

RIAP

immunologia
pediatria
rivista
Allergologia



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

Salvatore Barberi, Umberto Pelosi,
Giuseppe Pingitore, Giampaolo Ricci

Segretario

Salvatore Barberi

Revisori dei conti

Rachele Antignani, Gian Luigi Marseglia

03

giugno 2011 • anno XXV

www.riap.it



EDITORIALE

1

ASMA

I test di provocazione bronchiale

a cura della Commissione Asma della SIAIP

Katia Cuppari, Antonio Di Marco, Iolanda Chinellato, Massimo Pifferi, Fabio Decimo, Michele Miraglia del Giudice, Ahmad Kantar



4

ALLERGIE

Rischio clinico e consenso informato in allergologia pediatrica

Francesco Macri, Valeria Tromba, Valerio Massaccesi, Ilaria Peparini



17

IMMUNOLOGIA

Probiotici: possibilità di regolazione della risposta allergica

Lorenzo Drago, Valentina Rodighiero



25

VACCINI

Il Piano nazionale per l'eliminazione del morbillo e della rosolia congenita 2010-2015

a cura della Commissione Vaccini della SIAIP

Marta Gofi degli Atti, Chiara Azzari, Giorgio Bartolozzi, Susanna Esposito, Gaetano Maria Fara, Milena Lo Giudice, Caterina Rizzo



34

NEWS

2

ALLERGIE

SCIT in età pediatrica Update 2010

a cura della Commissione Immunoterapia Specifica della SIAIP

Guglielmo Scala, Sergio Arrigoni, Salvatore Barberi, Annamaria Bianchi, Lucia Caminiti, Giovanna De Castro, Salvatore Tripodi



10

-  Autori stranieri o argomenti internazionali
-  Relazione medico-famiglie o punto di vista delle famiglie
-  <40 Autore/i di età inferiore a 40 anni
-  Revisione sistematica
-  Materiale iconografico
-  Critical Appraised Topic
-  Contributo originale
-  Caso clinico
-  Commissione SIAIP

Le fotocopie per uso personale del lettore possono essere effettuate nei limiti del 15% di ciascun fascicolo di periodico dietro pagamento alla SIAE del compenso previsto dall'art. 68, commi 4 e 5, della legge 22 aprile 1941 n. 633. Le riproduzioni effettuate per finalità di carattere professionale, economico o commerciale o comunque per uso diverso da quello personale possono essere effettuate a seguito di specifici ca autorizzazione rilasciata da AIDRO, Corso di Porta Romana n. 108, Milano 20122, E-mail: segreteria@aidro.org e sito web: www.aidro.org.

Aut. Trib. di Pisa n. 14/86 dell'11/11/86

Rivista stampata su carta TCF (Total Chlorine Free) e verniciata idro.

Internet fa bene o male?

Ai lettori della RIAP non sarà sfuggito un case report (italiano) pubblicato su Lancet relativo a un ragazzo che a seguito di una delusione amorosa aveva delle crisi di asma ogni volta che entrava su Facebook. Qualcosa a metà tra la competenza dello psicologo e quella dell'allergologo, che si aggiunge al lungo elenco degli effetti collaterali dell'uso intensivo di Internet da parte dei ragazzi: insonnia, obesità, depressione... Certo era difficile prevedere che oltre i farmaci saremmo arrivati a prescrivere anche l'astensione dall'uso dei social network. Ma davvero l'uso di Internet da parte dei ragazzi va visto come una assoluta disgrazia? Provate a pensare ad una società nella quale la diffusione dell'informazione avviene solo attraverso mezzi digitali e dove non esiste la carta stampata. Ora, in questa società abituata ai media digitali, immaginate che vengano annunciate alcune grandi rivoluzioni: il libro, la rivista, il giornale *di carta*. E provate ad immaginare le reazioni: niente interattività, nessuna risorsa multimediale, nessun link ad altre risorse esterne...che noia! Questo paradossale esercizio viene proposto da Steven Johnson nel libro di qualche anno fa "Tutto quello che fa male ti fa bene". L'esercizio è utile per riflettere su come alcune critiche siano l'effetto di un po' di nostalgia per un processo di raccolta delle informazioni tradizionale che abbiamo vissuto in prima persona e con il quale abbiamo confidenza. Ma la cultura di massa è diventata molto più complessa rispetto alle vecchie generazioni e di conseguenza la mente viene stimolata in modo nuovo, forte, e con nuovi mezzi. La domanda è: l'uso dei media digitali può produrre benefici nel bambino e nel ragazzo? Se pensiamo ai nostri figli incollati allo schermo dello stesso videogioco per ore, la disapprovazione è istintiva. Però, a pensarci bene, i videogiochi rappresentano un esercizio di logica decisionale. In fondo quello che succede è che il giocatore deve affrontare un problema e per progredire nel gioco deve trovare una soluzione. Stanchi di sentire i continui beep dei messaggi di Facebook che arrivano ai nostri ragazzi? Eppure l'uso dei social network rappresenta un mirabile training per l'interazione (e il lavoro) di gruppo. Inoltre, queste azioni vengono eseguite con divertimento, quindi la logica sottostante viene appresa facilmente. Non è un caso che alcune realtà formative sperimentali cerchino di utilizzare questi strumenti per la formazione del bambino e del ragazzo. In generale la ricchezza di informazioni alla quale siamo esposti attraverso Internet presenta comunque alcuni rischi. Noi stessi come professionisti siamo detentori di un enorme potere se siamo in grado di cercare efficacemente e rapidamente le informazioni che ci interessano, ma possiamo essere orribilmente superficiali se la nostra ricerca delle informazioni si ferma a Wikipedia. Dell'accessibilità delle informazioni e dell'uso inopportuno di tutto questo ben di Dio si parla in un libro di Andrew Keen "Dilettanti.com" che si scaglia ferocemente sul lavoro dei non professionisti e glorifica il ruolo degli esperti. Cosa succede se i nostri ragazzi accedono a Internet per cercare informazioni che riguardano la loro salute? Pensiamo ad un adolescente con asma bronchiale grave refrattaria alla terapia che cerca una soluzione al suo problema su Internet. Se provate voi stessi a cercare informazioni usando Google vi accorgete che i risultati non sono affatto confortanti e che la qualità delle informazioni disponibili non è eccelsa. Esiste un problema che riguarda l'uso delle informazioni, il riconoscimento delle fonti affidabili e la loro disponibilità ed accessibilità. Non è un problema che riguarda solo la salute, ovviamente, ma il pediatra deve sviluppare nuove abilità per contribuire (almeno) al settore di propria competenza.

Alberto E. Tozzi
redazioneriap@gmail.com

a cura di *Manuela Moncada*

Parole chiave: asma, omalizumab, Immunoterapia sublinguale, Enterocolite allergica da proteine del latte vaccino, vaccino antinfluenzale, influenza A(H1N1), immunodeficienze primitive

La prevalenza dell'asma negli Stati Uniti

Questo studio pubblicato a gennaio sul *Morbidity and Mortality Weekly Report* condotto dal 2006 al 2008 dal CDC indaga le differenze nella prevalenza dell'asma tra diversi gruppi demografici negli Stati Uniti. Nel periodo preso in esame la prevalenza di asma nella popolazione generale era 7,8%; nei bambini saliva al 9,3 % ed era più alta tra ispanici, portoricani e neri. In particolare i risultati di questo studio confermano che nella popolazione degli Stati Uniti la prevalenza di asma varia in base ai gruppi demografici e allo stato socio-economico. I risultati del report sono confrontabili con i report precedenti sullo stesso argomento. Da tenere presente quando si interpreta la prevalenza dell'asma anche in altre aree geografiche.

Moorman JE et al. Current asthma prevalence - United States, 2006-2008. *MMWR Surveill Summ.* 2011 Jan 14;60 Suppl:84-6.

Omalizumab e controllo dell'asma

Si tratta di un trial randomizzato in doppio cieco che confronta in un gruppo di bambini, adolescenti e giovani adulti l'uso di omalizumab verso placebo come aggiunta alla terapia di base per asma. Nei 419 pazienti arruolati, di cui il 73% con asma severa o moderata, l'uso di omalizumab ha ridotto significativamente i giorni con sintomi di asma e gli episodi di riacutizzazione rispetto al placebo. I miglioramenti con il farmaco in esame sono stati registrati nonostante una riduzione nell'uso di glucocorticoidi e di long-acting beta-agonists.

Busse WW et al. Randomized trial of omalizumab (anti-IgE) for asthma in inner-city children. *N Engl J Med.* 2011 Mar 17;364(11):1005-15.

Sicurezza della SLIT

Questa review ci dice che l'immunoterapia sublinguale (SLIT) è ormai praticata comunemente in Europa ed è riconosciuta come una alternativa alla via iniettiva (SCIT). In particolare la via sublinguale è particolarmente indicata nei bambini dal momento che non è dolorosa. Al momento non sono stati riportati casi di reazioni fatali; le reazioni avverse sono perlopiù moderate e riguardano il cavo orale (bruciore, prurito) o il tratto gastrointestinale (dolori, nausea) e generalmente si risolvono in pochi giorni senza alcun intervento.

Ciprandi G, Marseglia GL. Safety of sublingual immunotherapy. *J Biol Regul Homeost Agents.* 2011 Jan-Mar;25(1):1-6.

Enterocolite allergica da proteine del latte vaccino (FPIES)

La prevalenza e la storia naturale di questa malattia sono ancora sconosciute. Questo studio prospettico cerca di determinare la prevalenza, le manifestazioni cliniche e la percentuale di ricovero della FPIES. I risultati dello studio, condotto su 13 mila bambini con età inferiore a nove mesi e una storia di vomito ricorrente ritardato,

challenge positivo al latte, letargia e altri sintomi, ci dicono che la prevalenza di FPIES è significativa e che i sintomi più comuni sono vomito ricorrente, letargia, diarrea, pallore, diarrea e diarrea ematica. In tutti i pazienti la malattia è insorta entro i primi sei mesi di vita.

Katz Y et al. The prevalence and natural course of food protein-induced enterocolitis syndrome to cow's milk: a large-scale, prospective population-based study. *J Allergy Clin Immunol.* 2011 Mar;127(3):647-53.e1-3.

Efficacia del vaccino antinfluenzale e patologie croniche

Questo studio ha identificato una coorte di 152 mila persone con condizioni croniche importanti nella provincia di Navarra, in Spagna, attraverso l'uso di record elettronici forniti da personale sanitario per ottenere una stima dell'efficacia del vaccino antinfluenzale per la stagione 2010/2011. I risultati indicano un'efficacia del vaccino trivalente del 31% (intervallo di confidenza al 95%: 20-40%) nel prevenire casi di influenza-like illness (ILI) e del 58% (intervallo di confidenza al 95%:11-80%) nel prevenire casi di influenza confermati in laboratorio. L'aver ricevuto sia il trivalente stagionale sia il monovalente per l'influenza A(H1N1) nella stagione 2009/2010 ha registrato un'efficacia del 68% (intervallo di confidenza al 95%: 23-87%) nel prevenire casi confermati in laboratorio.

Castilla J et al. Effectiveness of trivalent seasonal and monovalent influenza A(H1N1)2009 vaccines in population with major chronic conditions of Navarre, Spain: 2010/11 mid-season analysis. *Euro Surveill.* 2011 Feb 17;16(7). pii: 19799.

Immunodeficienze primitive nelle patologie autoimmuni

La prevalenza delle immunodeficienze primitive nei bambini con patologie autoimmuni non è ben conosciuta. Questo studio retrospettivo ha analizzato una coorte di pazienti con diverse patologie autoimmuni dal giugno 2005 al dicembre 2006 nel servizio di reumatologia e immunologia di un ospedale di terzo livello in Canada. 33 pazienti sono stati inclusi nello studio. Di questi 5 avevano una immunodeficienza primitiva: 2 una immunodeficienza comune variabile, 1 una immunodeficienza combinata e 2 un deficit di fattori del complemento. Altri 4 pazienti avevano un diminuito livello di immunoglobuline, linfopenia (cellule B), ma non rientravano completamente nei criteri di una immunodeficienza primitiva ai tempi dello studio. Nessuno di questi 9 pazienti aveva una particolare storia familiare e nessuno aveva una storia di infezioni ricorrenti. Gli autori concludono che una proporzione significativa di pazienti che presentano una condizione autoimmune hanno una immunodeficienza primitiva.

