SIAIP

Giuseppe Pingitore¹ (coordinatore) Giovanni Simeone², Sergio Arrigoni³, Anna Maria Zicari⁴, Neri Pucci⁵, Gian Luigi Marseglia⁶, Gabriele Di Lorenzo⁷



Parole chiave: rinite allergica, Linee Guida, AGREE

Abstract

Lo strumento AGREE (Appraisal of Guideline Research & Evaluation in Europe) è un mezzo che ci permette di valutare la qualità di Linee Guida (LG) cliniche. Consta di 23 criteri divisi in sei aree tematiche, ciascuna rivolta ad uno specifico aspetto della LG. Nel 2008 sono state pubblicate due importanti LG sulla gestione della Rinite Allergica: la prima prodotta dalla British Society of Allergy and Clinical Immunology: Guidelines for the management of Allergic and non-Allergic Rhinitis, la seconda dal network ARIA – Alleraic Rhinits and its Impact on Asthma (ARIA) - 2008 Update. La LG BSACI con AGREE ottiene uno score, nelle varie aree tematiche, che spesso rimane intorno al 30%. Sono LG con una moderata validità complessiva sia interna che esterna. Tale LG potrebbe essere presa in considerazione per l'uso nella pratica clinica, qualora fossero apportate importanti correzioni o non vi fossero disponibili altre LG sul medesimo tema. Valutazione più lusinghiera spetta invece alla LG ARIA, con score che raggiungono in quasi tutte le Aree punteggi vicini o superiori al 60%. Entrambe le LG però realizzano score bassi nel campo dell' Applicabilità. Da rilevare il conflitto di interesse della maggior parte dei revisori delle LG ARIA.

Secondo la definizione corrente, le LG sono "raccomandazioni di comportamento clinico prodotte attraverso un processo sistematico, allo scopo di assistere operatori sanitari e pazienti nel decidere quali siano le modalità di comportamento più appropriato in determinate circostanze cliniche. Lo strumento AGREE (Appraisal of Guideline Research & Evaluation in Europel, al quale la RIAP ha già dedicato un articolo nel numero di aprile 2008, è in sintesi un mezzo che ci permette di valutare la qualità di LG cliniche. Valutarne la qualità vuol dire esaminarne sia la validità interna, sia quella esterna, sottolineandone eventuali errori sistematici. Attraverso l'uso di AGREE noi saremo in grado di esprimere un giudizio sui metodi adottati per l'elaborazione delle raccomandazioni delle LG, sulla validità del loro contenuto e sui fattori inerenti la loro trasferibilità nella pratica clinica.

giovanni.simeone@gmail.com

¹ Allergologia, Ospedale G.B.Grassi, Roma; ² Pediatra di Famiglia, Mesagne (BR); ³ Unità di Pediatria, Dipartimento Materno Infantile, Ospedale Melloni, Milano; ⁴ Dipartimento di Allergologia e Immunologia, Sapienza Università di Roma; ⁵ Unità di Allergologia, Azienda Ospedaliero-Universitaria A. Meyer, Firenze; ⁶ Dipartimento di Pediatria - IRCCS Policlinico San Matteo, Università di Pavia; ⁷ Dipartimento di Medicina Clinica e delle Patologie Emergenti, Università di Palermo

Struttura e contenuto di AGREE

AGREE consta di 23 criteri (items) divisi in sei aree tematiche, ciascuna rivolta ad uno specifico aspetto della LG:

- 1. Obiettivo e motivazione
- 2. Coinvolgimento delle parti in causa
- 3. Rigore nell'elaborazione
- 4. Chiarezza nella presentazione
- 5. Applicabilità
- 6. Indipendenza editoriale

La valutazione deve essere effettuata con un minimo di 2, meglio 4 valutatori, in "cieco" tra di loro, poiché questo migliora la riproducibilità della valutazione. Ogni item é valutato su una scala a 4 punti, che va dal valore 4 "Completo Accordo" al valore 1 "Completo Disaccordo", con due valori intermedi: 3 "Accordo" e 2"Disaccordo". La scala indica il grado di soddisfazione di ciascun criterio.

Nel 2008 sono state prodotte due importanti LG sulla rinite allergica:

- la prima BSACI Guidelines for the management of Allergic and non-Allergic Rhinitis (Clinical and Experimental Allergy 2008;38:9-42) prodotta dalla British Society of Allergy and Clinical Immunology (BSACI);
- la seconda Allergic Rhinits and its Impact on Asthma (ARIA) - 2008 Update, svolta dal gruppo ARIA in collaborazione con la WHO (Allergy 2008;63:8-160).

Vediamo, in questo breve articolo come, mediante lo strumento AGREE, possiamo valutare queste due importanti LG.

Linee Guida BSACI

Area tematica 1: Obiettivo e motivazione

L'obiettivo generale è descritto in maniera generica, né vi sono specificati gli obiettivi attesi.

Non vi è una descrizione dettagliata secondo i criteri del P.I.C.O. (Patient, Intervention, Control, Outcome) dei quesiti clinici affrontati dalle LG, né vi è una descrizione dettagliata dei pazienti, per fasce di età e per eventuali co-morbidità.

Area Tematica 2: Coinvolgimento delle parti in causa

Ad elaborare le LG sono stati solo i componenti della BSACI, e una sotto-commissione SOCC (Standard of Care Committee) * (The Standards of Care Committee (SOCC) is a subcommittee of the BSACI whose aim is the development of guidelines for the management of patients with allergic disorders in secondary care.) Non vi è traccia nel gruppo multidisciplinare di rappresentanti dei pazienti affetti dalla patologia oggetto di studio della LG. Gli utilizzatori finali sono physicians treating allergic condition. Nota molto importante: non è descritta una validazione precedente delle LG, da parte degli utilizzatori finali, in un determinato ambito ospedaliero o territoriale.

Area Tematica 3: Rigore nell'elaborazione

Sono state descritte le parole chiave utilizzate per la ricerca ma né le banche dati utilizzate, né l'arco di tempo considerato vengono descritte in dettaglio. Non viene illustrato in maniera chiara il metodo di inclusione-esclusione della tipologia delle informazioni considerate. Vengono utilizzati i livelli di Raccomandazione ed il Grading delle Evidenze così come definite in una precedente LG della stessa BSACI sull'orticaria. Non vengono esplicitate eventuali aree di disaccordo. Le raccomandazioni sono supportate da adequate referenze bibliografiche. Non viene effettuata nessuna valutazione da esperti esterni né viene illustrata la metodologia per la revisione esterna. La scadenza temporale della successiva revisione della presente LG viene stabilita tra 5 anni senza descrivere però la procedura di aggiornamento o il gruppo che sarà interessato ad eseguirla o se vi saranno delle variazioni in questo periodo ad interim.

Area Tematica 4: Chiarezza nella presentazione

Le raccomandazioni principali sono precise e non ambigue. Gli autori affermano che, pur accettando la nuova classificazione prevista dalle LG ARIA, nel Regno Unito a scopo diagnostico può essere conservata la vecchia classificazione di Rinite stagionale e Rinite perenne. Viene descritto attraverso una flow-chart l'uso dei diversi presidi terapeutici con le alternative possibili. Le raccomandazioni principali sono facilmente reperibili. Non sono inclusi specifici strumenti né per l'implementazione né per la disseminazione (manuali di riferimento, strumenti educativi di supporto, opuscoli per il paziente).

Area tematica 5: Applicabilità

Non sono descritti eventuali ostacoli organizzativi all'applicazione di quanto suggerito nella LG, né viene o menzionato il calcolo di eventuali costi potenziali o l'uso di risorse economiche aggiuntive. Non sono inoltre descritti i criteri di monitoraggio, nella pratica clinica, delle raccomandazioni della LG.

G. Pingitore et al. www.riap.it 16

Area tematica 6: Indipendenza editoriale

La LG non dà alcuna informazione riguardo a fonti di supporto economico. Non troviamo descritto in maniera esplicita se gli interessi degli eventuali finanziatori abbiano influenzato, o meno, il contenuto finale delle raccomandazioni. Si afferma che la sotto-commissione SOCC ha sì registrato i conflitti di interesse, ma non vi è riferimento né ai nomi dei membri coinvolti, né alla qualità del rapporto con le Case farmaceutiche.

Linee Guida ARIA

Area tematica 1: Obiettivo e motivazione

Si tratta di un voluminoso "trattato" di oltre 90 pagine, con più di 2200 voci bibliografiche. Sono ben descritti però gli obiettivi generali della LG. Non vengono riportati, almeno nel documento principale, i quesiti clinici affrontati secondo la terminologia PICO e il target della popolazione, per fasce di età, sesso, ed eventuali co-morbidità.

Area Tematica 2: Coinvolgimento delle parti in causa

Viene fornita molto chiaramente la composizione del gruppo di lavoro e la loro esperienza professionale. A differenza della LG BSACI, del gruppo multidisciplinare vi è un rappresentante dell' l'associazione europea dei pazienti affetti da malattie allergiche e respiratorie. Sono identificati abbastanza chiaramente gli utilizzatori finali della LG. Non è stata però effettuata una fase pilota di prova della LG in un determinato ambito ospedaliero o territoriale.

Area tematica 3: Rigore nell'elaborazione

Sono esplicitate le modalità di ricerca delle evidenze. Qualora disponibili, sono state prese in considerazione Revisioni Sistematiche e, in loro mancanza, RCT e studi osservazionali. Gli autori di ARIA, in questo update, hanno cominciato ad adottare il sistema di valutazione GRADE alla formulazione delle Raccomandazioni che verrà utilizzato nelle successive edizioni della LG. La LG riferisce in maniera chiara i metodi usati per formulare

le raccomandazioni e descrive in quale modo è stato raggiunto l'accordo nelle aree di incertezza. Vengono descritti sia i benefici che gli effetti collaterali di gran parte delle raccomandazioni. Non è espresso in modo chiaro come deve avvenire la procedura di aggiornamento, con quale tempistica e quale metodologia.

Area tematica 4: Chiarezza e presentazione

Le raccomandazioni sono precise e non ambigue. Ogni raccomandazione prevede quale terapia è appropriata, in quale situazione ed in quale gruppo di pazienti. Nella voluminosa edizione della LG, non sempre è immediata la ricerca delle raccomandazioni principali. Esistono però dei pocket-manual riassuntivi per gli operatori sanitari, per i pazienti e per i farmacisti, scaricabili dal seguente sito web (www.progetto-aria.it), realizzato però col contributo di aziende farmaceutiche.

Area tematica 5: Applicabilità

Vengono sottolineate le difficoltà che si potranno incontrare nei paesi in via di sviluppo stante la scarsità di fondi e di medici, e viene valutato in termini generici l'impatto sui costi. L'implementazione di LG è di fatto un programma per introdurre cambiamenti o innovazioni efficaci nella pratica clinica e nell'organizzazione dell'assistenza sanitaria. Non sono esplicitati con chiarezza i criteri di verifica che derivano dalle raccomandazioni principali.

Area tematica 6: indipendenza editoriale

Quasi tutti i relatori hanno rapporti con le case farmaceutiche. Non viene dichiarato esplicitamente che le opinioni e gli interessi materiali del finanziatore non abbiano influenzato il contenuto delle raccomandazioni finali. I componenti del panel che ha partecipato alla elaborazione della LG hanno ricevuto grants o sono stati sovvenzionati per ricerche, convegni, relazioni dalle diverse Case farmaceutiche, ma la posizione di ciascun componente viene esplicitata.

Per ogni singola area possiamo quindi calcolare dei punteggi (score) sommando quelli dei singoli item che la compongono, e standardizzando il totale come percentuale del punteggio massimo possibile per quell'area (Tab. I).

Ta	b. I. V	alutazione a	oha	le per aree tematiche	

Linee Guida	Score					
	Obiettivi	Coinvolgimento parti in causa	Rigore nell'elaborazione	Chiarezza nella presentazione	Applicabilità	Indipendenza editoriale
BSACI	33%	33%	45%	79%	17%	33%
ARIA	59%	91%	71%	79%	44%	50%

Commento conclusivo

La LG BSACI con punteggio basso nei vari items, e con score nelle varie aree tematiche che spesso rimangono intorno al 30%, sono LG con una moderata validità complessiva sia interna che esterna. Tale LG potrebbe essere presa in considerazione per l'uso nella pratica clinica, qualora fossero apportate importanti correzioni o non vi fossero disponibili altre LG sul medesimo tema. Potremmo pertanto dare un giudizio complessivo finale di "non raccomandata".

Valutazione più lusinghiera spetta invece alla LG ARIA con molti items con punteggio di 3 e 4 e con score che raggiungono in quasi tutte le aree punteggi vicini o superiori al 60%, con un giudizio finale di "Raccomandata". Acconto ai "Punti fermi" vanno anche segnalate "Le virgole mosse" di entrambe le due LG.

Nessuna delle LG valutate mostra, nel documento principale di presentazione, una lista strutturata di quesiti clinici (P.I.C.O.) come punto di partenza per la ricerca di revisioni sistematiche, e nessuna è stata testata dagli utilizzatori finali prima della loro pubblicazione. Segnaliamo anche un punteggio basso nei vari items che riguardano l'area dell'applicabilità poiché

non vengono ben descritti ed esaminati gli ostacoli organizzativi nell'applicare le raccomandazioni contenute, né i costi che potranno risultare nel loro utilizzo nella pratica clinica. Altro punto debole è la mancanza di indicatori di processo, che dovrebbero servire a verificare il grado di adesione alla LG e favorirne in questo modo l'implementazione.

The Last but not the least, va sottolineato, soprattutto nelle LG ARIA, il forte conflitto di interesse intrattenuto dalla maggior parte degli Autori nei confronti di Aziende farmaceutiche.

Bibliografia

- ¹ AGREE Instrument (http://www.agreecollaboration. org).
- Scadding GK, Durham SR, Mirakian R, et al. BSACI Guidelines for the management of allergic and nonallergic rhinitis. Clin Exp Allergy 2008;38:19-42.
- Bousquet J, Khaltaev N, Cruz AA, et aìl. Allergic Rhinits and its Impact on Asthma (ARIA) 2008 update (in collaboration with the World Health Organization, GA(2)LEN and AllerGen). Allergy 2008;63 (Suppl 86:):8-160.

Caratteristiche riassuntive delle 2 Linee Guida esaminate.

	British Society of Allergy and Clinical Immunology	ARIA
Organismo produttore	Società professionale di allergologi ed immunologi clinici	Non-governmental organization (NGO) working in collaboration with the World Health Organization
Anno di elaborazione	2008	2008
Aggiornamento bibliografia	2007	2007
Gruppo multidisciplinare	Sì	Sì
Numero autori nominati	15	96
Peer review	Interna	Interna
Classificazione raccomandazioni	Sì	Sì
Ricerca sistematica prove di efficacia	Sì	Sì
N. voci bibliografiche	235	2241
N. pagine dedicate	23	152
Descrizione strategie di implementazione	No	No
Indicatori di processo e di risultato	No	No
Conflitto di interesse	Non ben specificato	Sì, dichiarato

G. Pingitore et al. www.riap.it 18

Terapia sostitutiva con immunoglobuline per via sottocutanea nei pazienti con deficit anticorpale primitivo: basi teoriche ed esperienza del nostro Centro

Clementina Canessa, Francesca Lippi, Federica Ghiori, Silvia Ricci, Vanessa Perone, Emanuela Laudani, Chiara Azzari





Parole chiave: immunodeficienze, immunoglobuline, sottocute

Abstract

La terapia sostitutiva con immunoglobuline rappresenta, insieme alla terapia antibiotica, il cardine del trattamento delle immunodeficienze primitive, in particolare dei difetti anticorpali. Essa fornisce infatti le difese immunitarie ai pazienti che altrimenti andrebbero incontro a gravi infezioni.

Tradizionalmente è stata utilizzata la via endovenosa per l'infusione, con buona efficacia clinica ma anche qualche svantaggio, come la necessità di reperire ogni volta un accesso venoso, il dispendio di tempo per il paziente in quanto l'infusione dura qualche ora e si effettua in regime ospedaliero, e la possibilità di reazioni avverse. Da qualche anno esiste la possibilità di effettuare l'infusione nel tessuto sottocutaneo: tale pratica non solo si è dimostrata di pari efficacia protettiva rispetto alla precedente, ma, dopo adeguato training, può anche essere effettuata a domicilio, con un minor disagio del paziente e della famiglia. Inoltre gli eventi avversi sembrano essere minori e generalmente locali; infine dal punto di vista economico sembra essere una tecnica vantaggiosa sia per le famiglie che per il sistema sanitario.

Nel Centro di Immunologia Pediatrica di Firenze tanti pazienti sono trattati con immunoglobuline sottocute e i dati finora emersi sono positivi, sia in termini di efficacia clinica che di soddisfazione per le famiglie.

Introduzione

Tra le immunodeficienze primitive, i deficit anticorpali rappresentano sicuramente la forma più comune. Con questo termine s'intendono difetti dell'immunità umorale non secondari ad altre condizioni, che si manifestano nelle prime epoche della vita.

La maggior parte dei pazienti affetti presenta infezioni batteriche ricorrenti delle vie aeree, comprendenti otiti medie ricorrenti, sinusiti e polmoniti. I germi più frequentemente coinvolti sono Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenzae (spesso non tipizzabile), oltre allo Stafilococco e a Pseudomonas. Nel 25% dei pazienti è frequente diarrea, spesso associata ad infezione da Giardia lamblia. Si possono riscontrare anche infezioni da rotavirus, enterovirus, Campylobacter, Salmonella, e Shigella. Un quarto dei pazienti

Servizio di Immunologia Pediatrica, Ospedale Pediatrico Anna Meyer, Firenze

clecle81@hotmail.com

può sviluppare nel corso della vita manifestazioni autoimmuni, soprattutto anemia emolitica e trombocitopenia autoimmuni.

Tali forme si manifestano con vari gradi di ipogammaglobulinemia. A seconda del difetto che causa l'assenza di anticorpi, esistono diverse malattie, che coinvolgono una o più classi di immunoglobuline.

La terapia di queste immunodeficienze è rappresentata quindi, oltre che dalla terapia antibiotica e dall'eventuale profilassi delle infezioni, dall'infusione di immunoglobuline.

La nascita di tale trattamento risale a più di 50 anni fa, quando Bruton la utilizzò per curare un paziente con agammaglobulinemia ¹.

Quelle che più frequentemente richiedono una terapia sostitutiva con immunoglobuline sono la Ipogamma-globulinemia Transitoria dell'Infanzia, l'Immunodeficienza Comune Variabile (IDCV) e la X-linked Agammaglobulinemia o Malattia di Bruton.

La prima è una condizione relativamente frequente, che si riscontra spesso nei nati pretermine, ed è caratterizzata da un difetto di IgG, IgA, IgM persistente dopo i primi 6 mesi di vita, destinato poi a risolversi spontaneamente dopo i 2-3 anni. È dovuto ad un'immaturità del sistema immunitario umorale, in quanto i linfociti B sono presenti, ma non sono in grado di produrre quantità sufficienti di anticorpi. Alcuni bambini esordiscono manifestando infezioni gravi delle vie respiratorie, altri sono asintomatici.

La IDCV comprende diverse condizioni eterogenee tra loro, caratterizzate da ipogammaglobulinemia, con associato in genere un numero normale di linfociti B. Esordisce in età scolare o nella II-III decade di vita e si presenta con infezioni batteriche gravi e ricorrenti. Le varie forme sono dovute a difetti genetici che comportano un difetto di funzione dei linfociti B o dei linfociti T Helper, cellule che coadiuvano la produzione anticorpale. Tali pazienti hanno un aumentato rischio di patologie autoimmuni e neoplastiche.

Infine la Malattia di Bruton è dovuta a una mutazione genetica che comporta un arresto nella maturazione dei linfociti B, per cui è caratterizzata dall'assenza dei linfociti B e dalla conseguente ipogammaglobulinemia.

Nelle forme transitorie, soprattutto quando si associano manifestazioni cliniche, se il livello di IgG è particolarmente basso è necessaria la terapia sostitutiva fintantoché non si raggiunge un livello sufficiente e stabile nel tempo. Qualora dopo i 3 anni di vita il difetto anticorpale persista, si deve considerare non più come una forma transitoria, bensì come una forma di IDCV.

Più raramente anche altri deficit anticorpali, come il difetto di sottoclassi IgG e la sindrome con iper-IgM, e la Sindrome di Di George, difetto principalmente dei linfociti T, possono richiedere la terapia sostitutiva.

Terapia sostitutiva con immunoglobuline endovena (IVIG)

L'obiettivo principale della terapia con immunoglobuline è quello di fornire la più ampia protezione possibile dalle infezioni attraverso anticorpi ad ampio spettro, e di prevenire le complicanze a lungo termine, in particolare quelle polmonari a cui i pazienti più spesso vanno incontro.

Le preparazioni sono quindi dei derivati del plasma di donatori, trattati in modo da ottenere una miscela di immunoglobuline contro svariati antigeni.

Gli anticorpi sono rappresentati dal 95 al 99% da lgG e da piccole quantità variabili di lgM e lgA, mescolati ad altre proteine plasmatiche, spesso zuccheri e aminoacidi.

Anche se la quantità di immunoglobuline da infondere per ottenere un livello ottimale di IgG non è standardizzata, si utilizza una dose variabile da 400 fino a 800 mg/kg ogni 3-4 settimane.