Barsalou J et al. High prevalence of primary immune deficiencies in children with autoimmune disorders. *Clin Exp Rheumatol.* 2011 Jan-Feb;29(1):125-30. Epub 2011 Feb 23.

I test di provocazione bronchiale

a cura della Commissione Asma della SIAIP

Katia Cuppari¹, Antonio Di Marco², Iolanda Chinellato³, Massimo Pifferi⁴, Fabio Decimo⁵, Michele Miraglia del Giudice (coordinatore), Ahmad Kantar⁶



TEST AL MANNITOLO

Parole chiave: asma bronchiale, iperreattività bronchiale, mannitolo

Abstract

I test di provocazione bronchiale, attualmente impiegati per la valutazione del paziente asmatico, possono utilizzare stimoli diretti (istamina o metacolina) o indiretti (esercizio fisico, allergeni, adenosina monofosfato, soluzione salina ipertonica e inalazione di polvere di mannitolo)¹. Il test al mannitolo, di recente applicazione, a differenza di istamina e metacolina che agiscono direttamente sulla muscolatura liscia bronchiale, è in grado di indurre ostruzione bronchiale per un'azione indiretta sulla fibrocellula muscolare liscia bronchiale ad opera di mediatori pro-infiammatori e/o neuromediatori rilasciati da cellule effettrici quali mastociti, eosinofili e cellule neuronali^{2,3}. Per tali caratteristiche sembra correlare meglio con il grado di iperreattività e di infiammazione delle vie aeree rispetto agli altri test (Tab. I), presentando, inoltre, numerosi vantaggi rappresentati dalla buona riproducibilità, facilità e velocità di esecuzione e generalmente buona tollerabilità^{4,6}.

Introduzione

Il test di provocazione bronchiale con mannitolo consente di valutare il grado di iperreattività e di infiammazione delle vie aeree in soggetti collaboranti non ostruiti ($FEV_1 > 80\%$) affetti da asma bronchiale a partire dai 7 anni di età.

Metodica

Per effettuare tale test si utilizza un kit (Osmohale™) composto da capsule contenenti polvere secca di mannitolo (0, 5, 10, 20, 40 mg) da inalare tramite un inalatore monouso (Osmohaler®)⁷. Il test inizia con l'effettuazione di una semplice spirometria seguita

¹ UOC di Genetica ed Immunologia Pediatrica, policlinico universitario di Messina; ² Dirigente I Livello UOC Broncopneumologia Dipartimento di Medicina Pediatrica Ospedale Pediatrico Bambino Gesù – IRCCS; ³ Dipartimento di Pediatria Università di Verona; ⁴ Dipartimento di Pediatria Università di Pisa; ⁵ Dipartimento di Pediatria Seconda Università di Napoli; ⁶ High Altitude Paediatric Asthma Centre, Misurina (BL)

Tab. I. Caratteristiche del test di provocazione bronchiale con mannitolo.

	Challenge diretti	Challenge indiretti
Meccanismo	Effetto diretto sui recettori delle vie aeree	Determinano rilascio di mediatori
Esempi	Istamina, Metacolina	Esercizio fisico, Ipertonica salina, EVI, Mannitolo, cAMP
Dipendenza da: Funz. Muscolo liscio vie aeree Calibro vie aeree Flogosi vie aeree	++++ +++ ++	++ Nessuno o Minimo ++++
Dose massima richiesta	Bassa (1,0 mg)	Alta (Mannitolo: 635 mg – cAMP: 100 mg)
Sensibilità	Alta	Bassa
Specificità	Bassa	Alta
Valore Diagnostico	Esclusione Asma	Conferma Asma

dall'inalazione della capsula vuota (0 mg). Durante l'inalazione a tutti i soggetti viene applicato uno stringinaso e si richiede di espirare attraverso la bocca per ridurre al minimo la deposizione orofaringea della polvere di mannitolo. Dopo 1 minuto dall'inalazione viene valutato il migliore FEV₁ ottenuto al meglio di 3 misurazioni.

Come interpretare i test

Il test è considerato positivo per una dose di mannitolo in grado di provocare una caduta del FEV₁ $\geq 15\%$ (PD15) rispetto al valore basale o $\geq 10\%$ di caduta

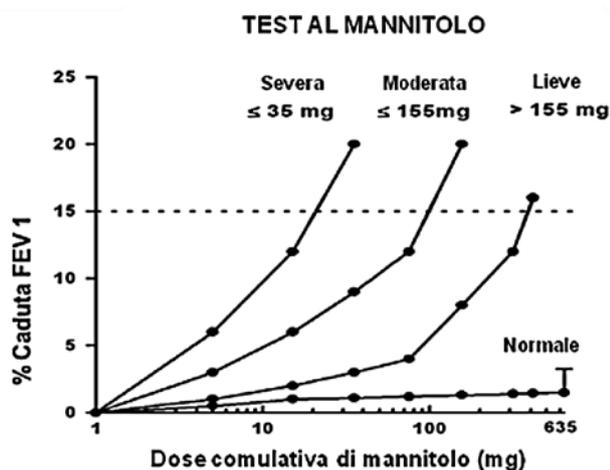


Fig. 1. Grado di iperreattività bronchiale in base alla dose cumulativa di mannitolo in grado di provocare una caduta del FEV₁ $\geq 15\%$ (PD15).

fra due dosi consecutive, fino ad arrivare ad una dose cumulativa massima di 635 mg. Si valuta, inoltre, anche il rapporto dose-risposta (RDR) ottenuto dalla caduta del FEV₁ (%) in relazione alla dose cumulativa di mannitolo necessaria per provocare tale caduta. In tal modo è possibile definire l'iperreattività bronchiale del paziente in lieve, moderata e severa. (Fig. 1).

Quando richiederlo

Tale test può essere utilizzato in soggetti affetti da asma bronchiale, a partire dai 7 anni di età, per valutare il grado di iperreattività e di infiammazione delle vie aeree e per seguire nel tempo l'andamento della malattia e la relativa risposta al trattamento⁸.

Conclusione

In conclusione, se ulteriori studi confermeranno quanto attualmente osservato, il test al mannitolo potrebbe rappresentare il test di provocazione bronchiale aspecifica di scelta per la migliore riproducibilità, la maggiore semplicità e velocità esecutiva, il minor costo e la buona tollerabilità.

Bibliografia

- 1 Cockcroft D, Davis B. Direct and indirect challenges in the clinical assessment of asthma. Ann Allergy Asthma Immunol 2009;103:363-70.

- 2 van Schoor J, Joos GF, Pauwels RA. *Indirect bronchial hyperresponsiveness in asthma: mechanisms, pharmacology and implications for clinical research.* Eur Respir J 2000;16:514-33.
- 3 Joos GF, O'Connor B, Anderson SD, et al. *Indirect airway challenges.* Eur Respir J 2003;21:1050-68.
- 4 Sverrild A, Porsbjerg C, Thomsen SF, et al. *Diagnostic properties of inhaled mannitol in the diagnosis of asthma: a population study.* J Allergy Clin Immunol 2009;124:928-32.
- 5 Barben J, Roberts M, Chew N, et al. *Repeatability of bronchial responsiveness to mannitol dry powder in children with asthma.* Pediatr Pulmonol 2003;36:490-4.
- 6 Rundell KW, Slee JB. *Exercise and other indirect challenges to demonstrate asthma or exercise-induced bronchoconstriction in athletes.* J Allergy Clin Immunol 2008;122:238-46.
- 7 Anderson SD, Brannan J, Spring J, et al. *A new method for bronchial-provocation testing in asthmatic subjects using a dry powder of mannitol.* Am J Respir Crit Care Med 1997;156(3 pt):758-65.
- 8 Anderson SD. *Indirect challenge tests. airway hyperresponsiveness in asthma: its measurement and clinical significance.* Chest 2010;138(2 Suppl):25S-30S.

IL TEST DA SFORZO

Parole chiave: broncocostrizione indotta da esercizio fisico, test da sforzo, diagnosi di asma

Abstract

Il test da sforzo viene utilizzato sia nella diagnosi della malattia che per valutare gli effetti dei farmaci antiasmatici e richiede una metodica il più possibile standardizzata. In età pediatrica il test da sforzo viene generalmente praticato su tappeto mobile con la corsa libera. Un test da sforzo positivo in un bambino asmatico è indice di uno scarso controllo dell'asma e indica la necessità di una revisione del piano terapeutico.

Introduzione

La broncocostrizione indotta da esercizio fisico (EIB) è un fenomeno che si verifica nel 40-90% degli asmatici e il test da sforzo viene utilizzato sia nella diagnosi della malattia che per valutare gli effetti dei farmaci antiasmatici. Il test da sforzo, nella diagnosi di asma, ha una sensibilità che varia dal 40 al 60% e una specificità dell'80-90%. Lo stimolo attraverso il quale l'esercizio fisico causa la broncocostrizione è l'iperventilazione conseguente allo sforzo fisico che provoca la respirazione orale con la perdita del riscaldamento e umidificazione dell'aria, caratteristico della respirazione nasale. L'aria fredda inalata determina il raffreddamento della superficie delle vie aeree con perdita di calore ed acqua dalla mucosa bronchiale. Secondo alcuni autori l'evaporazione di acqua con conseguente aumento dell'osmolarità del liquido periciliare determinerebbe rilascio dei mediatori dalle mast-cellule con conseguente broncospasmo. Secondo altri invece, alla perdita di calore dalla mucosa bronchiale, il letto vascolare bronchiale rispondereb-

be con una contrazione; la cessazione dell'esercizio fisico provocherebbe un ingorgo vascolare ed edema causati dal rapido ripristino del volume ematico che sarebbero quindi responsabili dell'EIB.

Metodica

Il test da sforzo richiede una metodica il più possibile standardizzata, le condizioni di umidità e temperatura devono essere di 23°C ed il 50% di umidità relativa. Nel bambino il test da sforzo viene generalmente praticato su tappeto mobile con la corsa libera; il protocollo prevede, prima di iniziare il test, l'esecuzione di un esame spirometrico con un valore di FEV₁ ≥ 80% del valore teorico. È importante inoltre che il bambino non abbia assunto nelle 24 ore precedenti nessun farmaco. Il test consiste nell'eseguire una corsa nella quale la velocità e la pendenza sono modulati per effettuare 4-6 minuti di esercizio vicino ai livelli massimi e con una durata totale di esercizio pari a 6-8 minuti.

Per i bambini al di sotto di 12 anni la durata di solito è 6 minuti; per bambini più grandi e per gli adulti invece è di 8 minuti.

Partendo da velocità e pendenza basse, man mano si incrementano entrambe durante i primi 2-3 minuti di esercizio fino a che la frequenza cardiaca raggiunge l'80-90% del massimo predetto (calcolato come 220 - età).

La procedura prevede di aumentare prima rapidamente la velocità del tappeto e successivamente di innalzare la pendenza fino al raggiungimento della frequenza cardiaca desiderata.

La velocità e la pendenza del tappeto mobile vengono incrementati per ottenere una frequenza cardiaca che sia mantenuta per almeno 4 minuti. Ciò richiede, di solito, un totale di 6-8 minuti di esercizio. Una velocità maggiore di 4,5 km/h e una pendenza maggiore del 10-15% permette, di solito, di raggiungere la frequenza cardiaca bersaglio nei soggetti sani.

Il FEV₁ viene misurato prima dell'esercizio e 1, 5, 10, 15, 20 e 30 minuti dopo il test. La risposta al test si considera positiva quando si assiste ad una caduta del FEV₁ post sforzo superiore o uguale al 15% rispetto al FEV₁ basale.

Tipicamente, la broncocostrizione inizia subito dopo l'esercizio, raggiunge il massimo dopo 5-8 minuti e scompare spontaneamente entro 60 minuti al massimo. Frequentemente, durante l'attività fisica, si può riscontrare una broncodilatazione transitoria che talvolta può essere ancora presente subito dopo il termine dello sforzo fisico.

Come interpretare il test

Un test da sforzo positivo in un bambino asmatico è indice di uno scarso controllo dell'asma e indica la necessità di una revisione del piano terapeutico. Il test da sforzo va utilizzato anche per valutare l'efficacia del trattamento farmacologico prescritto per la prevenzione dell'EIB.

Quando richiederlo

L'attività fisica rappresenta un importante fattore nello sviluppo psicofisico del bambino asmatico nonostante la natura della patologia generi il timore che l'attività sportiva possa essere controproducente per la malattia o addirittura pericolosa per la salute del bambino.

Un test da sforzo va richiesto nel bambino che presenta asma durante l'esercizio fisico, per valutare la presenza di EIB e per stabilirne il trattamento.

Conclusione

Il test da sforzo è utile per valutare la presenza di EIB e per valutare gli effetti dei farmaci antiastmatici. Il test da sforzo fornisce comunque una valutazione ad un test di provocazione svolto in laboratorio e non riflette compiutamente la risposta all'esercizio spontaneo, né l'incidenza e la prevalenza dell'asma indotta dall'attività sportiva condotta di routine. Nelle condizioni psicofisiche ed ambientali più disparate, come quelle che realmente si verificano durante la pratica sportiva, è possibile per ogni asmatico andare incontro ad EIB.

Bibliografia di riferimento

- Anderson SD, Schoeffel RE, Follet R, et al. *Sensitivity to head and water loss at rest and during exercise in asthmatic patients.* Eur J Respir Dis 1982;63:459-71.
- ATS guidelines for methacholine and exercise challenge testing. Am J Respir Crit Care Med 2001;163:292-3.
- Brannan JD, Koskela H, Anderson SD, et al. *Responsiveness to mannitol in asthmatic subjects with exercise and hyperventilation-induced asthma.* Am J Respir Crit Care Med 1999;158:1120-6.
- Chen WY, Horton DJ. *Heat and water loss from the airways and exercise-induced asthma.* Respiration 1977;34:305-13.
- Cropp GJ. *The exercise bronchoprovocation test: standardization of procedures and evaluation of response.* J Allergy Clin Immunol 1979;64:627-33.
- Eggleston PA. *Methods of exercise challenge.* J Allergy Clin Immunol 1984;73:666-9.
- McFadden ER. *Exercise-induced asthma: assessment of current etiologic concepts.* Chest 1987;91:151S-157S.
- Nish WA, Schwietz LA. *Underdiagnosis of asthma in young adults presenting for USA basic training.* Ann Allergy 1992;69:239-42.
- Sinclair DG, Sims M, Hoad NA, et al. *Exercise-induced airway narrowing in army recruits with a history of childhood asthma.* Eur Respir J 1995;8:1314-7.
- Tenholder M, Moser FRJ, Koval JC, et al. *The flow volume loop in upper airway obstruction masquerading as asthma.* Immunol Allergy Pract 1987;9:33-43.

TEST ALLA METACOLINA

Parole chiave: metacolina test, iperreattività bronchiale, PD20FEV₁

Abstract

Il test di provocazione bronchiale con metacolina consente di valutare la reattività bronchiale in soggetti non broncostruiti (FEV₁ > 80%) ed è indicato quando vi è una spirometria normale ma la storia clinica è indicativa di broncoreattività. Il test risulta ben riproducibile, standardizzato, non costoso ed in grado di evocare una curva dose-risposta negli adulti e nei bambini di età superiore ai 6 anni. Negli ultimi anni diversi lavori in letteratura evidenziano la possibilità di una sua esecuzione anche in bambini in età prescolare (3-5 anni) ma ad oggi, non sono disponibili protocolli ben standardizzati. Il test, preceduto dall'esecuzione di una spirometria semplice, consiste nell'inalazione per aerosol di dosi crescenti di metacolina con relative spirometrie di controllo che vengono eseguite dopo 2-5 minuti da ogni inalazione. Se si verifica una riduzione del 20% del FEV₁ rispetto a quello di partenza, il test viene considerato positivo ed interrotto. L'*American Thoracic Society* (ATS) e l'*European Respiratory Society* (ERS) ci suggeriscono le metodiche di esecuzione e di interpretazione. Anche se la positività del test non è caratteristica esclusiva dell'asma, potendosi riscontrare anche in altre patologie (BPCO, fibrosi cistica, ecc.) esso rappresenta anche per i bambini in età prescolare un valido strumento per la diagnosi precoce di asma bronchiale.

Introduzione

Il test di provocazione bronchiale con metacolina consente di valutare la reattività bronchiale in soggetti non broncostruiti (FEV₁ > 80%) e risulta ben riproducibile e standardizzato negli adulti e nei bambini di età superiore ai 6 anni¹.

Metodica

La metacolina è un agonista muscarinico sintetico dell'acetilcolina in grado di provocare, negli asmatici, broncospasmo. L'*American Thoracic Society* (ATS) e l'*European Respiratory Society* (ERS)^{4,5}, suggeriscono due metodi di esecuzione del test:

- 1) *Two-minute tidal breathing dosing method*: si effettua con nebulizzatori standards e si caratterizza per l'inalazione, della durata di 2 minuti, di dosi crescenti di metacolina con relative spirometrie di controllo eseguite dopo 2 minuti da ogni inalazione.
- 2) *Five-breath dosimeter method*: si avvale di nebulizzatori provvisti di dosimetro che permette la liberazione dell'aerosol solo in corso di inspirazione: il tempo massimo di una nebulizzazione è 0,6-1 secondo e le relative spirometrie di controllo vengono eseguite dopo 5 minuti.

Entrambi sono preceduti dall'esecuzione di una spirometria semplice. Le dosi di metacolina da effettuare, suggerite dall'ATS, si basano sul raddoppio della concentrazione di metacolina per ogni nebulizzazione partendo da una dose iniziale di 0,031 mg/ml fino ad

una dose massima di 8 mg/ml; per i bambini sono stati sviluppati protocolli abbreviati dove il tempo di nebulizzazione viene dimezzato e le dosi inalate vengono triplicate/quadruplicate iniziando da una concentrazione di 0,5 mg/ml. Per l'esecuzione del test è necessario che il bambino presenti parametri di funzionalità respiratoria nella norma (FEV₁ > 80%, SaO₂ 95%) ed obiettività toracica negativa. Se si verifica una riduzione del 20% del FEV₁ rispetto a quello di partenza, il test viene considerato positivo ed interrotto.

Come interpretare il test

La dose di metacolina che ha provocato una caduta del 20% del FEV₁ è detta PD20FEV₁ (Provation Dose 20%) mentre la concentrazione che ne ha provocato la caduta è detta PC20FEV₁ (Provation Concentration 20%). Nella Tabella I sono riportati i vari gradi di severità di iperreattività bronchiale in base al PD20 e al PC20⁴.

Tab. I. Categorizzazione della reattività bronchiale sulla base dei valori di PD20FEV₁ e PC20FEV₁.

	PD20FEV ₁	PC20FEV ₁
Normale	> 6 mg	> 8 mg/ml
Borderline	tra 2 e 6 mg	> 4 mg/ml
Lieve	tra 0,5 e 2 mg	> 1 mg/ml
Severa moderata	< 0,5 mg	< 0,125 mg/ml

Quando richiederlo

L'esecuzione del test è indicata nei casi in cui vi è un sospetto di broncoreattività con un quadro clinico incompleto (sintomatologia episodica o sfumata, tosse stizzosa come unico sintomo ecc.) e spirometria normale. In questi ultimi anni si è evidenziata la possibilità di una sua esecuzione anche in bambini in età prescolare (3-5anni) ma ad oggi non sono ancora disponibili protocolli ben standardizzati sulle modalità di esecuzione e sui parametri di riferimento per i range di normalità^{2,3}.

Conclusioni

Anche se la positività del test non è caratteristica esclusiva dell'asma, potendosi riscontrare anche in altre patologie (BPCO, fibrosi cistica, ecc.) il test rappresenta, anche per i bambini in età prescolare^{2,4}, un valido strumento per la diagnosi precoce di asma bronchiale e per una corretta impostazione della terapia.

Bibliografia

- 1 Palmer LJ, Rye PJ, Gibson NA, et al. *Airway responsiveness in early infancy predicts asthma, lung function, and respiratory symptoms by school age*. Am J Respir Crit Care Med 2001;163:37-42.
- 2 Bentur L, Beck R, Elias N, et al. *Methacholine bronchial provocation measured by spirometry versus wheeze detection in preschool children*. BMC Pediatr 2005;28:19e25.
- 3 Kivastik J, Gibson M, Primhak RA. *Methacholine challenge in pre-school children - Which outcome measure?* Respir Med 2007;101:2555-60.
- 4 ATS 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.
- 5 American Thoracic Society. *Guidelines for methacholine and exercise challenge testing e 1999*. Am J Respir Crit Care Med 2000;161:309e29.

SCIT in età pediatrica - Update 2010

a cura della Commissione Immunoterapia Specifica della SIAIP

Guglielmo Scala¹, Sergio Arrigoni², Salvatore Barberi³,
Annamaria Bianchi⁴, Lucia Caminiti⁵, Giovanna De Castro⁶,
Salvatore Tripodi⁷ (coordinatore)



Parole chiave: immunoterapia allergene specifica, ITS, SCIT, SLIT

Abstract

Negli ultimi anni la ricerca clinica sulla immunoterapia allergene specifica (ITS) ha prodotto una gran mole di lavori prevalentemente orientati verso la somministrazione sublinguale (SLIT). Abbiamo condotto una revisione della letteratura per identificare i trial pubblicati nel 2010 in cui fosse stata utilizzata la via sottocutanea (SCIT). La nostra ricerca ha selezionato 5 studi. La qualità dei diversi lavori non è omogenea, come spesso accade per questo argomento. Conclusioni: la SCIT mantiene un suo spazio nel panorama della ITS accanto alla SLIT. Sarà lo specialista a valutare di volta in volta la via di somministrazione più idonea nel singolo paziente.

Da più di cento anni, nel trattamento di lungo periodo delle malattie allergiche, al fianco delle terapie farmacologiche, ha trovato spazio l'Immunoterapia Allergene-Specifica (ITS). Per molti decenni l'ITS è stata praticata mediante inoculazione sottocutanea di estratti di allergeni. A fronte di un'efficacia ben riconosciuta dalla pratica medica, le evidenze scientifiche hanno stentato ad essere soddisfacenti per una serie di motivi ben noti, tra cui l'assenza di una standardizzazione condivisa degli estratti, la poca omogeneità dei vari trial in merito al reclutamento dei pazienti, la scelta e valutazione degli outcome clinici e biologici, la durata delle terapie, la dose

cumulativa iniettata, ed altro ancora. Inoltre va sottolineata una differenza addirittura ideologica nell'utilizzo dell'ITS tra Europa e Nord America; negli USA gli allergeni sono preparati nello studio del medico ed è prassi comune miscelare tanti allergeni quanti se ne trovano positivi ai test cutanei (fino a 7 e più allergeni nello stesso trattamento), mentre in Europa sono le ditte a preparare il prodotto e le miscele sono poco o mai usate.

Motivo di apprensione è stato il rischio, eccezionale ma presente, di reazioni avverse, anche gravi, fino allo shock anafilattico. Al fine di ridurre il rischio di reazioni sistemiche senza perdere di efficacia clinica

¹ UOSD Allergologia Osp. Loreto Crispi, Napoli; ² UOC Pediatria Ospedale Melloni, Milano; ³ UOC Pediatria Osp. "S. Andrea", Roma; ⁴ UOC Pediatria Osp. Mazzoni, Ascoli Piceno; ⁵ U.O Allergologia Pediatrica Policlinico Universitario, Messina; ⁶ Clinica Pediatrica, Sapienza Università di Roma; ⁷ Allergologia Pediatrica Osp. "S. Pertini", Roma

sono state sperimentate nel tempo diverse forme di somministrazione, tra cui la topica nasale, l'orale, la sublinguale, e, di recente, l'epicutanea. Tra queste, nel tempo, solo la sublinguale (SLIT) ha raggiunto un buon livello di evidenza per quanto riguarda l'efficacia e molta ricerca è ancora in corso su questo aspetto dell'ITS.