La scelta dell'intervallo dipende dall'emivita delle IgG, che è di 31-35 giorni ².

Tale variabilità di dose e di intervallo temporale è in funzione dei livelli sierici di IgG del paziente – che vanno monitorati prima di ogni infusione – delle infezioni acute intercorrenti, che richiederanno una quantità maggiore o più ravvicinata nel tempo, dal catabolismo proteico proprio di ogni individuo e dall'eventuale perdita intestinale proteica secondaria a malassorbimento.

L'obiettivo della terapia è mantenere un livello sierico di IgG maggiore di 500 mg/dl.

Vantaggi e svantaggi delle IVIG

La terapia sostitutiva con immunoglobuline endovena ha sicuramente cambiato la storia naturale di queste malattie, riducendo gli episodi infettivi e quindi migliorando la qualità di vita dei pazienti. Ancora non è chiaro il ruolo sulla progressione cronica del danno d'organo, soprattutto polmonare.

La scelta della somministrazione endovenosa comporta numerosi vantaggi: permette di ottenere rapidamente un alto picco di concentrazione plasmatica di immuno-

C. Canessa et al. www.riap.it 20

globuline, utile per avere una protezione dalle infezioni; dall'esperienza internazionale è ritenuta sufficiente un'infusione ogni 3-4 settimane per mantenere un livello adeguato di immunoglobuline sieriche. Presenta tuttavia alcuni limiti: richiede un accesso venoso, quindi può rappresentare un problema nei pazienti con scarso patrimonio di vasi superficiali; nella maggior parte dei casi la somministrazione avviene in ambiente ospedaliero: questo comporta un dispendio mensile di tempo, che equivale alla perdita di ore di scuola per i bambini o di lavoro per i genitori o i pazienti adulti; infatti l'infusione endovenosa richiede almeno 3-4 ore 3.

Come è ben noto, si possono verificare reazioni avverse all'infusione di vario grado. Generalmente le reazioni che persistono dopo la prima infusione sono da lievi a moderate (mialgia, febbre, brividi, cefalea, nausea, vomito). Con le nuove preparazioni inoltre, si stima che gli effetti sistemici colpiscano circa il 5% dei pazienti ⁴⁵. Non sono poi da sottovalutare le spese economiche:

Non sono poi da sottovalutare le spese economiche: da una parte per le famiglie, dall'altra per l'azienda sanitaria.

Terapia sostitutiva con immunoglobuline sottocute

Tali considerazioni hanno portato già parecchi anni fa a considerare la via di somministrazione sottocutanea come alternativa praticabile anche a domicilio ⁶⁷. Tuttavia solo da pochi anni tale pratica è diventata di uso comune nei pazienti con immunodeficienza primitiva. Dalla loro introduzione, numerosi studi sono stati svolti per verificare se l'efficacia era paragonabile a quella delle immunoglobuline endovena e quali fossero i possibili effetti collaterali.

L'obiettivo principale della terapia con immunoglobuline è fornire la più ampia protezione possibile dalle infezioni attraverso anticorpi ad ampio spettro, e prevenire le complicanze a lungo termine.

Farmacocinetica

Dato che la sede di infusione è il tessuto sottocutaneo, la quantità di immunoglobuline che si possono infondere è minore e l'assorbimento è più lento; di conseguenza sono necessarie più infusioni mensili.

Tuttavia le immunoglobuline infuse sottocute hanno un'emivita più prolungata di quelle endovena, pari a 41 giorni. Quindi, i tassi sierici si mantengono stabili più a lungo ². Naturalmente, essendo possibile infondere una minor quantità per volta, è necessario più tempo per ottenere un livello ottimale. Non si avrà quindi il picco di concentrazione ematica di IgG subito dopo l'infusione, ma non si avrà nemmeno il calo nei giorni precedenti quella successiva, così come accade con le immunoglobuline endovena.

Infatti una singola dose mensile di IVIG, pari in genere a 400 mg/kg, comporta un picco immediato dei livelli di IgG a 800-1000 mg/dl; i giorni seguenti però le concentrazioni scendono rapidamente a causa del riequilibrio tra il compartimento intravascolare e lo spazio extracellulare. In seguito le IgG scendono lentamente. Come precedentemente accennato, è raccomandato che il livello di IgG pre-infusione successiva sia almeno 500-600 mg/dl.

Al contrario, frequenti infusioni di immunoglobuline sottocute generano un deposito locale che assicura un livello quasi costante di IgG nel tempo 4. È stato osservato infatti solo un lieve picco dopo 2-4 giorni dall'infusione ma senza oscillazioni importanti tra due sedute consecutive. Inoltre, l'uptake dal sottocute è alto e non sembra esservi un'importante distruzione locale degli anticorpi infusi; anzi, la frazione catabolica delle IgG sembra essere anche inferiore a quella riportata per le IVIG 8.

Molti studi dimostrano che l'infusione sottocutanea è efficace almeno quanto quella endovenosa nell'ottenere livelli plasmatici adeguati di IgG e sottoclassi IgG, anche se, secondo alcuni, possono essere necessari fino a 6 mesi perché i livelli siano raggiunti 9 10.

Riguardo alla dose ideale da infondere, una dose settimanale di 100 mg/kg risulta in un livello costante di IG sieriche in adulti e bambini ⁸.

Tecnica di infusione sottocute

Si utilizzano piccole pompe da infusione portatili che infondono attraverso un ago fine Butterfly (25-27 Gauge); in genere si iniettano le immunoglobuline nel sottocute dell'addome, della coscia o del gluteo, e si possono utilizzare anche due siti diversi contemporaneamente. Si possono infondere fino a 40 ml/h ad alta concentrazione (16%), senza effetti collaterali.

I tassi sierici di immunoglobuline che si raggiungono con le immunoglobuline infuse sottocute si mantengono costanti nel tempo, quindi la protezione contro le infezioni è più prolungata.

Per calcolare la dose, si converte la dose mensile di 400-800 mg/kg/mese in grammi settimanali di immunoglobuline. A seconda poi della concentrazione del prodotto, da 10 a 16%, si convertono i grammi in millilitri settimanali.

Mentre gli adulti tollerano da 15 a 20 ml per ogni infusione, i bambini, avendo meno tessuto sottocutaneo, ricevono 5-10 ml (0,1-0,25 mL/kg/sito d'iniezione/h) (Fig. 1).

Training

Perché si possano ottenere tutti i vantaggi descritti, è importante prima di tutto valutare l'affidabilità della famiglia o del paziente quando è più grande. In seguito, è fondamentale istruirli attentamente sulla quantità e la modalità di somministrazione a domicilio e sulle possibili reazioni avverse. Generalmente si preferisce effettuare le prime infusioni in ospedale mostrando al paziente e ai familiari la procedura, e cominciare la terapia a domicilio una volta raggiunta la completa indipendenza.

È abitudine effettuare la prima somministrazione sottocutanea 1-2 settimane dopo l'ultima infusione endovenosa oppure, se il paziente non ha ricevuto mai infusioni di IG, si può cominciare con 5-6 dosi sottocute e verificare il livello sierico di anticorpi ad intervalli ravvicinati o effettuare più infusioni ravvicinate, come abbiamo sperimentato nel nostro centro.

Efficacia delle immunoglobuline sottocute

Il primo studio importante di confronto di efficacia tra le due diverse vie di somministrazione è quello del gruppo di Chapel ¹¹: si tratta di uno studio internazionale multicentrico in aperto con crossover: 40 pazienti L'infusione di Ig sottocute

Come si effettua?

Quale intervallo?

Obiettivo 500 mg/dl di Ig6
Usualmente stesso dosaggio mensile
di Ig ev ripartito in 2-4 volte

Fig. 1.

con deficit anticorpale primitivo sono stati randomizzati a ricevere una delle due terapie per 1 anno, e il secondo anno sono passati all'altra terapia.

È stato quindi valutato primariamente il numero di infezioni e la loro gravità; in seguito è stato confrontato il numero e il tipo di eventi avversi e la durata delle infezioni. Non è stata riscontrata alcuna differenza nel numero di infezioni tra le due modalità di terapia, nella durata di queste e neanche nel numero di giorni persi da scuola o da lavoro. Allo stesso modo non è stata registrata una differenza di incidenza e di gravità di eventi avversi all'infusione.

Successivamente il gruppo di Ochs, con un lavoro prospettico multicentrico, ha confermato non solo l'efficacia clinica in termini di protezione dalle infezioni batteriche pari a quella delle immunoglobuline endovena, ma anche la sicurezza. In particolare riporta un alto tasso di reazioni avverse, ma tutte locali nell'area di iniezione; non sono riferite invece reazioni avverse gravi ⁴.

Gli stessi risultati emergono anche da uno studio comparativo tra i trials sull'uso delle immunoglobuline sottocute e quelli sull'uso delle IVIG ¹².

Diversi studi confermano che la sicurezza e l'efficacia nella protezione dalle infezioni sono pari nelle infusioni endovena e in quelle sottocute.

C. Canessa et al. WWW.riap.it 22

Vantaggi e svantaggi delle immunoglobuline sottocute

I vantaggi di queste preparazioni sono innegabili. Prima di tutto eliminano il problema della ricerca di un accesso venoso, che in alcuni pazienti può rappresentare una difficoltà.

Consentono un'enorme autonomia per il paziente e la propria famiglia, in quanto l'infusione si può effettuare a domicilio senza alcun rischio, evitando quindi di recarsi ogni mese presso il Centro ospedaliero. Ciò significa un risparmio di tempo e di perdita di ore di lavoro per i genitori o per i pazienti adulti, e di scuola per i ragazzi. L'infusione richiede anche un minor tempo, all'incirca 30-60 minuti, a seconda del volume da infondere.

Data la stabilità dei livelli di IgG, si evita la probabilità più alta di eventi infettivi associata al calo di immunoglobuline che può precedere la seduta successiva in corso di terapia con IVIG.

Infine, l'infusione sottocute è vantaggiosa nei pazienti che hanno un catabolismo delle immunoglobuline endovena più veloce del normale e che necessitano quindi ancora di più di un livello sierico di IgG costante.

Tra gli svantaggi, sicuramente è da citare il maggior numero di iniezioni a cui il paziente si deve sottoporre e il dover imparare a gestire la terapia a domicilio; tuttavia si tratta di operazioni molto semplici da apprendere. Inoltre, se si considera il parere delle famiglie a proposito, queste riferiscono che è minore tale disagio rispetto alla perdita di ore di lavoro o di scuola che l'infusione endovenosa comporterebbe 3 4 (Fig. 2).

Effetti collaterali delle immunoglobuline sottocute

Un altro aspetto positivo riguarda i possibili effetti collaterali.



Quali vantaggi?

Evita la "ricerca della vena"

La somministrazione dura 30 minuti

Infusione a domicilio

La pompa a tracolla consente alla mamma di muoversi

Valori stabili di IgG durante l'intervallo

Fig. 2.

Le immunoglobuline sottocute eliminano il problema della ricerca di un accesso venoso e consentono un'enorme autonomia per il paziente e la sua famiglia.

La maggior parte degli studi sono concordi nell'affermare che in generale gli eventi avversi all'infusione sottocute sono minori e moderati rispetto a quelli con le immunoglobuline endovena.

Nella maggior parte dei casi le reazioni sono locali, e col passare del tempo dalla prima infusione, diventano meno frequenti ².

Secondo uno studio ¹³ l'87% dei pazienti ha manifestato una certa reazione locale nel sito d'iniezione almeno una volta: le manifestazioni più frequentemente riferite erano la tumefazione e il dolore, seguiti dal prurito, l'eritema e la sensazione di calore e bruciore. Lo stesso conferma anche lo studio di efficacia e sicurezza di Ochs, in cui si osserva anche che tali reazioni si riducono col tempo ⁴.

Vari lavori riportano casistiche di terapie di lunga durata (fino a 6 anni) senza reazione avverse sistemiche gravi ¹³. Complessivamente i tassi riportati sono inferiori a quelli associati all'infusione endovenosa.

Per tali motivi l'infusione sottocutanea è indicata anche nei pazienti che hanno avuto reazioni avverse importanti alle IVIG.

Tuttavia, anche se sono rare, le reazioni avverse gravi possono verificarsi anche con l'infusione sottocute. Uno studio recente condotto dal gruppo italiano di Quinti, basato su una numerosa casistica di pazienti con IDCV, ribadisce che nemmeno le immunoglobuline sottocute sono esenti da eventi avversi, anche gravi, che sono imprevedibili e si possono manifestare anche a distanza di tempo. Cita infatti la storia di 13 pazienti, che, per la comparsa di reazioni avverse sistemiche alle immunoglobuline endovena, erano passati all'infusione sottocutanea. Tutti hanno ben tollerato la nuova terapia ad eccezione di due pazienti, uno dei quali ha manifestato ipotensione e febbre dopo 9 mesi dall'inizio della terapia, e l'altro ha mostrato ipotensione associata ad angioedema subito dopo la prima infusione. Conclude quindi affermando che i casi con precedenti reazioni

In generale gli eventi avversi all'infusione sottocute sono minori e moderati rispetto a quelli con le immunoglobuline endovena.

avverse gravi alle immunoglobuline endovena, sono quelli a maggior rischio di reazioni gravi con la terapia sottocutanea e che quindi è necessario prestare la massima cautela nel passaggio dall'infusione in ambiente ospedaliero a quella a domicilio ¹⁴.

Costi

Anche in termini economici i vantaggi sarebbero notevoli. Tuttavia, nonostante ci aspettiamo un forte risparmio sia per la famiglia che per il sistema sanitario, ancora non è possibile fare una stima precisa rispetto all'infusione endovena, data anche la diversità di costi delle preparazioni tra i vari paesi del mondo e la ancora scarsa diffusione. Abbiamo però qualche dato: in Svezia, si pensa che tale pratica ridurrà il costo annuo per paziente per il sistema sanitario del 76% (pari a 11.000 US\$) 15.

In Olanda per il momento è attesa una riduzione del 44% ¹³. Un recente studio di farmacoeconomia riporta un risparmio notevole rispetto alla terapia con IVIG in ospedale anche in Germania: è stato calcolato infatti che se il 60% dei pazienti con immunodeficienza primitiva che richiede terapia sostitutiva effettuasse la terapia sottocute a domicilio, il sistema sanitario assicurativo tedesco risparmierebbe tra 17 e 77 milioni di euro ¹⁶.

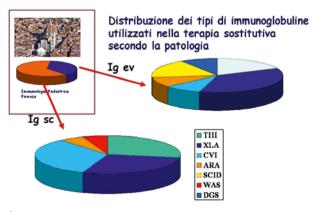


Fig. 3.

L'esperienza del nostro Centro

Il passaggio dalla terapia con immunoglobuline per via endovenosa (e.v.) a quella con immunoglobuline sottocute (s.c.) presso il nostro Ospedale è stato intrapreso circa 3 anni fa proponendo la terapia s.c. a 3 pazienti adulti affetti da Agammaglobulinemia Congenita e seguiti dal nostro centro fin dalla diagnosi nell'infanzia. Tali pazienti avevano sempre effettuato terapia sostitutiva con immunoglobuline e.v. mensilmente, alla dose di 400 mg/kg circa con valutazione dei livelli anticorpali plasmatici prima di ogni nuova infusione. Il passaggio alla nuova via di somministrazione è stato accolto dai pazienti stessi con grande entusiasmo sia per la semplicità della tecnica, facilmente apprendibile e riproducibile a domicilio, sia per la rapidità di esecuzione che per gli scarsi effetti collaterali mostrati.

È stato utile iniziare la nuova terapia in più di un paziente contemporaneamente (nella stessa giornata di infusione), in quanto i 3 pazienti trattati hanno avuto la possibilità di condividere domande e risposte, di scambiarsi perplessità e successi.

Dopo tale risultato assolutamente positivo, il passaggio dalla terapia e.v. a quella s.c. è stato proposto a tutti i pazienti afferenti al nostro centro, indipendentemente dalla patologia di base da cui erano affetti (Agammaglobulinemia, Immunodeficienza Comune Variabile, ipogammaglobulinemia associata a Sindrome di Di George, WAS). Il passaggio è stato intrapreso prima negli adolescenti, successivamente dai bambini in età scolare e prescolare ed infine anche in lattanti affetti da presunta Ipogammaglobulinemia transitoria. Attualmente presso il nostro centro i pazienti che sono in terapia sostitutiva sottocutanea sono 18, di cui 6 affetti da Immunodeficienza Comune variabile, 5 affetti da malattia di Bruton, 5 affetti da Ipogammaglobulinemia transitoria dell'infanzia, 1 affetto da Agammaglobulinemia Autosomica Recessiva, 1 affetto da Sindrome di Wiscott-Aldrich).

La nuova modalità di somministrazione ha dato dei buoni risultati in tutti i pazienti: i valori di immunoglobuline plasmatiche si sono mostrati protettivi (valore medio 800 mg/dl di lgG, con un range di variabilità tra 650 e 1000 mg/dl) fin dalle prime somministrazioni, effettuate 1 volta/settimana al dosaggio di 100 mg/kg/dose circa. La prima somministrazione è stata effettuata dopo 15 giorni dall'ultima infusione endovenosa in modo da non partire dal punto più basso dei valori anticorpali. Inoltre in nessun caso si sono verificati eventi avversi durante o dopo la somministrazione sottocutanea.

C. Canessa et al.

Gli unici eventi avversi sono stati locali (gonfiore, eritema e raramente prurito) nella zona di iniezione, si sono verificati alla prima infusione s.c., sono andati incontro a regressione spontanea entro le prime 24-36 ore dalla somministrazione e sono progressivamente risultati meno evidenti e fastidiosi nelle infusioni successive alla prima.

Un discorso a parte merita la somministrazione di immunoglobuline per via sottocutanea in neonati/lattanti affetti da Ipogammaglobulinemia transitoria dell'infanzia. In tali pazienti è stato deciso di passare dalla somministrazione e.v. a quella sottocutanea soprattutto quando era costantemente difficoltoso reperire un accesso venoso e la ricerca dell'accesso causava estrema sofferenza sia per i piccoli che per i loro genitori. Tale nuovo approccio è stato accolto quindi con enorme entusiasmo dai familiari che ritengono l'infusione s.c. meno stressante, apparentemente meno dolorosa, più rapida e quindi più vantaggiosa sotto molti punti di vista.

A differenza di quanto è stato fatto nei bambini più grandi e negli adolescenti (tutti trattati con dosaggi di 100 mg/Kg/settimana), la frequenza dell'infusione s.c. non è stata costante ma è stato possibile "personalizzarla" in base ai livelli di IgG raggiunti. La somministrazione 1 volta ogni 10-15 giorni per un totale comunque di 400 mg/kg/mese si è normalmente mostrata sufficiente in bambini inferiori a 2 anni (Fig. 3).

Caso clinico

A tale proposito è emblematico il caso di G.V., nata ad ottobre 2009. L'anamnesi familiare è negativa per patologie degne di nota. Dall'anamnesi fisiologica emerge che la bambina è nata da Il gravidanza; è segnalato un precedente aborto spontaneo alla X settimana di EG. A 2 mesi di vita è stata ricoverata in due occasioni consecutive, la prima volta per broncopolmonite, la seconda per gastroenterite da Rotavirus. Nei mesi successivi la bambina ha presentato vari episodi febbrili senza localizzazione d'organo. A 5 mesi G. è stata nuovamente ricoverata per una broncopolmonite.

È stata quindi inviata presso il nostro Servizio di Immunologia per una valutazione. Dai controlli effettuati è emersa ipogammaglobulinemia: in particolare le IgG erano pari a 159 mg/dl al primo dosaggio plasmatico e 137 mg/dl dopo 1 mese. Le sottopopolazioni linfocitarie sono risultate nella norma. Successivamente, in occasione di un nuovo ricovero per sospetta broncopolmonite, è stato deciso di iniziare terapia sostitutiva con immunoglobuline endovena. Per l'estrema difficoltà



Fig. 4.



Fig. 5.

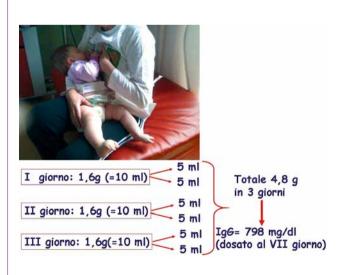


Fig. 6.

nel reperire un accesso venoso, è stato concordato di effettuare la somministrazione per via sottocutanea al dosaggio di 200 mg/kg/dose ogni 2 giorni. Dopo 3 infusioni G. presentava valori di IgG pari a 798 mg/dl quindi ampiamente protettivi nonostante non fosse stata effettuato in precedenza somministrazione endovenosa. La bambina ha superato brillantemente l'infezione senza esiti. Continua ad effettuare infusione di immunoglobuline sottocute al dosaggio di 100 mg/kg/dose ogni 15 giorni; i livelli di IgG sono costantemente > 600 mg/kg. G. attualmente sta bene, non ha più presentato episodi infettivi e ha un eccellente accrescimento staturo-ponderale (Figg. 4-6).

Conclusioni

Concludendo, l'infusione di immunoglobuline sottocute nei pazienti con deficit anticorpale è una pratica efficace e sicura. Il minimo tasso di reazioni avverse osservato è di gran lunga meno influente rispetto al guadagno in indipendenza per il paziente e al risparmio in termini di tempo e di spesa sanitaria.