Un punto di debolezza dell'ITS in generale e della SLIT in particolare è l'aderenza del paziente alla terapia. Benché la durata ottimale della SLIT è stato affermato essere tra i 3 e i 4 anni, è difficile superare una aderenza del 50% al secondo anno di terapia¹, il che pone un ineludibile problema professionale e deontologico.

Fino a pochi anni fa la grande maggioranza della produzione scientifica sull'ITS è stata condotta in pazienti adulti e i dati riguardanti l'età pediatrica erano spesso delle estrapolazioni post-hoc di lavori non disegnati e randomizzati per quella specifica fascia di età.

Nel 2010, la Commissione Immunoterapia della SIAIP ha presentato il primo documento sull'ITS in età pediatrica². Esso rappresenta la posizione della Società nei confronti di un argomento così spesso oggetto di dibattito. In tale documento è stato dato spazio, tra le altre cose, alle diverse modalità di somministrazione ed è stata esaminata la letteratura pubblicata fino al 2009.

Negli anni recenti sono stati pubblicati numerosi importanti studi di ITS in età pediatrica. Si tratta prevalentemente di studi effettuati mediante la SLIT, in gocce o in compresse solubili. Non deve però essere commesso l'errore di identificare l'ITS con la SLIT *tout court*. La via iniettiva rimane oggetto di attenzione e molti dei suoi aspetti meritano ancora di essere approfonditi.

Questo lavoro si propone di esaminare quanto è stato pubblicato nel 2010 sull'argomento dell'ITS in pediatria, con esclusivo riguardo alla sua forma iniettiva (SCIT).

Nel 2010 sono state pubblicate diverse Revisioni Sistematiche (RS) talora con relative Metanalisi (MA) sul tema della Immunoterapia Allergene Specifica^{3,4}. Naturalmente è molto difficile che una RS e meno ancora una MA possano tener conto delle innumerevoli forme in cui l'ITS può essere adoperata. Le popolazioni studiate sono estremamente diverse per età (bambini, adolescenti, adulti), per patologia (oculorinite, asma o una spesso non ben definita coesistenza di entrambe), per allergene (perenne o

stagionale), per estratto utilizzato (*In-house* standardization, microgrammi di allergene maggiore), per modalità di intervento (utilizzo di farmaci di fondo o al bisogno, quali molecole, quali dosi, misure di bonifica ambientale).

Nel 2010 sono stati pubblicati 5 studi sulla SCIT in età pediatrica.

Rivisitiamoli uno ad uno.

Tsai 2010⁵

Ricercatori di Taiwan hanno condotto un lavoro in singolo cieco (solo per gli investigatori) in 40 bambini di età compresa tra i 5 e i 14 anni con asma moderato-severo persistente da acari.

20 sono stati sottoposti a SCIT (per 6 mesi) + farmacoterapia di fondo, mentre 20 solo a farmacoterapia.

Nell'anno precedente allo studio sono stati raccolti i diari dei sintomi e registrato l'uso dei farmaci. La terapia è durata un periodo medio di 3 mesi, con dosi ripetute ogni due settimane. Nel caso di reazione locale, a giudizio degli operatori, la dose successiva veniva ridotta ad 1/5 di quella che aveva elicitato la risposta avversa e questa dose era mantenuta fino alla fine del trattamento. Gli estratti erano dell'Allermed (San Diego) e titolati secondo uno standard interno (AU). La dose in microgrammi di allergene maggiore non è stata riportata.

Gli autori hanno riscontrato una significativa riduzione del consumo dei farmaci ed una riduzione dei sintomi nel gruppo trattato, mentre non vi sono state significative variazioni del picco di flusso.

Commento: nel lavoro non sono state rese note le modalità di randomizzazione, non è stato descritto chiaramente se i 2 gruppi siano stati trattati farmacologicamente in modo omogeneo, non c'è un ramo placebo, non è misurata la quantità di allergene iniettata, la durata della terapia è molto breve per un allergene perenne come l'acaro, non è espressa la percentuale di drop out. Nel complesso si tratta di un lavoro molto debole.

Kuna 2010⁶

L'allergia respiratoria da miceti quali l'*Alternaria*, il *Cladosporium* o il *Penicillium* è spesso associata ad asma bronchiale o a rinosinusite allergica e il decorso di queste forme è solitamente più grave. *Tuttavia* i

dati in letteratura sull'ITS per *Alternaria* nell'infanzia ed adolescenza sono scarsi sia per quanto concerne l'efficacia che la sicurezza.

Nell'Università di Lodz, in Polonia, Piotr Kuna e collaboratori hanno portato avanti uno studio randomizzato controllato in doppio cieco sull'ITS per *Alternaria* in età pediatrica. Da una coorte di circa 4000 pazienti pediatrici seguiti presso il centro di malattie allergiche respiratorie sono stati selezionati per lo studio 50 pazienti. I criteri d'inclusione e di esclusione sono elencati in tabella 1. Per evitare una sovrapposizione con l'allergia all'*Alternaria*, (la cui fase pollinica coincide approssimativamente con quella della presenza delle spore di *Alternaria*), che avrebbe potuto confondere i risultati, i soggetti con dimostrata sensibilizzazione all'*Alternaria* sono stati sottoposti al test di provocazione nasale specifico (TPN) anche per *Alternaria* e arruolati solo in caso di test negativo. Per tutti i quattro anni dello studio è stata rilevata la concentrazione di spore di *Alternaria*, per verificare che fosse coincidente con il periodo di rilevazione dei sintomi.

Caratteristiche dello studio

Lo studio è in doppio cieco, prospettico, randomizzato, contro placebo. Ai partecipanti è stato somministrato estratto di *Alternaria* o placebo. La randomizzazione è stata effettuata da una successione numerica random generata da un computer. Tutto il personale addetto

Tab. 1. Criteri di inclusione e di esclusione dello studio di Kuna et al., 2010.

Criteri di inclusione	
1.	Età < 18 anni
2.	Rinocongiuntivite moderata-severa e/o asma lieve-moderata correlata a <i>Alternaria</i>
3.	SPT positivi per <i>Alternaria</i> , > 3 mm
4.	IgEs positive per <i>Alternaria</i> , RAST > classe II
5.	Sintomi nei mesi estivi (luglio, agosto e settembre)
6.	TPN positivo per <i>Alternaria</i>
7.	TPN negativo per <i>Alternaria</i> (nei pazienti prick positivi per <i>Alternaria</i>)
Criteri di esclusione	
1.	Allergia ad altri allergeni clinicamente significativa
2.	Asma severa o instabile
3.	ITS nel passato
4.	Altre comuni controindicazioni all'ITS

allo studio era cieco e il codice è stato sciolto a studio concluso. Lo schema dello studio ha previsto un anno di *baseline* (2003) e tre anni di terapia (2004-2006). È stato utilizzato un estratto ritardato di *Alternaria Alternata* in allume 5000 Therapeutic Units (TU)/ml, corrispondente ad una concentrazione di allergene maggiore (Alt a 1) pari a 8 µg/ml (Allergopharma).

Ai pazienti è stata somministrata la dose massima tollerata, fino ad un massimo di 5000 TU ogni 4-6 settimane.

End point principale: efficacia clinica valutata attraverso uno score combinato dei sintomi e dei farmaci (SMS); end point secondari sono stati la tollerabilità, la qualità della vita (QoL) e la riduzione della reattività al TPN. A tutti i pazienti è stato dosato il livello di IgG4 specifiche a *baseline* e al quarto anno. Lo score sintomi è stato valutato mediante una scala da 0 a 3 per i 3 gruppi di sintomi considerati, cioè rinorrea, starnuti e ostruzione nasale per la rinite, prurito oculare, arrossamento e lacrimazione per la congiuntivite e tosse, wheezing e dispnea per l'asma, con un punteggio massimo quindi di 9/die (279 per i mesi di luglio e agosto, 270 per settembre). Tutti i pazienti assumevano uno steroide topico nasale e farmaci al bisogno, quali antistaminici orali o topici, steroidi orali.

Risultati: 45 pazienti hanno completato lo studio con un drop out globale del 10% (13% nel gruppo attivo e 5% nel gruppo placebo). Ai pazienti che hanno completato lo studio è stata somministrata una dose cumulativa media di 123.000 TU. Il SMS ha mostrato una riduzione progressiva lungo i tre anni dello studio rispettivamente del 10.8%, 38.7% e 63.5%. La variazione intragruppo è stata significativa già dal primo anno ($p < 0.001$) e quella intergruppo ha progressivamente aumentato la sua significatività ($p = .73, .102$ e $< .001$ rispettivamente al primo, secondo e terzo anno). I dati relativi al *medication score* sono riassunti in Tabella II.

Per gli outcome secondari la qualità di vita del gruppo trattato ha visto segnare un significativo miglioramento ($p < .05$). Inoltre ha anche mostrato un miglioramento al TPN effettuato al quarto anno, dopo tre anni di ITS, con un VAS che, su una scala da 0 a 600, scendeva da 207 a 67 ($p < .05$). Nel gruppo placebo la differenza è stata non significativa (199 vs. 185, $p = .7$). La differenza intergruppo al quarto anno è stata significativa con $p = .04$.

A tutti i pazienti sono state dosate le IgG4 specifiche a *baseline* e al quarto anno. Al quarto anno nel gruppo trattato il livello di IgG4 è stato trovato molto au-

Tab. II. Medication Score dello studio di Kuna et al., 2010.

	Attivo	Placebo	p
Baseline	13.8	11.2	> 0.5
1° anno	9.1	16	= 0.34
2° anno	7.2	18	< .001
3° anno	2.3	21	< .001

mentato, passando da 103.8 a 37165.4. Nel gruppo placebo il dosaggio è passato da 21.4 a 89.1. L'aumento del gruppo attivo è altamente significativo sia nella valutazione intergruppo al terzo anno che intragruppo rispetto a baseline ($p < .001$).

Gli effetti collaterali sono stati modesti. Nei tre anni di terapia sono state effettuate 987 iniezioni di principio attivo e 702 di placebo con reazioni locali osservate in 7 pazienti su 50. La reazione più comune è stata un edema localizzato di dimensioni tra i 5 e gli 8 mm. In tutti i casi è andato a risoluzione spontanea in poche ore. Un paziente ha accusato cefalea durata circa 4 ore. Nessun effetto collaterale nel gruppo placebo.

Gli autori concludono che la SCIT per *Alternaria alternata* si è rivelata efficace e ben tollerata. Per l'asma il miglioramento è stato evidente già dal primo anno, per la rinocongiuntivite dal secondo anno. Riferiscono una buona tollerabilità ipotizzando che i dati allarmanti riportati in passato fossero dovuti ad una peggiore composizione e purificazione dell'estratto. L'efficacia, altamente significativa, potrebbe essere frutto di uno studio disegnato secondo le raccomandazioni WAO e EAACI.

Commenti: lo studio è effettivamente ben disegnato e ben condotto. I risultati appaiono di notevole rilevanza clinica oltre che significativi dal punto di vista statistico. Il gruppo trattato ha mostrato un evidente miglioramento clinico, l'uso di farmaci è stato drasticamente ridotto, il TPN dopo trattamento ha dato un esito decisamente migliore, le IgG4 hanno mostrato un incremento nettissimo, spia di un coinvolgimento del comparto Th2. Più difficile spiegarsi il peggioramento del gruppo placebo sia in termini di score sintomi che di uso di farmaci al bisogno.

La ricaduta sull'attività allergologica quotidiana esiste. Questo lavoro riduce il timore che finora ha circondato l'ITS per i miceti, sempre vista con sospetto dall'allergologo pediatra. Ci si augura che ulteriori lavori, ben condotti, confermino questi dati per sgombrare il campo dai dubbi che ancora legittimamente vengono avanzati.