L'esperienza del nostro centro è positiva sia per quanto riguarda l'efficacia della terapia che il grado di soddisfazione per i pazienti e le loro famiglie.

In futuro, quando la pratica sarà ancora più diffusa nei vari centri in Italia, sarà utile effettuare degli studi anche multicentrici per valutare l'efficacia clinica, la sicurezza e per quantizzare la riduzione della spesa sanitaria.

Bibliografia

- ¹ Bruton OC. *Agammaglobulinemia*. Pediatrics 1952;9:722-8.
- Workshop on subcutaneous immunoglobulins: why and how? Vivaglobin. SNFMI, December 7, 2006. La Revue de Médecine Interne 2007;28:436-40.
- Ballow M. Immunoglobulin therapy: methods of delivery. J Allergy Clin Immunol 2008;122:1038-9.
- Ochs HD, Gupta S, Kiessling P, et al. Safety and efficacy of self-administered subcutaneous immunoglobulin in patients with primary immunodeficiency diseases. J Clin Immunol 2006;265-73.
- Ratko TA, Burnett DA, Foulke GE, et al. Recommendations for off-label use of intravenously administered

- immunoglobulin preparations. University Hospital Consortium Expert Panel for off-label use of polyvalent intravenously administered immunoglobulin preparations. JAMA 1995;273:1865-70.
- Berger M, Cupps TR, Fauci AS. Immunoglobulin replacement therapy by slow subcutaneous infusion. Ann Intern Med 1980;93:55-6.
- Leahy MF. Subcutaneous immunoglobulin home treatment in hypogammaglobulinaemia. Lancet 1986;2:48.
- ⁸ Gardulf A, Nicolay U, Asensio O, et al. Rapid subcutaneous IgG replacement therapy is effective and safe in children and adults with primary immunodeficiencies - a prospective, multi-national study. J Clin Immunol 2006;2:177-85.
- Waniewski J, Gardulf A, Hammarstrom L. Bioavailability of gamma-globulin after subcutaneous infusions in patients with common variable immunodeficiency. J Clin Immunol 1994;14:90-7.
- Remvig L, Andersen V, Hansen NE, et al. Prophylactic effect of self-administered pump-driven subcutaneous IgG infusion in patients with antibody deficiency: a triple-blind cross-over study comparing P-IgG levels of 3 g l-1 versus 6 g l-1. J Intern Med 1991;229:73-7.
- Chapel HM, Spickett GP, Ericson D, et al. The comparison of the efficacy and safety of intravenous versus subcutaneous immunoglobulin replacement therapy. J Clin Immunol 2000;2:94-100.
- Berger M, Kiessling P, Knoerzer D, et al. Subcutaneous administration of IgG in primary immune deficiency patients results in higher trough serum IgG levels and decreased morbidity as compared to IV administration. CSL Behring, King of Prussia, PA, CSL Behring AG, Marburg, Germany.
- Grunebaum E, Levy Y, Shoenfeld Y. Novel Aspects of hypogammaglobulinemic states: subcutaneous immunoglobulin treatment. IMAJ 2002;4:288-9.
- Quinti I, Soresina A, Agostini C, et al. Prospective study on CVID patients with adverse reactions to intravenous or subcutaneous IgG administration. J Clin Immunol 2008;28:263-7.
- Gardulf A, Andersen V, Bjorkander J, et al. Subcutaneous immunoglobulin replacement in patients with primary antibody deficiencies: safety and costs. Lancet 1995;345:365-9.
- Hogy B, Keinecke HO, Borte M. Pharmacoeconomic evaluation of immunoglobulin treatment in patients with antibody deficiencies from the perspective of the German statutory health insurance. Eur J Health Econ 2005;6:24-9.

C. Canessa et al. Www.riap.it 26

Le vaccinazioni nel viaggiatore internazionale in età pediatrica: considerazioni metodologiche

a cura della Commissione Vaccini della SIAIP

Marta Luisa Ciofi degli Atti¹ (coordinatore)
Chiara Azzari², Giorgio Bartolozzi³, Susanna Esposito⁴,
Gaetano Maria Fara⁵, Franco Giovanetti⁶, Milena Lo Giudice⁷



Parole chiave: profilassi internazionale, vaccinazioni, viaggi

Sempre più frequentemente, i bambini viaggiano per destinazioni lontane. In tutti i casi di viaggi internazionali è importante valutare sia il rischio di acquisire malattie infettive che le possibilità di prevenzione. Per ogni bambino viaggiatore va effettuata una adeguata valutazione del rischio, basata su quattro elementi fondamentali: i fattori legati all'ospite (patologie di base, età), le caratteristiche del viaggio (itinerario, durata, sistemazione), il motivo del viaggio (turismo, trasferimento, visita a parenti) e i fattori ambientali (agenti biologici responsabili di malattie infettive e parassitarie). Gli strumenti per la prevenzione includono i vaccini, i farmaci antimalarici e l'educazione sanitaria, mirata all'adozione di misure comportamentali. In poco più di dieci anni diversi nuovi vaccini sono diventati disponibili in profilassi internazionale, ampliando notevolmente le possibilità di prevenzione. L'educazione riveste comunque un ruolo chiave nella protezione del bambino viaggiatore; estrema importanza rivestono infatti le misure di tipo non farmacologico come le precauzioni alimentari, quelle contro i vettori, il lavaggio frequente delle mani ed altre strategie mirate alla prevenzione di specifiche patologie tropicali o alla riduzione degli infortuni.

L'attività degli ambulatori di Medicina dei Viaggi contribuisce alla riduzione del rischio di infezione sia a livello individuale, nel singolo viaggiatore internazionale, sia in comunità, poiché è in grado di prevenire l'eventuale importazione e diffusione di malattie tra-

smissibili. Gli strumenti disponibili sono i vaccini, i farmaci antimalarici e l'educazione sanitaria, che in tale ambito consiste nell'indurre il viaggiatore ad adottare stabilmente una serie di misure comportamentali finalizzate alla riduzione del rischio.

martal.ciofidegliatti@opbg.net

¹ Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Roma; ² Ospedale Meyer, Università di Firenze; ³ Università di Firenze; ⁴ Dipartimento di Scienze Materno-infantili, Università di Milano, Fondazione IRCCS Cà Granda, Ospedale Maggiore Policlinico, Milano; ⁵ Sapienza Università di Roma; ⁶ ASL CN2 Alba Bra, Dipartimento di Prevenzione; ⁷ Pediatra di Famiglia, Palermo

Il medico raccoglie, attraverso l'anamnesi, i dati clinici del viaggiatore e le informazioni relative al viaggio, al fine di giungere ad una attendibile valutazione del rischio. La consulenza in Medicina dei Viaggi fornisce una serie di informazioni e raccomandazioni, che si possono tradurre in specifici atti sanitari come la vaccinazione o la prescrizione di farmaci a scopo preventivo, come ad esempio gli antimalarici.

La consulenza in Medicina dei Viaggi presuppone che il medico sia in grado di effettuare una sintesi tra dati epidemiologici relativi alle varie aree geografiche, dati clinici e uso appropriato dei vaccini e dei farmaci. Naturalmente, quando il viaggiatore è un bambino si utilizza la stessa metodologia riservata all'adulto, tenendo conto delle problematiche tipiche dell'età pediatrica. Per quanto riquarda i dati epidemiologici, alcune ri-

sorse internet possono costituire una valida fonte di informazione e aggiornamento: in Tabella I sono riportate le risorse per una conoscenza di base.

La valutazione del rischio

La valutazione del rischio si basa su quattro elementi fondamentali: i fattori legati all'ospite, le caratteristiche del viaggio, il motivo del viaggio e i fattori ambientali ¹.

a) Fattori legati all'ospite

Alcune patologie potrebbero aumentare i rischi legati ai viaggi internazionali: ad esempio il soggetto con asplenia anatomica o funzionale presenta un elevato rischio di sviluppare una forma severa di malaria ed

Fonte	Indirizzo web	Contenuti rilevanti			
WHO Global Health Atlas	http://globalatlas.who.int	Attraverso una maschera d'interrogazione il sito fornisce, per ciascun Paese, i dati epidemiologici relativi ad alcune malattie infettive di particolare rilievo in Sanità Pubblica			
WHO Vaccine Preventable Diseases Monitoring System	http://www.who.int/immunization_monitoring/en/globalsummary/countryprofileselect.cfm	Per ogni Paese, il sito fornisce i dati sulle coperture vaccinali e l'incidenza delle principali malattie prevenibili da vaccino			
CDC Health Information for International Travel 2008 (Yellow Book)	http://wwwn.cdc.gov/travel/contentYellowBook.aspx	È un manuale on-line di Medicina dei Viaggi, completo e aggiornato			
WHO disease outbreak news	http://www.who.int/csr/don/en/	Entrambi i siti riportano i dati sulle epidemie rilevanti,			
CDC – Travelers' Health –Outbreaks	http://wwwn.cdc.gov/travel/default.aspx	ovunque nel mondo			
Program for monitoring emerging diseases (ISID)	http://www.promedmail.org	È un sito basato su segnalazioni di epidemie o casi clinici inusuali. Spesso è più tempestivo dei siti dell'OMS e dei CDC, ma ogni notizia va seguita nel tempo poiché le correzioni sono frequenti			
WHO vaccine position papers	http://www.who.int/immunization/documents/	Serie di documenti con i quali l'OMS esprime le sue raccomandazioni in campo vaccinale. Per ogni malattia è riportata una puntuale trattazione dell'epidemiologia e delle caratteristiche dei vaccini			
WHO – Weekly Epidemiological Record	http://www.who.int/wer/en/	Ogni settimana la rivista tratta le patologie infettive di rilevanza globale nei loro aspetti epidemiologici e di sanità pubblica			

M.L. Ciofi degli Atti et al. www.riap.it 28

è inoltre esposto alle infezioni invasive da batteri capsulati (pneumococco, meningococco ed *Haemophilus* influenzae tipo b).

La presenza di un deficit immunitario (congenito o acquisito) o un trattamento con corticosteroidi per via generale a dosi elevate o con immunosoppressori, controindicano la somministrazione di vaccini vivi attenuati, come il vaccino per la febbre gialla. Inoltre, nei soggetti con disfunzione del timo la vaccinazione per la febbre gialla è controindicata a causa del rischio aumentato di sviluppare una complicazione severa denominata malattia viscerotropica vaccino-associata, che si presenta essenzialmente come un'insufficienza multiorgano ².

L'età rappresenta un limite per la somministrazione di determinate vaccinazioni. Nel caso della febbre gialla, è presente un problema di sicurezza legato all'età: a causa del rischio di complicazioni neurologiche (malattia neurotropica vaccino-associata, che si manifesta principalmente sotto forma di encefalite) ², al di sotto dei 9 mesi (o dei 6 mesi qualora, in base all'itinerario, vi sia un rischio molto elevato di infezione) il vaccino febbre gialla è controindicato. Al di sotto delle età indicate, la sola applicazione delle misure antivettoriali nelle aree endemiche o nelle zone con epidemia in atto può risultare insufficiente, di fatto controindicando il viaggio ³.

In altri casi vi è un problema di efficacia. I vaccini polisaccaridici non coniugati sono scarsamente efficaci nei bambini di età inferiore ai 2 anni, l'immunità conferita è di breve durata, non vi è induzione della memoria immunologica e non vi è riduzione dello stato di portatore. Questo vale in particolare per l'attuale vaccino quadrivalente contro il meningococco, sebbene la componente A sia in grado di produrre una risposta immunitaria anche nel primo anno di vita, e per il vaccino inattivato contro la febbre tifoide costituito dal polisaccaride Vi di Salmonella typhi ³.

b) Le caratteristiche del viaggio

Le caratteristiche del viaggio sono rappresentate da 3 elementi fondamentali: itinerario, durata, sistemazione. Nell'ambito della stessa area geografica il rischio di contrarre una determinata malattia infettiva può variare considerevolmente in base all'itinerario, poiché la presenza di un determinato patogeno o del suo vettore può non essere uniforme sul territorio, coesistendo una accanto all'altra zone ad alta e a bassa intensità di trasmissione.

La durata del soggiorno è una variabile estremamente importante: infatti, solitamente il rischio di acquisire un'infezione è cumulativo. Studi sugli espatriati e sui viaggiatori con prolungate permanenze dimostrano che l'incidenza di patologie come la tubercolosi o la malaria aumenta in misura direttamente proporzionale al tempo trascorso in un'area endemica.

La sistemazione presso famiglie locali, oppure in tenda o in strutture precarie, è associata ad un aumento del rischio di infezioni trasmesse da vettori e di malattie a trasmissione oro-fecale. Le prime sono più frequenti in ambienti privi di aria condizionata e in strutture con soluzioni di continuo che permettono l'ingresso dei vettori, specialmente se situate in prossimità di raccolte d'acqua stagnante; le seconde sono legate alla minore igiene degli alimenti consumati e sono la conseguenza diretta della fecalizzazione ambientale, a sua volta legata al mancato o incongruo smaltimento dei liquami.

c) Il motivo del viaggio

Il motivo del viaggio deve sempre essere evidenziato: l'entità del rischio può variare a seconda che si tratti di turismo, trasferimento per lavoro, oppure visita a parenti e amici; quest'ultima modalità è tipica (ma non esclusiva) degli immigrati che ritornano nei luoghi d'origine, ed è riportata in letteratura mediante l'acronimo VFR (Visiting Friends and Relatives). Studi epidemiologici condotti sulle patologie d'importazione nei Paesi occidentali hanno evidenziato, specialmente nei bambini, un aumento del rischio di malattia infettiva tra i viaggiatori VFR, in particolare per quanto riguarda le patologie da vettori e quelle oro-fecali. Alla base di tale aumento del rischio troviamo costantemente alcuni fattori determinanti 4:

- una durata del soggiorno generalmente lunga (≥ 30 giorni);
- la sottovalutazione del rischio: i genitori di un bambino nato e cresciuto in Occidente possono sottovalutare i rischi legati ad un soggiorno nella madrepatria. Ne consegue una mancata o insufficiente applicazione delle misure antivettoriali e delle precauzioni alimentari;
- le situazioni di sovraffollamento e lo stretto contatto con la popolazione locale rendono più agevole la diffusione di determinati agenti patogeni (ad es. il meningococco);
- 4) una situazione non ottimale per quanto riguarda l'igiene dell'abitazione e dell'ambiente.

d) I fattori ambientali

I fattori ambientali sono rappresentati dagli agenti biologici responsabili di malattie infettive e parassitarie e dalle variabili che ne condizionano la presenza in un determinato ecosistema, quali ad esempio la densità del vettore, l'altitudine, la situazione climatica, la presenza di un serbatoio animale, la presenza di ampie raccolte d'acqua e altre ancora. Un esempio che racchiude contemporaneamente molte variabili ambientali è l'encefalite giapponese. Il virus responsabile è trasmesso da zanzare del genere Culex in aree rurali in cui sono presenti contemporaneamente abbondanti quantità d'acqua per la ricchezza di risaie e un serbatoio animale, rappresentato in questo caso dal maiale e dall'avifauna selvatica. La trasmissione del virus non risente ai Tropici di una variabilità stagionale, mentre nelle aree temperate dell'Asia l'attività si concentra da maggio a ottobre. Nella valutazione del rischio devono essere presi in considerazione tutti questi dati, oltre al tasso d'infezione del vettore (che nel caso dell'encefalite giapponese è piuttosto basso, pari al 3%) 5.

Le vaccinazioni

È fondamentale sottolineare che le vaccinazioni fondamentali per il bambino viaggiatore sono quelle di routine, in accordo con la schedula vaccinale del proprio paese. Talvolta è necessario modificare il calendario vaccinale standard, se la partenza è vicina. Entro certi limiti, è ammesso anticipare una dose di vaccino quando si tratta di garantire un certo livello di protezione prima della partenza. L'intervallo minimo per quanto riguarda le dosi dei vaccini di routine (esavalente, pneumococco e meningococco C) non deve essere inferiore alle 4 settimane 6. In certi casi si può privilegiare, per esavalente e pneumococco, una schedula simile a quella in uso nei paesi anglosassoni, ossia tre dosi ravvicinate durante i primi 6 mesi di vita e un richiamo nel secondo anno; ciò al fine di conferire in tempi brevi una protezione elevata.

Il bambino di età ≥ 12 mesi dovrebbe essere vaccinato contro morbillo, parotite e rosolia ma, se si trova nella fascia d'età 6-11 mesi ed è imminente la partenza verso un'area in cui esiste un sostanziale rischio di morbillo, la vaccinazione può essere anticipata. Poiché la risposta immunitaria è subottimale al di sotto dei 12 mesi, il calendario vaccinale dovrà essere proseguito senza tener conto della dose praticata in condizioni

di urgenza e si continuerà con l'usuale calendario a 2 dosi somministrate a 12-15 mesi e 5-6 anni ⁶.

Vi sono famiglie che per motivi ideologici rifiutano alcune, o tutte, le vaccinazioni pediatriche. In maniera più o meno consapevole, essi si affidano all'immunità di gruppo (herd immunity) garantita dall'elevata copertura vaccinale nel proprio paese di residenza. La previsione di un viaggio in un'area a rischio per malattie da tempo scomparse in Occidente, come la polio o la difterite, è potenzialmente in grado di mettere in crisi una scelta effettuata in nome di una presunta tutela della salute del figlio dai rischi insiti nella vaccinazione. Ciò potrebbe modificare la percezione del rischio e favorire un ripensamento e un recupero delle precedenti immunizzazioni mancate.

A questo articolo sono allegate due schede specifiche sulla prevenzione con la vaccinazione di malattie legate ai viaggi (colera e epatite A).

Conclusioni

In poco più di dieci anni diversi nuovi vaccini sono diventati disponibili in profilassi internazionale, ampliando notevolmente le possibilità di prevenzione. Nello stesso tempo la cultura della prevenzione nel viaggiatore internazionale è cresciuta in misura modesta nel nostro Paese, sia nell'ambito della classe medica sia a livello del pubblico. Il rischio è di possedere efficaci strumenti di prevenzione e utilizzarli poco e male. Compito del medico è di stabilire un ordine di priorità nelle vaccinazioni, sulla base della valutazione del rischio condotta secondo alcuni parametri: stato di salute del bambino, eventuali patologie croniche sottostanti, sicurezza ed efficacia del vaccino, gravità della malattia prevenibile con il vaccino e sua incidenza tra i viaggiatori che si recano in una determinata area, e infine stima della probabilità di esposizione in base alle caratteristiche del viaggio 7-9.

Infine, occorre ricordare il ruolo chiave dell'educazione del viaggiatore: la prevenzione vaccinale è importante, ma pari importanza rivestono le misure di tipo non farmacologico come le precauzioni alimentari, quelle contro i vettori, il lavaggio frequente delle mani ed altre strategie mirate alla prevenzione di specifiche patologie tropicali o alla riduzione degli infortuni. Non dobbiamo dimenticare che nel viaggiatore internazionale solo 1 decesso su 100 è legato ad una malattia infettiva, mentre gli infortuni rappresentano il 22% delle cause di morte 10.

M.L. Ciofi degli Atti et al. www.riap.it 30

Bibliografia

- Hill DR, Ericsson CD, Pearson RD, et al. The practice of travel medicine: guidelines by the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis 2006;43:1499-539. Available at: http://www.journals.uchicago. edu/cgi-bin/resolve?CID40908PDF
- ² Kitchener S. Viscerotropic and neurotropic disease following vaccination with the yellow fever 17D vaccine. Vaccine 2004;22:2103-5.
- Arguin PM, Kozarsky PE, Reed C, eds. Yellow book: health information for international travel 2008. US Department of Health and Human Services 2007. Available at: http://wwwn.cdc.gov/travel/contentYellowBook.aspx
- Bacaner N, Stauffer B, Boulware DR, et al. Travel medicine considerations for North American immigrants visiting friends and relatives. JAMA 2004;291:2856-64.

- 5 WHO. Japanese encephalitis vaccines. Wkly Epidemiol Rec 2006;81:331-40. Available at: http://www.who.int/wer/2006/wer8134_35.pdf.
- Pickering LK, Baker CJ, Long SS, et al., eds. Red Book: 2006 report of the committee on infectious diseases. 27th ed. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics 2006.
- Steffen R, Connor BA. Vaccines in travel health: from risk assessment to priorities. J Travel Med 2005;12:26-35.
- Neumann K. Family travel: an overview. Travel Med Infect Dis 2006;4:202-17.
- Giovanetti F. Immunisation of the travelling child. Travel Med Infect Dis 2007;5:349-64.
- Hargarten SW, Baker TD, Guptill K, et al. Overseas fatalities of United States citizen travelers. An analysis of deaths related to international travel. Ann Emerg Med 1991;20:622-6.

Dichiarazione di conflitto d'interessi della Commissione Vaccini SIAIP.