Alzakar 2010⁷

Un lavoro condotto in Iraq, anche questo in cieco solo per gli investigatori, ha valutato una casistica ben più ampia. Inclusi nello studio 242 bambini, fra i 7 ed i 12 anni, con asma moderato-persistente (ed il 53% anche rinite) da vari allergeni, studiati per 1 anno. Sono stati randomizzati 195 bambini. Un gruppo di 105 è stato sottoposto a SCIT + terapia di fondo, mentre 90 bambini hanno rappresentato il gruppo di controllo, solo in terapia farmacologica. Criteri di inclusione erano diagnosi di asma o rinite allergica con sensibilizzazione verso uno o più allergeni inalanti. Criteri di esclusione i soliti previsti dalle LG. Sono stati anche esclusi pazienti con una forte reattività cutanea (pomfo al prick test > 5 cm). I pazienti persi al drop out sono stati 20 (19%) per il gruppo trattato e 15 (18%) per il gruppo farmacoterapia. Le SCIT erano così divise: 47/85 pazienti hanno ricevuto ITS per dermatofagoidi, 24/85 per graminacee, 19/85 per alberi, 17/85 per muffe e 6/85 per gatto.

L'efficacia del trattamento è stata valutata considerando lo score dei sintomi e dei farmaci, la variazione del FEV₁, delle IgE specifiche e dei test cutanei. Dopo un anno di trattamento si è avuto un miglioramento dei sintomi nel 64% dei trattati contro il 26% dei controlli e differenze significative sono state rilevate anche negli outcome secondari. In particolare si è osservata una negativizzazione del pomfo cutaneo nell'87% dei pazienti trattati contro il 7% dei controlli ($p < .00001$) ed una scomparsa delle IgEs nel 75% dei trattati e nell'8% di coloro che assumevano solo terapia farmacologica ($p < .0001$). Il FEV₁ è migliorato nel 69% dei casi trattati e nel 21% dei non trattati ($p < .0001$), stesso livello di significatività per le riacutizzazioni asmatiche.

Commento: il lavoro è stato effettuato su un numero considerevole di pazienti e i risultati sono decisamente a favore dell'uso di ITS rispetto al non utilizzo. Restano diversi punti controversi tra i quali l'utilizzo di estratti allergenici diversi tra loro e cumulati nei risultati, un drop out piuttosto alto, una breve durata di follow-up ed infine, una risposta alla farmacoterapia nel gruppo non trattato molto bassa rispetto all'atteso.

Eifan 2010⁸

Gli allergologi pediatri dell'Università di Istanbul hanno per la prima volta disegnato uno studio a tre bracci in cui sono confrontati la terapia farmacologica pura

o associata a dodici mesi di SLIT o SCIT in bambini, di età compresa tra 5 e 10 anni, con rinite persistente e asma lieve-moderato da allergia agli acari della polvere. Si tratta di uno studio in aperto, in doppio cieco, randomizzato. I criteri di inclusione comprendevano la positività al prick test per gli acari della polvere (Dp e Df) ed un titolo di IgE specifiche superiore a 0,35 kU/l. Erano viceversa esclusi i polisensibili e quelli con asma non controllato, con dermatite atopica o che fossero già stati sottoposti a cicli di ITS. Dopo un periodo di run-in di 8 settimane, sono stati randomizzati 48 pazienti in tre gruppi di 16 ciascuno, SLIT + farmacoterapia, SCIT + farmacoterapia e solo farmacoterapia. La randomizzazione è stata effettuata mediante computer. Outcome primario lo score dei sintomi e dei farmaci inteso come score dei sintomi di rinite (TRSS), di asma (TASS) e globale (TSS), associato allo score farmacologico. Inoltre, ogni tre mesi, veniva effettuato uno score visuale analogico (VAS) sulla settimana precedente. Il criterio di punteggio clinico è sovrapponibile a quello dello studio di Kuna (v. sopra). I pazienti del braccio SLIT hanno assunto una dose cumulativa di 295,5 µg di Dp e Df, quelli del braccio SCIT una dose cumulativa di 111 µg di Dp e di 156 µg di Df (ALK-Abellò). A tutti i pazienti è stato consentito l'uso di antistaminici, steroidi intranasali, steroidi orali, con un punteggio specifico per ogni assunzione.

Risultati: i gruppi SLIT e SCIT rispetto al gruppo di controllo con sola terapia farmacologica hanno mostrato una riduzione molto significativa dello score sintomatologico sia per la rinite (TRSS), sia per l'asma (TASS), sia globale (TSS). Anche lo score farmacologico (TMS) e il VAS hanno mostrato una netta differenza a vantaggio dell'ITS. Tra la SLIT e SCIT non vi è stata alcuna differenza significativa per quanto concerne l'efficacia clinica. Nel gruppo SCIT si sono verificate due reazioni sistemiche tali da interrompere il trattamento con l'uscita dallo studio, contro nessuna reazione sistemica nel gruppo SLIT. Per quanto riguarda le modificazioni immunologiche i gruppi trattati hanno mostrato un calo delle IgE sieriche ed un aumento della secrezione di TGF-β nei linfociti incubati con Der p1, mentre nessuna differenza è stata notata nel gruppo di controllo. Di particolare interesse è che anche i linfociti incubati con Bet v1 hanno evidenziato un aumento del TGF-β; il che potrebbe contribuire a spiegare il dato spesso riportato della riduzione di rischio di sviluppare nuove sensibilizzazioni nei pazienti trattati con ITS.

Gli autori concludono che l'ITS offre un notevole valore aggiunto alla terapia farmacologica nei bambini con allergia agli acari della polvere. Alla luce degli effetti collaterali ritengono eticamente più ragionevole la scelta della SLIT.

Commento: il lavoro è ben condotto e porta risultati interessanti ma presenta alcune debolezze. Il disegno di studio in aperto e la mancanza di un gruppo placebo insieme al modesto numero di pazienti studiati ne riduce la forza statistica.

Zielen 2010⁹

Uno studio randomizzato, multicentrico e multinazionale, recependo il concetto di "controllo della malattia asmatica" come obiettivo della terapia espresso dalle ultime linee guida¹⁰, ha studiato l'efficacia della SCIT sulla possibile riduzione del dosaggio degli steroidi inalatori.

Sono stati arruolati bambini fra i 6 ed i 17 anni, con asma lieve-moderato da acari. I criteri di inclusione sono stati la presenza di asma lieve-moderato, la positività del prick e delle IgEs per Dermatofagoide e la positività al test di provocazione congiuntivale specifico. Criteri di esclusione erano un'asma instabile, altri cicli di ITS eseguiti in passato e la positività al prick test di altri allergeni con pomfo di dimensioni superiori a quello del Dermatofagoide. La randomizzazione è stata eseguita mediante liste generate da computer. La potenza del campione è stata calcolata in anticipo secondo quanto dettato dalle LG EAACI e WAO. L'outcome principale era la riduzione della dose di ICS necessaria a indurre un buon controllo clinico dell'asma secondo i criteri GOAL. A tal fine la terapia è stata divisa in 5 step corrispondenti a 5 livelli di dosaggio di Fluticasone propionato (Fp): step 1: 0 µg × 2, step 2: 50 µg × 2, step 3: 100 µg × 2, step 4: 250 µg × 2, step 5: 500 µg × 2. La SCIT consisteva nell'inoculazione sottocute di una soluzione titolata a 10000 Therapeutic Unit (TU)/ml di estratto di Dermatofagoide modificato (Allergopharma), fino a un massimo di 0,6 ml corrispondenti ad una dose di 7 µg di *D. pteronyssinus* e 6 µg di *D. farinae*.

Dei 55 bambini inseriti nello studio, 33 sono stati sottoposti a SCIT con allergene modificato (allergoide) per 2 anni, nella stagione invernale + terapia steroidea inalatoria (gruppo SCIT), mentre 32 hanno seguito solo la terapia farmacologica (gruppo Fp). Entrambi i gruppi hanno utilizzato Fluticasone (50-500 µg × 2/

die). In caso di riacutizzazioni d'asma era consentito solo Salbutamolo. Per ovviare in parte al bias dello studio in aperto, sono stati interpellati operatori in cieco per la valutazione dei diari (5 mesi autunno/invernali per 2 anni).

Risultati: dopo due anni di trattamento la dose media quotidiana di Fp nel gruppo SCIT è passata da 330.3 a 151.5, mentre nel gruppo Fp è passata da 290.6 a 206.3. I bambini che hanno potuto ridurre di almeno due step il loro trattamento farmacologico sono stati il 48.5% nel gruppo SCIT e solo il 18.7% nel gruppo Fp. Le differenze cliniche erano irrilevanti e questo era insito nel disegno dello studio che si prefiggeva comunque il raggiungimento del controllo. Effetti collaterali modesti in tutti e due i gruppi.

Registrati solo 3 drop out nei controlli.

Questa segnalazione, considerando l'esiguità del campione e la mancanza di un gruppo di controllo con placebo, necessita evidentemente di più robuste conferme.

Conclusioni

Studiare l'immunoterapia non è semplice. I cinque lavori presi in esame dimostrano quanto si sia ancora lontani da una condivisione "a monte" di come disegnare e condurre un trial sull'ITS. I problemi oggettivamente sono difficili da superare.

L'inserimento di un gruppo placebo in una terapia iniettiva in trial pediatriche della durata di diversi anni pone problemi etici che spesso sono giudicati insuperabili.

Lo studio dell'allergia ad allergeni perenni quali acari o gatto è complessa. Nel caso di allergeni stagionali, quali ad esempio i pollini di betulla, graminacee o artemisia o le spore di *Alternaria*, i sintomi sono attesi e presenti solo in periodi circoscritti a pochi mesi (primavera per le graminacee, estate per le composite e l'*Alternaria*, eccetera, con modeste variazioni regionali) e questo riduce il rischio di elementi confondenti. Viceversa quando si valuta un'allergia ad allergeni perenni quali gli acari della polvere o il pelo di gatto esiste la concreta possibilità che una serie di sintomi rilevati nel corso del trial siano dovuti non solo all'azione dell'allergene ma anche, e spesso in maniera rilevante, alla concomitante esposizione ad agenti infettivi e questo è ancora più vero nell'asma che, rispetto alla rinite, riconosce una patogenesi più complessa.

I criteri d'inserimento e di esclusione dai trial non sono omogenei, il numero dei pazienti arruolati è spesso basso. L'utilizzo del TPN, talvolta necessario ai fini di garantire la relazione tra sensibilizzazione e malattia, ha un senso nell'ambito di un trial clinico ma non deve essere inteso come criterio per selezionare pazienti nella pratica clinica^{6,9}. Interessante la differenza di comportamento dei diversi gruppi per quanto concerne i criteri di esclusione. Kuna et al., che studiano pazienti allergici alla *A. alternata*, sottopongono a TPN tutti i pazienti sensibilizzati anche all'Ambrosia per escludere un ruolo di questo polline nella sintomatologia estiva e arruolano solo i pazienti che esibiscono un TPN per Ambrosia negativo. Alzakar et al. hanno escluso i pazienti il cui pomfo cutaneo allo SPT fosse maggiore di 5 cm, per un paventato rischio di reazioni avverse sistemiche. Originale il criterio adottato da Zielen et al.⁹ di escludere dallo studio i pazienti che esibissero un pomfo cutaneo verso qualsiasi allergene che fosse di dimensioni maggiori del pomfo indotto dall'estratto di dermatofagoidi.

Cosa aggiungono alla nostra conoscenza i trial del 2010? Pur con tutti i limiti cui si è accennato, gli studi sono concordi nell'attribuire alla SCIT un effetto clinico rilevante nei bambini con allergie respiratorie. In particolare alcuni di essi sembrano dare risposta positiva al quesito sull'efficacia della SCIT in aggiunta ad una già adeguata terapia farmacologica. La presenza di modificazioni biologiche conferma l'azione della SCIT nell'ambito del comparto linfocitario CD4. La ricerca clinica recente, attraverso i big trial registrativi, sta focalizzando la sua attenzione sulla SLIT. Va, a nostro parere, ribadito che la SCIT conserva uno spazio nel panorama odierno della immunoterapia. Sarà lo specialista, di volta in volta, dopo aver ritenuto opportuno prescrivere un'ITS ad un proprio paziente, a fare un'ulteriore valutazione di opportunità e scegliere tra la SLIT e la SCIT, alla luce dei pregi e dei limiti insiti in ciascuna di queste due vie di somministrazione.