	Ciofi degli Atti	Azzari	Bartolozzi	Esposito	Fara	Giovanetti	Lo Giudice
Azioni o stock options	-	-	-	-	-	-	-
Consulenze	-	GSK SPMSD	WYE	-	SPMSD	-	-
Compenso ricevuto per la redazione del presente materiale	-	-	-	-	-	-	-
Fondi di ricerca	-	-	-	NOVARTIS GSK WYE CRUCELL	-	-	-
Compenso ricevuto per relazioni scientifiche o formazione	-	SPMSD	GSK WYE SPMSD	SPMSD WYE	SPMSD	SPMSD	SPMSD
Supporto spese congressi	NOVARTIS SPMSD	WYE	WYE	CRUCELL WYE	-	WYE	SPMSD
CHI: Chiron; GSK: GlaxoSmithKline; SF	PMSD: Sanofi Paste	eur MSD; W	YE: Wyeth				

COLERA

Distribuzione geografica: malattia endemica in numerose aree tropicali in tutti i continenti. Dal 2006 è iniziata una fase che registra un'aumentata incidenza globale, con importanti epidemie specialmente in Africa ¹. È disponibile la seguente mappa dell'OMS: http://gamapserver.who.int/mapLibrary/Files/Maps/Global_ChoeraCases_ITHRiskMap.png

Stima del rischio nel viaggiatore: 0.2 casi/100.000, con ampie variazioni a seconda dell'area visitata; tale dato potrebbe essere sottostimato, poiché una parte dei casi di colera si presenta con sintomi atipici, non distinguibili clinicamente dalla comune diarrea del viaggiatore. È stata osservata un'incidenza di 5/100.000 nei viaggiatori giapponesi, più frequentemente sottoposti a screening al rientro, ma questa osservazione richiede ulteriori conferme in altre sottopopolazioni di viaggiatori ². In corso di epidemia è stato stimato un rischio di 5 casi/1000 viaggiatori per anno ovvero 44 casi/100.000 per mese ³.

Sottogruppi a rischio aumentato: coloro che si recano in aree con standard igienici inadeguati e/o con epidemia in atto; viaggiatori VFR (Visiting Friends and Relatives); soggiorni prolungati (30 o più giorni); viaggi d'avventura ⁴.

Raccomandazione: il vaccino è raccomandato prioritariamente ai viaggiatori appartenenti ai sottogruppi a rischio aumentato (vedi→ item precedente). Può essere preso in considerazione nella prevenzione della diarrea da ETEC (vedi → "note").

Vaccini disponibili: vaccino inattivato (Dukoral), per somministrazione orale

Caratteristiche: contiene quattro ceppi di Vibrio cholerae sierogruppo 01 e la subunità B ricombinante della tossina colerica (rCTB).

Calendario: 3 dosi per bambini di 2-6 anni; 2 dosi per soggetti di età >6 anni, adolescenti e adulti. Distanza tra le dosi: da 1 a 6 settimane

Durata della protezione: sino a 3 anni nei bambini di età ≥ 6 anni e negli adulti; piuttosto breve (6 mesi) nei bambini di età < 6 anni ⁵.

Richiami: 1 dose di richiamo è raccomandata: a) dopo 2 anni dal ciclo primario per gli adulti e i bambini a partire dai 6 anni; b) dopo 6 mesi dal ciclo primario per i bambini da 2 a 6 anni.

Età minima di somministrazione: 2 anni

Efficacia: l'efficacia è risultata variabile in relazione alle caratteristiche della popolazione studiata, all'età e alla durata del periodo di follow up, e può giungere complessivamente sino all'85%. Il vaccino è efficace verso il sierogruppo 01 di *V. cholerae*, ossia il più diffuso a livello globale; non è efficace contro il sierogruppo emergente 0139, responsabile di epidemie in Paesi asiatici, dove comunque anche il sierogruppo 01 continua ad essere presente ⁵⁹.

Tempo intercorrente tra vaccinazione e inizio della protezione: circa 1 settimana dall'ultima dose 10.

Tollerabilità: sintomi gastroenterici come diarrea, dolore addominale, nausea o vomito sono stati osservati negli studi clinici con frequenze simili nel gruppo vaccino e nel gruppo placebo ¹⁰.

Controindicazioni: le stesse degli altri vaccini inattivati ¹⁰. Le malattie gastrointestinali acute costituiscono una controindicazione temporanea.

Note: in accordo con la scheda tecnica, non sono state osservate interferenze con il vaccino febbre gialla, né interferenze della risposta a Dukoral in caso di somministrazione contemporanea del vaccino tifoideo vivo attenuato (ma non sono disponibili dati riguardanti quest'ultimo vaccino in caso di co-somministrazione con Dukoral). Non studiate le co-somministrazioni con altri vaccini o con farmaci antimalarici.

La subunità B ricombinante della tossina colerica (rCTB) è simile dal punto di vista strutturale, immunologico e funzionale alla tossina termolabile o heat-labile toxine (LT) dell'E. coli enterotossigena (ETEC), patogeno diffuso in molti paesi in via di sviluppo (principalmente l'Africa, il Sud e il Sud-est dell'Asia, il Centroamerica e la parte tropicale del Sudamerica). ETEC è responsabile del 30-60% dei casi di diarrea del viaggiatore, e nei 2/3 di essi è coinvolta la tossina termolabile LT 10. Alcuni studi suggeriscono un ruolo protettivo del vaccino nei confronti delle enteriti da ETEC, con un'efficacia del 50-76% 11 12.

Bibliografia

- ¹ WHO. *Cholera, 2007.* Wkly Epidemiol Rec 2008;83:261-84. Available at: http://www.who.int/wer/2008/wer8331.pdf
- Wittlinger F, Steffen R, Watanabe H, et al. Risk of cholera among western and Japanese travelers. J Travel Med 1995;2:154-8.
- ³ Taylor DN, Rizzo J, Meza R, et al. Cholera among Americans living in Peru. Clin Infect Dis 1996;22:1108-9.
- Bacaner N, Stauffer B, Boulware DR, et al. Travel medicine considerations for North American immigrants visiting friends and relatives. JAMA 2004;291:2856-64.
- van Loon FP, Clemens JD, Chakraborty J, et al. *Field*

M.L. Ciofi degli Atti et al.

- trial of inactivated oral cholera vaccines in Bangladesh: results from 5 years of follow-up. Vaccine 1996:14:162-6.
- 6 Clemens JD, Sack DA, Harris JR, et al. Field trial of oral cholera vaccines in Bangladesh. Lancet 1986:2:124-7.
- Sanchez JL, Vasquez B, Begue RE, et al. Protective efficacy of oral whole-cell/recombinant-B-subunit cholera vaccine in Peruvian military recruits. Lancet 1994;344:1273-6.
- Taylor DN, Cárdenas V, Sanchez JL, et al. Two-year study of the protective efficacy of the oral whole cell plus recombinant B subunit cholera vaccine in Peru. J Infect Dis 2000;181:1667-73.

- Public Health Agency of Canada. Canadian Immunization Guide 2006 (7th edition). http://www.phac-aspc.gc.ca/publicat/cig-gci/pdf/cig-gci-2006 e.pdf.
- Tacket CO, Sack DA. Cholera vaccines. In: Plotkin SA, Orenstein WA, Offit PA, eds. Vaccines. Philadelphia, PA: Saunders Elsevier 2008, pp. 243-257.
- Steffen R, Castelli F, Nothdurft HD et al. Vaccination against Enterotoxigenic Escherichia coli, a cause of Traveler's Diarrhea. J Travel Med 2005;12:102-7.
- López-Gigosos R, García-Fortea P, Reina-Doña E, et al. Effectiveness in prevention of travellers' diarrhoea by an oral cholera vaccine WC/rBS. Travel Med Infect Dis 2007;5:380-4.

EPATITE A

Distribuzione geografica: si distinguono aree ad endemicità elevata (Asia, Africa, America Latina) e intermedia (Europa dell'Est) ¹. È disponibile la seguente mappa dell'OMS: http://gamapserver.who.int/mapLibrary/Files/Maps/Global_HepA_ITHRiskMap.png

Stima del rischio nel viaggiatore: 6 - 30/100.000 viaggiatori/mese di permanenza ².

Sottogruppi a rischio aumentato: viaggiatori VFR (Visiting Friends and Relatives); soggiorni prolungati (30 o più giorni); viaggi d'avventura ².

Raccomandazione: il vaccino è raccomandato per tutti i viaggiatori in aree ad endemicità elevata ed intermedia (vedi item → "distribuzione geografica"), indipendentemente dalle caratteristiche del viaggio.

Vaccini: sono attualmente disponibili i seguenti vaccini inattivati per somministrazione parenterale: Havrix, in formulazione adulti (età ≥ 16 anni) e bambini (età 5 mesi-15 anni); Epaxal (unica formulazione per bambini di età ≥ 12 mesi, adolescenti e adulti); Vaqta (in Italia è disponibile solo la formulazione per bambini e adolescenti, età 12 mesi-17 anni).

Caratteristiche: i vaccini sono ottenuti da colture cellulari e successivamente inattivati; un prodotto (Epaxal) ha come adiuvante il virosoma, gli altri due l'idrossido di alluminio.

Calendario: 2 dosi distanziate di 6-12 mesi.

Durata della protezione: in base a modelli matematici, dopo la seconda dose gli anticorpi protettivi potrebbero persistere per un periodo ≥ 25 anni negli adulti e ≥ 20 anni nei bambini (3-6).

Richiami: attualmente non esistono evidenze per raccomandare dosi di richiamo. Il vaccino induce la memoria immunologica ⁷. Inoltre, studi di follow up su coorti vaccinate hanno evidenziato una protezione persistente nel tempo ⁸.

Età minima di somministrazione: 12 mesi (Havrix bambini è registrato in Italia per la somministrazione a partire dai 5 mesi; all'estero è registrato dai 12 mesi).

Efficacia: comparsa di Ac protettivi nel 97-100% dopo la prima dose; nel 100% dopo la seconda 9-11.

Tempo intercorrente tra vaccinazione e inizio della protezione: 14 giorni ¹² ¹³. Il vaccino può essere somministrato anche ai viaggiatori *last minute* considerato che, secondo alcune osservazioni, risulterebbe efficace anche nella profilassi post-esposizione ¹⁴.

Tollerabilità: segnalate raramente le comuni reazioni locali e generali osservate con i vaccini inattivati 1.

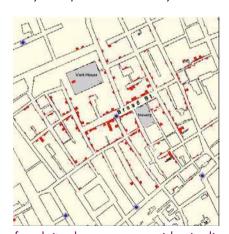
Controindicazioni: le stesse degli altri vaccini inattivati 1.

Note: esistono studi di co-somministrazione con alcuni vaccini pediatrici di routine, singoli o combinati, incluso un esavalente ¹⁵, che non hanno messo in evidenza interferenze significative nella risposta immunitaria né una maggiore reattogenicità. Quando il vaccino è somministrato prima dei 12 mesi è possibile un'interferenza da parte degli anticorpi materni acquisiti passivamente durante la gravidanza, quando presenti, e una conseguente minore risposta immunitaria ⁹. Ciò accade tipicamente quando la madre del bambino proviene da un'area endemica, in cui la popolazione contrae l'infezione da virus dell'epatite A entro i primi anni di vita.