Bibliografia

- 1 Senna GE, Lombardi C, Canonica GW, et al. *How adherent to sublingual immunotherapy prescriptions are patients? The manufacturers viewpoint.* J Allergy Clin Immunol 2010;126:668-9.
- 2 Commissione ITS SIAIP. *L'immunoterapia specifica in pediatria.* RIAP 2010;14(2 Suppl):1-29.

- ³ Cox L, Nelson H, Lockey R. *Allergen immunotherapy: A practice parameter third update*. J Allergy Clin Immunol 2011;127:1.
- ⁴ Frew AJ. *Allergen Immunotherapy*. J Allergy Clin Immunol 2010;125:S306-13.
- ⁵ Tsai TC, Lu JH, Chen SJ, et al. *Efficacy of house dust mite-specific immunotherapy in asthmatic children*. Pediatr Neonatol 2010;51:14-8.
- ⁶ Kuna P, Kaczmarek J, Kupczyk M. *Efficacy and safety of immunotherapy for allergies to *Alternaria alternata* in children*. J Allergy Clin Immunol 2011;127:502-8
- ⁷ Alzakar RH, Alsamrai AM. *Efficacy of immunotherapy for treatment of allergic asthma in children*. Allergy Asthma Proc 2010;31:324-30.
- ⁸ Eifan AO, Akkoc T, Yildiz A, et al. *Clinical efficacy and immunological mechanisms of sublingual and subcutaneous immunotherapy in asthmatic/rhinitis children sensitized to house dust mite: an open randomized controlled trial*. Clin Exp Allergy 2010;40:922-32.
- ⁹ Zielen S, Kardos P, Madonini E. *Steroid-sparing effects with allergen-specific immunotherapy in children with asthma: A randomized controlled trial*. J Allergy Clin Immunol 2010;126:942-9.
- ¹⁰ Oppenheimer J. *The new mantra of asthma care-control*. Ann Allergy Asthma Immunol 2007;98:205-6.

Rischio clinico e consenso informato in allergologia pediatrica

Francesco Macrì, Valeria Tromba, Valerio Massaccesi, Ilaria Peparini



Parole chiave: **consenso informato, rischio clinico**

Abstract

Per Rischio Clinico si intende la probabilità che un paziente sia vittima di un evento avverso e subisca un danno imputabile, anche se in modo involontario, alle cure mediche prestate durante la degenza¹. Abbiamo preso in considerazione il rischio legato alle procedure comunemente adottate in pediatria, con riferimento particolare all'ambito allergologico. Ai genitori dei bambini seguiti presso il servizio di Malattie Respiratorie del Policlinico Umberto I di Roma abbiamo consegnato un questionario relativo al rischio clinico. Sulla base delle risposte ottenute riteniamo sia possibile formulare un modulo per il consenso informato che contenga tutte le notizie utili al paziente e che risponda appieno al suo diritto di essere esaurientemente informato.

Rischio Clinico

Per Rischio Clinico si intende la probabilità che un paziente sia vittima di un evento avverso e subisca un danno imputabile, anche se in modo involontario, alle cure mediche prestate durante la degenza, danno che può causare un prolungamento della ospedalizzazione, un peggioramento delle condizioni di salute o addirittura la morte¹.

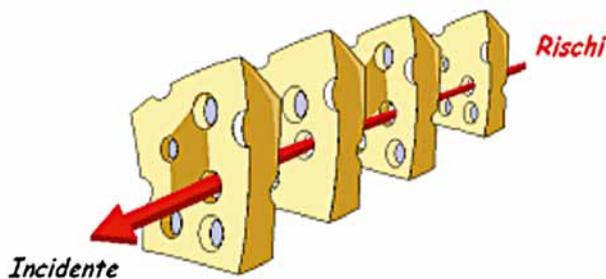
La medicina non è una scienza esatta, non esistono metodi e strumenti che consentano di evitare in maniera completa i rischi connessi all'assistenza, e in un sistema complesso quale quello sanitario l'errore in sé e la possibilità che esso si verifichi non sono del tutto eliminabili, così come non è del tutto eliminabile l'errore umano, su cui si può comunque intervenire

affinando la conoscenza e la formazione individuali. Si rende dunque necessario mettere in atto una serie di interventi affinché l'errore, e gli effetti che esso produce, siano controllabili e contenibili, riducendo la rischiosità intrinseca ad un sistema in cui l'uomo opera e di cui rappresenta soltanto l'anello finale. Anche nell'ambito dei sistemi organizzativi più perfetti esistono infatti i cosiddetti "errori latenti" che, se da soli non sono in grado di provocare un evento avverso, in circostanze sfavorevoli danno vita ad un incidente effettivo. A tale proposito, Reason ha formulato un modello utile per individuare e diagnosticare gli errori in sistemi complessi, modello per l'appunto fondato sulla distinzione tra errori latenti ed errori attivi. In esso gli strati difensivi del sistema organizzativo sono assi-

Servizio di Fisiopatologia Respiratoria, Dipartimento di Pediatria Policlinico Umberto I, "Sapienza" Università di Roma

profmacri@alice.it

Gli Autori dichiarano di non avere alcun conflitto di interesse rispetto agli argomenti trattati nell'articolo.



milati a fette di formaggio svizzero in costante moto browniano. Ogni fetta rappresenta una barriera che l'organizzazione può mettere in atto allo scopo di prevenire l'incidente.

Idealmente questi strati non dovrebbero avere punti critici. Nella realtà, come nel formaggio svizzero, esistono invece delle falle nelle barriere di sicurezza, delle criticità intrinseche e specifiche ad ogni livello di difesa. La presenza di buchi nelle difese, costituiti sia da errori latenti che da errori attivi, di per sé non è comunque sufficiente a determinare un incidente, ma se si creano condizioni di allineamento di tali criticità, si compie la cosiddetta "traiettoria delle opportunità", e l'evento avverso si manifesta^{2 3}.

Partendo da questa visione sistemica dell'errore, e ricordando che in ambito sanitario il 73% degli incidenti si verifica per problemi organizzativi ed il 27% per negligenza, imperizia, imprudenza (Harvard Medical Practice Study 1991) diventa indispensabile cercare di individuare, segnalare, correggere e prevenire situazioni o comportamenti a rischio, e creare un sistema basato sulla cultura organizzativa e sulla cultura della sicurezza.

Il Rischio Clinico in sanità può essere contenuto con iniziative di gestione del rischio o *Clinical Risk Management*. Per *Clinical Risk Management* si intende l'insieme di varie azioni complesse messe in atto per migliorare la qualità delle prestazioni sanitarie e garantire la sicurezza del paziente. Esso consiste in un sistema di linee guida, protocolli, procedure, percorsi organizzativi ed attività cliniche che mirano a ridurre la probabilità e l'entità di eventi negativi, dannosi e inattesi sullo stato di salute del paziente, consentendo così un controllo dei rischi connessi alle prestazioni sanitarie e garantendo una miglior qualità dell'assistenza erogata. Il *Clinical Risk Management* nasce negli Stati Uniti da esigenze di tipo economico-sanitario, per far fronte a contenziosi medico-legali e alla crisi delle compagnie assicurative tenute a risarcire casi di "malpractice", e solo successivamente si è arricchito di valenze etico-deontologiche.

Il Clinical Risk Management consiste in un sistema di linee guida, protocolli, procedure, percorsi organizzativi ed attività cliniche che mirano a ridurre la probabilità e l'entità di eventi negativi, dannosi e inattesi sullo stato di salute del paziente.

Una valida ed efficace attività di *Clinical Risk Management* si articola in più fasi:

- identificazione dell'errore e analisi delle cause;
- impostazione ed applicazione di misure di prevenzione;
- monitoraggio delle misure messe in atto per la prevenzione dell'errore;
- implementazione e sostegno delle soluzioni proposte;

e rappresenta un efficace strumento per individuare, valutare e correggere situazioni e comportamenti a rischio, nonché per prevenirli e migliorare quindi la qualità dell'assistenza sanitaria. L'approccio, dunque, è innovativo, perché non pone al centro dell'attenzione la ricerca del responsabile per punirlo, ma si ricercano tutte le cause latenti che hanno fatto sì che quell'evento si verificasse, per poterle modificare così da evitare che l'errore possa ripetersi.

Rischio clinico in pediatria

I pazienti pediatrici sono esposti tre volte più degli adulti ad errori terapeutici potenzialmente pericolosi, pur essendo generalmente "più sani" degli adulti stessi⁴.

Gli eventi avversi sono legati a vari fattori, tra cui il grado di sviluppo evolutivo del bambino, le variazioni di peso, l'alto livello di dipendenza da altre persone, la relativa rarità di alcune patologie pediatriche. Gli errori più frequenti sono quelli relativi ai dosaggi dei

farmaci, ed i reparti più a rischio sono rappresentati dalle Terapie Intensive Neonatali e Pediatriche.

Tra il 2007 e il 2009 il *National Health Service* (NHS) inglese ha condotto un'indagine su scala nazionale per studiare il fenomeno degli errori in campo pediatrico, e i dati riportati hanno evidenziato che il 79% degli incidenti riguardanti i bambini ed il 94% di quelli che hanno coinvolto i neonati si sono verificati in reparti di area critica. La maggior parte di tali incidenti non ha provocato danni, o ne ha provocati di lievi, ma tra le segnalazioni di morte sono stati riscontrati errori prevenibili ed evitabili nel 20-30% dei casi, sebbene il peso effettivo di tali errori sia difficile da quantificare, trattandosi comunque di una popolazione ad alto rischio ed in condizioni cliniche già compromesse in partenza. Tra gli errori di terapia, in assoluto tra i più frequenti, ricordiamo la dose errata dei farmaci, ad esempio il "10 fold error", ossia la somministrazione di una dose di farmaco 10 volte superiore a quella prescritta; la mancata somministrazione del farmaco; gli errori di ricostituzione del farmaco a partire da preparati in polvere; gli errori di diluizione di farmaci per via endovenosa di cui non esiste la formulazione pediatrica ⁴; tra gli "errori di prescrizione" è interessante sottolineare che, per quanto riguarda i bambini in Pronto Soccorso, il 10% dei fogli di dimissione contiene errori di prescrizione, ed il rischio è più elevato nei fine settimana o nella fascia oraria compresa tra le 4 e le 8 del mattino. Nei bambini ricoverati, i "near misses", o "quasi eventi", ossia quelle situazioni o accadimenti che per un caso fortuito o per un tempestivo intervento non hanno dato origine all'evento, sono tre volte più frequenti che nell'adulto. In relazione poi al "fattore tempo", esiste, come per l'adulto, un rischio immediato, ad esempio legato a particolari procedure (sedazione, anestesia, chirurgia), alla somministrazione di vaccini, ai test da sforzo (aritmie), ai test di provocazione orale (shock anafilattico), ed un rischio tardivo, di cui l'esposizione a radiazioni ionizzanti rappresenta l'esempio più evidente.

Rischio clinico in allergologia

L'allergologia utilizza diversi test diagnostici effettuati sia in ambito ospedaliero che in strutture ambulatoriali, e per alcuni di essi sono state descritte in letteratura reazioni avverse, la cui gravità può essere misurata attraverso la scala di Clark ed Ewan, di seguito riportata.

Reaction grade	Clinical features
1. Mild	Localized cutaneous erythema/urticaria/angioedema/oral pruritus
2. Mild	Generalized erythema/urticaria/angioedema
3. Mild	At least 1 o 2 plus gastrointestinal symptoms/rhinoconjunctivitis
4. Moderate	Mild laryngeal edema (voice change/tightening of throat)/mild asthma
5. Severe	Marked dyspnea/hypotensive symptoms (collapse/loss of consciousness)
/, And/or.	

Vediamo alcuni degli esami più utilizzati in campo allergologico ed i rischi connessi alla loro esecuzione.