Bibliografia

- Arguin PM, Kozarsky PE, Reed C, eds. Yellow book: health information for international travel, 2008. US Department of Health and Human Services, 2007. Available at: http://wwwn.cdc.gov/travel/contentYellowBook.aspx
- Mutsch M, Spicher VM, Gut C, et al. Hepatitis A virus infections in travelers, 1988-2004. Clin Infect Dis 2006;42:490-7.
- ³ van Damme P, Banatvala J, Fay O, et al. Hepatitis A booster vaccination: is there a need? Lancet 2003:362:1065-71.
- Werzberger A, Kuter B, Nalin D. Six years' follow-up after hepatitis A vaccination [letter]. N Engl J Med 1998;338:1160.
- Wiedermann G, Kundi M, Ambrosch F. Estimated persistence of anti-HAV antibodies after single dose and booster hepatitis A vaccination (0-6 schedule). Acta Trop 1998;69:121-5.
- ⁶ Bovier PA, Bock J, Loutan L, et al. Long-term immunogenicity of an inactivated virosome hepatitis A vaccine. J Med Virol 2002;68:489-93.
- van Herck K, van Damme P, Lievens M, et al. Hepatitis A vaccine: indirect evidence of immune memory 12 years after the primary course. J Med Virol 2004;72:194-6.
- Hammitt LL, Bulkow L, Hennessy TW, et al. Persistence of antibody to hepatitis A virus 10 years after

- vaccination among children and adults. J Infect Dis 2008;198:1776-82.
- ODC. Prevention of hepatitis A through active or passive immunization: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). MMWR 2006;55(RR07):1-23.
- Usonis V, Bakasenas V, Valentelis R, et al. Antibody titres after primary and booster vaccination of infants and young children with a virosomal hepatitis A vaccine (Epaxal). Vaccine 2003;21:4588-92.
- 11 Riedemann S, Reinhardt G, Ibarra H, et al. Immunogenicity and safety of a virosomal hepatitis A vaccine (Epaxal) in healthy toddlers and children in Chile. Acta Paediatr 2004;93:412-4.
- Ambrosch F, Wiedermann G, Jonas S, et al. Immunogenicity and protectivity of a new liposomal hepatitis A vaccine. Vaccine 1997;15:1209-13.
- Green MS, Cohen D, Lerman Y, et al. Depression of the immune response to an inactivated hepatitis A vaccine administered concomitantly with immune globulin. J Infect Dis 1993;168:740-3.
- Sagliocca L, Amoroso P, Stroffolini T, et al. Efficacy of hepatitis A vaccine in prevention of secondary hepatitis A infection: a randomised trial. Lancet 1999;353:1136-9.
- Stojanov S, Liese JG, Belohradsky BH, et al. Administration of hepatitis A vaccine at 6 and 12 months of age concomitantly with hexavalent (DTaP-IPV-PRP approximately T-HBs) combination vaccine. Vaccine 2007;25:7549-58.





Nel 1854 Londra fu colpita da una grave epidemia di colera. Il dott. John Snow, per capire le cause del diffondersi della malattia, utilizzò una piantina di Londra e questo gli permise di notare che i casi si concentravano attorno ad una pompa dell'acqua di Broad Street nel distretto di Soho. Snow capì che l'acqua rappresentava la via di diffusione della malattia molto prima che la contaminazione dell'acqua potesse essere dimostrata attraverso altri strumenti, e bloccando il funzionamento della pompa riuscì a fermare la malattia. Pubblicò i risultati delle sue ricerche in un'opera (On the Mode of Communication of Cholera) che venne fortemente criticata, in particolar modo da The Lancet, perché la sua teoria contrastava con l'idea allora predominante nel mondo scientifico che le malattie si trasmettessero per via inalatoria. Le ricerche successive dimostrarono che le sue ipotesi sulla trasmissione del colera erano corrette. A sinistra, la piantina usata da Snow: in rosso i casi di epidemia, in blu le pompe dell'acqua (da www.quadernodiepidemiologia.it); a destra, la pompa di Broad Street, ora Broadwick Street.

M.L. Ciofi degli Atti et al.

Asmaphone e dintorni

Marina Macchiaiolo



Parole chiave: Smartphone, iphone, asma, Asthma EPR 3

Da questo numero iniziamo a presentare degli strumenti pratici "tecnologici" di cui discutere poi più ampiamente sulla pagina web. Per cominciare una applicazione per iphone per classificare la gravità dei pazienti asmatici ed impostare correttamente la terapia.

In questo numero presentiamo una piccola rubrica interattiva che si svilupperà prevalentemente sul sito web (www.riap.it) che, speriamo, tutti voi conosciate e frequentiate regolarmente. La rubrica "Strumenti" è un angolo dove approfondire un argomento con una ricaduta pratica nel nostro agire. Strumenti teorici, ad esempio argomenti di epidemiologia da utilizzare come decodificatori per le nostre letture o i nostri studi, o strumenti pratici che possano alleviare un po' la fatica del quotidiano. In questo la tecnologia ci offre una serie di possibilità tutte da esplorare. Da qui l'idea di sperimentare e condividere le varie opinioni su alcuni di questi strumenti, con l'attesa di generare una vivace discussione e di ricevere altri suggerimenti. Cominceremo da una applicazione per smartphone ma l'idea è quella di condividere ogni genere di ausilio, da un buon sito internet ricco di informazioni utili, a un programma per pc ecc.

Le premesse fondamentali sono due:

1) è vero, siamo invasi da neologismi inglesi di cui forse non sentivamo la necessità ma ci sono dei meccanismi a cui è difficile resistere. Francamente, ormai,

di fronte a chi dice "day hospital" magari aspirando il più possibile l'acca e chi dice "ospedale di giorno" sentiamo di trovarci più a disagio con i secondi, per cui in questa rubrica eviteremo i tecnicismi incomprensibili ma ci adatteremo al linguaggio comune senza tentativi di tradurre quello che è ormai è diventato intraducibile;

2) dietro alle proposte presentate non ci sono conflitti di interesse, stiamo solo cercando di identificare mezzi che ci rendano la vita più semplice, indipendentemente da chi li produce. In questo caso presenteremo un'applicazione per iphone ma, lo dichiariamo, non abbiamo ricevuto nessun finanziamento dal signor Job (!) che tra l'altro in questo periodo ha problemi più seri tra class action e antenne che non funzionano. Nel caso specifico ci sarà certamente chi storcerà il naso visto che, come per il calcio, intorno al "melamondo" ci si schiera tra sostenitori adoranti e detrattori feroci, però poiché come per il calcio i sostenitori sembrano essere ovunque e tanti (e l'iphone ce l'hanno in molti) ignoriamo la diatriba e speriamo di essere utili ai più.

UOC Pediatria Generale, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Roma

marina.macchiaiolo@gmail.com

Ci scusiamo per gli appartenenti alla terza categoria: quelli che la tecnologia la subiscono senza preferenze specifiche, beh forse questa non è la rubrica che fa per voi, tuttavia se volete suggerire qualche buona lettura saremo lieti di condividerla con voi.

Asthma EPR 3 è un'applicazione scaricabile gratuitamente (nella versione base) che permette di classificare sulla base dei sintomi la gravità di un paziente con asma e verificare quale è il più adequato. Basata sulle linee guida evidence based per la diagnosi ed il trattamento dell'asma (Expert Panel Report 3 (EPR3): Guidelines for the Diagnosis and Management of Asthma) del NHBLI (National Hearth Blood and Lung Institute) del NHI (National Health Institute) americano, fornisce delle schede interattive per classi di età . Frequenza dei sintomi respiratori, dei risvegli notturni , dell'uso dei Beta2-agonisti short acting (SABA), numero delle riacutizzazioni in cui è necessario ricorrere all'uso di corticosteroidi, funzionalità respiratoria, interferenza con le attività auotidiane, sono le informazioni richieste da inserire nella specifica scheda interattiva per età.

Sulla base delle informazioni inserite viene calcolato automaticamente il gradino di severità con rimando alla terapia iniziale consigliata.

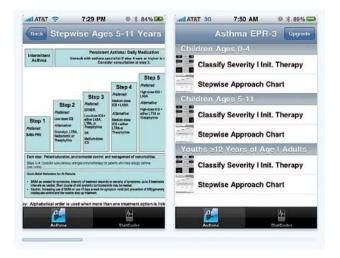
Ovviamente esiste anche una versione upgrade a pagamento per la valutazione di controllo (follow-up) e aggiustamenti terapeutici.

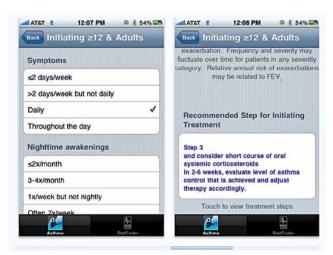
È un'applicazione veramente semplice, inutile per gli esperti di asma, ma non per tutti gli altri che possono riverificare ogni volta la classificazione di gravità e la terapia suggerita dalle linee guida. Ora, chiaramente alla base è necessaria una buona conoscenza della linea guida in questione e soprattutto la sua condivisione. A tal proposito aspettiamo i commenti degli "asmologi" che sicuramente conoscono con precisione le differenze tra queste linee guida e le altre (GINA ecc.) .

Perché scaricare un'app del genere? Semplicemente perché controllare il proprio operato non fa mai male. Le linee guida sono solo delle linee dalle quali talvolta ci si può o ci si deve discostare, l'importante è farlo sempre in modo consapevole. Ecco, avere qualche strumento che ti ricordi rapidamente quale è la traccia aumenta certamente il grado di consapevolezza.

Ovviamente il tutto è in inglese ma a parte lo sforzo di intuire qualche acronimo, il livello di conoscenza richiesta è di un inglese medico scolastico. Stranamente questa applicazione pubblicata nel dicembre 2009 non ha ricevuto alcun commento di valutazione. I commenti e la valutazione media dei consumatori pubblicati per le applicazioni sono uno strumento utilissimo per farsi almeno un'idea iniziale sulle applicazioni da scaricare. In questo caso nessun commento, perciò sebbene lo abbiamo utilizzato con soddisfazione ci rimane il dubbio di qualche difficoltà che ci è sfuggita e quindi se vi va di provarlo aspettiamo i vostri commenti .

In questo numero della RIAP troverete anche una sezione di infographics sulla diagnosi e la terapia dell'attacco acuto d'asma. La notizia è che un'applicazione simile a quella presentata per l'attacco acuto ancora non c'è, che ne dite sarebbe una buona idea no?





M. Macchiaiolo WWW.riap.it 36

: infographics

03/2010 • 37