Skin tests e rischio correlato

Tra i test diagnostici di cui si avvale l'allergologia, gli skin tests, che comprendono i prick test ed i test intradermici, rappresentano indubbiamente il metodo più appropriato per identificare una sensibilizzazione IgE mediata indotta da allergeni di varia natura, e sono praticati routinariamente negli ambulatori allergologici. I prick test sono considerati sicuri, e la loro esecuzione è generalmente ben tollerata, o accompagnata da reazioni per lo più non gravi, con un rischio di anafilassi che si attesta al di sotto dello 0,02%. In un lavoro condotto da D. Bernstein tra il 1990 ed il 2001 è stata descritta una sola reazione fatale con i prick test in una giovane donna con rinite allergica, asma moderato persistente ed allergia alimentare, sottoposta al test con 90 allergeni, e l'incidenza di reazioni severe è rimasta immutata dal 1980, grazie soprattutto all'utilizzo di estratti standardizzati ⁵. Al contrario, i test intradermici, in cui l'allergene viene applicato più in profondità, possono provocare reazioni sistemiche con una frequenza maggiore: sono stati riscontrati casi sia di anafilassi che di morte in seguito a somministrazione di test intracutanei, in particolar modo se effettuati con alimenti freschi, con veleno di imenotteri o con antibiotici. In generale, per quanto riguarda i test cutanei, i pazienti più a rischio sembrano essere quelli con anamnesi positiva per pregressa reazione anafilattica, i bambini al di sotto dei 6 mesi di età, in particolare se con eczema esteso e sottoposti a prick by prick con alimento fresco ⁶, le donne in stato di gravidanza, i soggetti affetti da asma non controllata, e per quanto riguarda il lattice, i bambini con spina bifida. Nell'ambito delle reazioni correlate all'esecuzione di questi test vanno poi ricordate quelle

I prick test sono considerati sicuri, e la loro esecuzione è generalmente ben tollerata, mentre i test intradermici possono provocare reazioni sistemiche con una frequenza maggiore.

non di natura allergica, ma legate allo stato ansioso di alcuni soggetti che possono manifestare anche episodi sincopali. Per minimizzare il rischio legato ai test cutanei è opportuno adottare dunque alcuni comportamenti generali che vanno dall'utilizzo di estratti standardizzati alla riduzione del numero di allergeni da testare durante la procedura, dall'evitare i test intradermici come prima scelta all'esecuzione dei test da parte di personale adeguatamente formato, dalla pronta disponibilità di presidi terapeutici per trattare un'eventuale anafilassi all'accortezza di eseguire i prick a paziente supino in caso di bambini particolarmente emotivi ⁷.

Test di provocazione orale con alimenti (TPO) e rischio correlato

Altra pratica diagnostica di cui si avvale l'allergologia è il test di provocazione orale con alimenti (TPO). Le allergie alimentari, in particolar modo quelle relative a latte, uovo, grano e soia, sono quattro volte più frequenti nei bambini rispetto agli adulti ⁸, e il gold standard per la loro diagnosi è il challenge eseguito in doppio cieco contro placebo (DBPCFC), che è però gravato dal rischio di reazioni pericolose per la vita e andrebbe quindi eseguito in ambiente idoneo. In realtà nella pratica clinica il DBPCFC è spesso sostituito dal TPO in aperto, che risulta essere di più agile esecuzione e richiede un minor impegno temporale. In relazione alla sicurezza del TPO in aperto, un recente lavoro retrospettivo riporta una percentuale di rischio di reazioni severe (asma) pari al 2%; il campione selezionato dallo studio presenta però alcune caratteristiche che falsano in qualche modo i risultati riportati; tali caratteristiche sono l'assenza di reazioni gravi nella storia clinica (perdita di coscienza e collasso

cardiocircolatorio) e l'assenza, nel corso dell'ultimo anno, di sintomi importanti correlabili con l'alimento; un TPO eseguito dunque solo allo scopo di valutare l'eventuale acquisizione della tolleranza, e non per una prima diagnosi ⁹.

Tornando al discorso relativo al rischio clinico nel TPO, è interessante sottolineare che non esistono linee guida atte ad indicare in quali pazienti, ad esempio, può essere opportuno reperire un accesso venoso prima di effettuare il test, e sono pochi gli studi che affrontano il problema della sicurezza durante i test di provocazione alimentare. È senza dubbio fondamentale effettuare una accurata anamnesi per mettere in evidenza gli eventuali fattori che accrescono tale rischio: esercizio fisico antecedente e prolungato; febbre di recente insorgenza; mestruazioni; stress; consumo di medicinali ed alcol; infezioni del tratto respiratorio e digerente. Durante l'esecuzione di un TPO, i sintomi più spesso osservati sono l'orticaria-angioedema, il wheezing, la nausea, il vomito, la diarrea, il dolore addominale e lo shock per quanto riguarda le reazioni di tipo immediato, e il peggioramento della dermatite atopica tra quelle di tipo ritardato. Le reazioni più gravi, tali da richiedere l'intervento medico e la somministrazione di farmaci per via parenterale o per via orale, sembrano essere correlate ad una storia fortemente suggestiva di allergia alimentare e al riscontro di alti livelli di IgE specifiche, soprattutto nei confronti dell'uovo, che rimane uno degli allergeni più potenti. Reibel et al. considerano infatti imperativo un accesso venoso quando si pratica un TPO per uovo, in particolare in presenza di livelli di IgE specifiche $\geq 3,5$ kU/l (classe

Nel TPO non esistono linee guida atte ad indicare in quali pazienti può essere opportuno reperire un accesso venoso prima di effettuare il test, e sono pochi gli studi che affrontano il problema della sicurezza durante i test di provocazione alimentare.

3), e fortemente consigliabile in caso di TPO per latte e grano se IgE specifiche $\geq 17,50$ kU/l (classe 4), avendo osservato una stretta correlazione tra elevati livelli di IgE specifiche e comparsa di reazioni avverse al challenge; non segnalano, al contrario, alcun effetto collaterale di rilievo in corso di TPO per soia¹⁰. Un aspetto non trascurabile, infine, è rappresentato dal cosiddetto "monitoraggio sicuro"; la presenza, cioè, durante l'esecuzione del test, di infermieri e medici specializzati, che sembra essere requisito necessario e sufficiente a ridurre drasticamente i rischi correlati al TPO.

Immunoterapia specifica (ITS) e rischio correlato

Altro grande caposaldo dell'allergologia è rappresentato dall'immunoterapia specifica che, com'è noto, consiste nella somministrazione di dosi crescenti di un dato allergene al fine di ottenere la tolleranza immunologica del paziente nei suoi confronti, e che risulta essere una metodica molto efficace soprattutto per quanto riguarda l'ipersensibilità al veleno di imenotteri ed in misura minore per la prevenzione di rinite allergica ed asma. Essa viene generalmente presa in considerazione quando le comuni terapie farmacologiche risultano insufficienti per il controllo dei sintomi o quando la compliance del paziente è scarsa. La modalità tradizionale di esecuzione dell'immunoterapia specifica è quella che utilizza iniezioni sottocutanee, la cosiddetta SCIT, anche se negli ultimi decenni si è assistito alla particolare diffusione in età pediatrica della SLIT, ossia della somministrazione del vaccino per via sublinguale, sicuramente più gradita al bambino e gravata da un minor numero di effetti collaterali. In un recente lavoro di Windom e Lockey vengono messe a confronto le due metodiche, la SCIT e la SLIT, con lo scopo di valutarne efficacia e sicurezza. A prescindere dalle reazioni locali che non richiedono terapie specifiche, e che sono frequenti sia per la SCIT (edema nella sede di iniezione) che per la SLIT (prurito orale), è indubbio che le reazioni sistemiche si associno molto più comunemente con la SCIT. In particolare, il rischio di reazioni sistemiche sembra essere maggiore nei pazienti sottoposti a schede accelerate o ad alti dosaggi, e tali reazioni sembrano più frequenti durante la fase di incremento, rispetto a quella di mantenimento¹¹. Una considerazione interessante riguarda il pronto utilizzo dell'epinefrina; un ritardo di somministrazione si associa infatti ad un outcome peggiore. Il "timely fashion" è ≤ 5 minuti, la via di somministrazione da preferire è quella intramuscolare

(se non si dispone di accesso venoso) piuttosto che sottocutanea, per il più rapido raggiungimento di alti livelli plasmatici, e la dose raccomandata dallo United Kingdom Resuscitation Council è di 0,5 mg (0,3 mg in altri studi) come dose iniziale in caso di severa anafilassi, a partire dai 12 anni di età. Nel 30% dei casi di FR (fatal reaction) l'utilizzo dell'epinefrina è tardivo (dopo 20 minuti) o addirittura assente; al contrario, nelle NFR (near fatal reaction) la percentuale di questo errato *modus operandi* decresce fino al 6%, a testimonianza di una significativa correlazione tra il pronto utilizzo del farmaco e l'evoluzione fatale della reazione avversa.

SCIT

Le reazioni sistemiche associate a questa metodica vanno dalla rinorrea all'asma severo allo shock anafilattico, con una incidenza di reazioni fatali che varia nei diversi studi da una ogni 2 milioni a una ogni 2.8 milioni di dosi somministrate per via iniettiva. H.S. Amin ha condotto uno studio retrospettivo con lo scopo di stimare l'incidenza delle *near fatal reactions* (NFR) conseguenti all'immunoterapia specifica, definirne le caratteristiche e confrontarle con quelle delle reazioni fatali (FR). Per NFR l'autore intende quelle situazioni caratterizzate da compromissione respiratoria di grado severo, ipotensione, o entrambe, che abbiano comportato necessità di ricovero in un reparto di emergenza e trattamento con epinefrina. Egli conclude che le NFR si manifestano una volta ogni milione di iniezioni, con un rapporto che è di circa 2,5 volte più grande di quello per le FR, e che ad ogni modo l'incidenza delle reazioni fatali legate all'immunoterapia non ha subito modifiche negli ultimi 40 anni. Particolarmente a rischio sembrano essere i pazienti con asma e con un $FEV_1 < 70\%$, o quelli che hanno presentato in passato

Nella SCIT il rischio di reazioni sistemiche sembra maggiore nei pazienti sottoposti a schede accelerate o ad alti dosaggi, e tali reazioni sembrano più frequenti durante la fase di incremento.

reazioni sistemiche all'ITS; fattori di rischio aggiuntivo sono rappresentati dall'esecuzione dell'ITS durante il picco della stagione allergica e dagli errori di dosaggio¹². Anche Bernstein riporta come fattori di rischio di reazioni fatali in corso di immunoterapia specifica l'asma instabile, pregresse reazioni sistemiche all'ITS, recente accesso per asma in un dipartimento d'emergenza e/o ospedalizzazione, scarsa compliance alla terapia, dimissione precoce dopo l'iniezione, e tra le principali cause di morte lo shock anafilattico, l'ostruzione delle alte e delle basse vie aeree, le aritmie, il collasso cardiocircolatorio¹³.

SLIT

Meno comuni gli eventi avversi pericolosi per la vita associati alla SLIT, sebbene la dose dei diversi allergeni somministrati attraverso questa metodica sia di solito più elevata rispetto alla SCIT. Gli eventi avversi sono per lo più correlabili con l'utilizzo di vaccini contenenti più di un allergene, con la somministrazione di vaccini per pollini in concomitanza con la stagione di fioritura, con l'impiego di dosaggi particolarmente elevati. La durata della somministrazione del vaccino ed il tipo di allergene non sembrano influenzare la comparsa di reazioni avverse. In questo senso un'eccezione è rappresentata dal latex; uno studio su SLIT per latex ha evidenziato la comparsa di effetti collaterali nel 24% delle dosi somministrate, dunque con una percentuale decisamente maggiore di quella solitamente osservata nella SLIT per altri allergeni¹⁴.

Ne consegue la necessità di potenziare le misure di sicurezza per ridurre il rischio di reazioni avverse all'immunoterapia: 1) selezionare rigorosamente i pazienti da trattare; 2) porre particolare attenzione ai pazienti con asma e a quelli fortemente allergici; 3) assicurarsi che ci sia benessere clinico nei giorni in cui viene effettuato il trattamento, altrimenti posticipare la somministrazione del vaccino; 4) monitorare strettamente i pazienti che fanno uso di alcune categorie di farmaci quali i beta-bloccanti; 5) modulare la dose in base al paziente (considerare un aggiustamento del dosaggio durante la stagione dell'allergia); 6) valutare la riduzione del dosaggio o l'interruzione dell'ITS in caso di pregresse reazioni sistemiche; 7) prolungare l'osservazione post-iniezione in caso di SCIT, soprattutto se si tratta di pazienti ad alto rischio: "rush ITS", asma instabile, esacerbazioni stagionali, alto grado di ipersensibilità; 8) controllare l'aderenza alla schedula vaccinale, soprattutto per la SLIT che viene praticata a domicilio, quindi senza supervisione medica; 9) rico-

noscere e trattare prontamente le reazioni avverse e ricordare che tali reazioni possono verificarsi anche a distanza di anni dall'inizio della terapia ed anche oltre i 30 minuti dalla somministrazione della dose¹¹.

Desensibilizzazione orale per alimenti (DOPA) e rischio correlato

Un cenno a parte va rivolto alla immunoterapia specifica per gli allergeni alimentari.

Nei paesi occidentali, l'allergia alimentare interessa circa il 6-8% dei bambini, ed i cibi più spesso chiamati in causa sono il latte, l'uovo e le arachidi. A tutt'oggi, l'unica terapia efficace è la loro drastica eliminazione dalla dieta ma spesso essi sono presenti in una grande varietà di alimenti; ciò ne rende difficile l'individuazione con conseguente esposizione del paziente al rischio di gravi reazioni allergiche in caso di ingestione, inalazione o anche solo contatto cutaneo accidentale. Nella storia naturale dell'allergia al latte vaccino e all'uovo l'evento più frequente è l'acquisizione della tolleranza intorno ai 5 anni di età, mentre ciò succede meno sovente per quanto riguarda l'arachide, e spesso un bambino allergico all'arachide lo sarà anche in età adulta. L'immunoterapia orale per alimenti consiste nella somministrazione di dosi crescenti dell'alimento in causa nell'arco di diversi mesi, fino al raggiungimento del massimo grado di tolleranza. Essa rappresenta un promettente approccio nei bambini di età superiore ai 6 anni (bassa probabilità di acquisizione spontanea della tolleranza) che presentino IgE elevate e che abbiano manifestato gravi reazioni sistemiche, e per i quali la possibilità che si verifichi un evento fatale in caso di contatto accidentale con l'allergene è un rischio reale. Tuttavia tale procedura non è a sua volta esente da complicanze, e può provocare reazioni avverse (sintomi respiratori, cutanei, addominali) per cui va praticata, almeno nella fase iniziale (*rush phase*), in regime di ricovero. In un lavoro di Longo et al.¹⁵ è stato riportato un numero elevato di reazioni avverse in corso di desensibilizzazione, sia nella fase intraospedaliera, *rush phase*, durata 10 giorni, che in quella domiciliare, durata 1 anno; su un totale di 60 bambini, 5 bambini hanno richiesto epinefrina per via intramuscolare (4 durante la fase ospedaliera vs 1 nella fase domiciliare) e 24 per via aerosolica (18 durante la fase ospedaliera vs 6 nella fase domiciliare) per insorgenza di sintomi respiratori. In un lavoro di Meglio et al.¹⁶ 3 su 21 bambini reclutati per la DOPA (14,3%) sono stati immediatamente esclusi dal protocollo per comparsa di sintomi

allergici in seguito ad assunzione di minime quantità di latte diluito ed altri 3 sono riusciti a tollerare 40-80 ml/die di latte vaccino non diluito, presentando asma per dosi maggiori. Lo scopo della desensibilizzazione orale è quello di far raggiungere al paziente la tolleranza, completa o parziale, nei confronti dell'alimento incriminato, attraverso meccanismi immunologici ancora in gran parte sconosciuti ¹⁷.

Fatte queste premesse, emerge la necessità di informare adeguatamente il paziente in relazione ai test diagnostici e alla profilassi o alla terapia cui si intende sottoporlo, ed ottenere dunque un consenso consapevole alla esecuzione degli stessi, consenso che non va interpretato solo in chiave giuridica, ma come parte fondamentale del processo di comunicazione medico-paziente/bambino.

Consenso informato/percezione e accettazione del rischio da parte del paziente

Il consenso informato deve essere l'espressione di un processo decisionale cui partecipano, nel rispetto reciproco, sia il medico che il paziente. Nel caso di soggetti minori di 18 anni il consenso viene espresso da chi esercita la potestà genitoriale, ma il minore dovrebbe essere reso partecipe nel processo decisionale in misura adeguata alla sua età. L'informazione deve essere completa, deve dare indicazioni relative alla natura e allo scopo del test, indicarne rischi e conseguenze, indicare alternative possibili, ed illustrare lo stato di efficienza della struttura in cui si opera. Quando si parla di consenso informato ci si sta riferendo al principio che sancisce il diritto del paziente di scegliere, accettare o anche rifiutare i trattamenti diagnostici e terapeutici in accordo alla Costituzione che garantisce con l'articolo 13 l'inviolabilità della libertà personale. Questo principio è stato sancito dalla Costituzione Italiana, dalla convenzione ONU sui diritti del fanciullo e da varie sentenze emanate nel corso degli anni nel nostro Paese.

Il consenso scritto, da un punto di vista legale, è obbligatorio nel caso di:

- 1) sperimentazione;
- 2) trapianti;
- 3) uso di cellule staminali;
- 4) procedure pericolose.

Premettendo che la gestione del rischio clinico non è certo di competenza del paziente, ma della struttura organizzativa complessa (es. ospedale) che deve fare

Tab. I. Domande poste dal questionario e risposte raccolte.

"Nel caso in cui una procedura allergologica su suo figlio/a potesse essere pericolosa, sebbene indispensabile per la terapia, e le si chiedesse il consenso:		
1. Darebbe il consenso?	79% sì	21% no
2. Se sì, solo in ospedale?	67% sì	33% no
3. Preferirebbe sentire il parere del coniuge?	83% sì	17% no
4. Preferirebbe sentire il parere del figlio?	48% sì	52% no
5. Farebbe differenza se il consenso fosse verbale o scritto?	50.5% sì	49.5% no
6. Il consenso è legato alla percentuale di rischio?	86.5% sì	13.5% no
7. Se sì, il consenso scritto è legato a test più pericoloso?	41.3% sì	58.6% no
8. Se sì, qual è la percentuale di rischio non accettabile? (Scelte possibili: 1% - 10% - 30% - 50%)	1% : 5,3% 10% : 23,7% 30% : 32,9% 50% : 38,1%	

quanto necessario per eliminare o ridurre al minimo la possibilità che si verifichino eventi avversi, si è reputato utile elaborare un apposito questionario volto a sondare le aspettative e la percezione del rischio da parte dei genitori dei bambini che accedevano al Servizio di Fisiopatologia Respiratoria del Policlinico

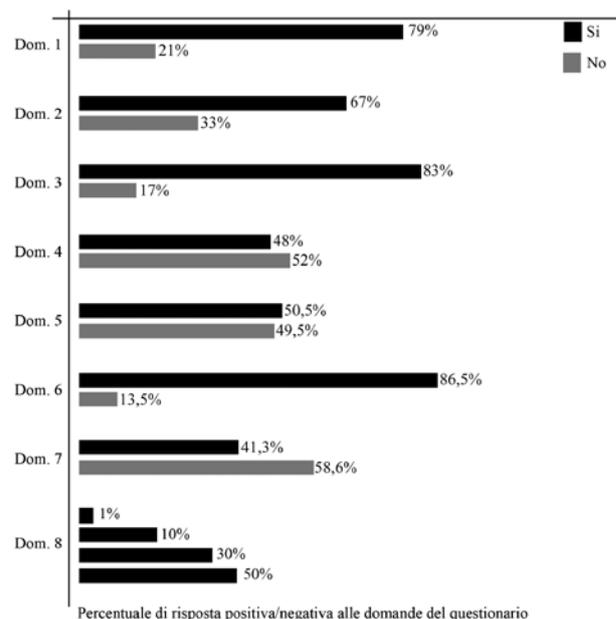


Fig. 1. Percentuale di risposta positiva/negativa alle domande del questionario.

Il consenso informato deve dare indicazioni sulla natura e lo scopo del test, indicarne rischi e conseguenze, indicare alternative possibili, ed illustrare lo stato di efficienza della struttura in cui si opera.

Umberto I di Roma. Ciò con lo scopo di verificare se ed in quale misura i genitori fossero disposti ad accettarlo. Le domande e i risultati del questionario sono illustrati nella Tabella I e nella Figura 1.

Tra le risposte, si segnala la sostanziale equivalenza tra la percentuale di risposte positive e negative, sia in merito alla scelta tra consenso scritto o orale, che all'eventuale acquisizione del consenso del bambino. In conclusione, alla luce di quanto riportato, un modulo di consenso informato, affinché possa essere considerato completo, dovrebbe soddisfare i seguenti requisiti:

- contenere notizie dettagliate relative alla procedura dei test diagnostici e/o delle terapie proposte;
- riportare la percentuale di rischio di eventi avversi ad essi connessi;
- illustrare le eventuali alternative possibili;
- descrivere le caratteristiche della struttura in cui il test verrà effettuato indicando le reali possibilità di intervento in caso di reazione avversa;
- prevedere uno spazio per la firma di entrambi i genitori e del ragazzo/a se di età superiore ai 16 anni.

Questo nell'ottica di porre attenzione al ruolo centrale del paziente e di garantirgli una esaustiva pre-informazione attraverso l'utilizzo di un modello cartaceo che non sia più concepito come semplice strumento medico-legale, ma come forma di comunicazione non unidirezionale tra due (o più) persone che co-agiscono ed hanno parte attiva in questa interazione.

Bibliografia

¹ Kohn L, Corrigan J, Donaldson M. *To err is human: building a safer health system*. Washington, D.C.: National Academy Press 1999.

- ² Reason J. *Human errors: models and management*. BMJ 2000;320:768-70.
- ³ Ministero della Salute – Commissione Tecnica sul Rischio Clinico. *Risk management in Sanità. Il problema degli errori*. Roma, marzo 2004.
- ⁴ Kaushal R, Bates DW, Landrigan C, et al. *Medication errors and adverse drug events in pediatric inpatients*. JAMA 2001;285:2114-20.
- ⁵ Bernstein DI, Wanner M, Borish L, et al. *Twelve-year survey of fatal reactions to allergen injections and skin testing: 1990-2001*. J Allergy Clin Immunol 2004;113:1129-36.
- ⁶ Devenney I, Magnusson KF. *Skin prick tests may give generalized allergic reactions in infants*. Ann Allergy Asthma Immunol 2000;85:457-60.
- ⁷ Liccardi G, D'Amato G, Canonica GW, et al. *Systemic reactions from skin testing: literature review*. J Investig Allergol Clin Immunol 2006;16:75-8.
- ⁸ Sampson HA, Metcalfe DD. *Food allergies*. JAMA 1997, 268:2840-44.
- ⁹ Mankad VS, Williams LW, Lee LA, et al. *Safety of open food challenge in the office setting*. Ann Allergy Asthma Immunol 2008;100:469-74.
- ¹⁰ Reibel S, Röhr C, Ziegert M, et al. *What safety measures need to be taken in oral food challenge in children*. Allergy 2000;55:940-4.
- ¹¹ Windom HH, Lockey RF. *An update on the safety of specific immunotherapy*. Curr Opin Allergy Clin Immunol. 2008;8:571-6.
- ¹² Amin HS, Liss GM, Bernstein DI. *Evaluation of near fatal reaction to allergen immunotherapy injections*. J Allergy Clin Immunol 2006;117:169-75.
- ¹³ Rezvani M, Bernstein D. *Anaphylactic reactions during immunotherapy*. Immunol Allergy Clin North Am 2007;27:295-307.
- ¹⁴ Cisteró Bahima A, Sastre J, Enrique E, et al. *Tolerance and effects on skin reactivity to latex of sublingual rush immunotherapy with a latex extract*. J Investig Allergol Clin Immunol 2004;14:17-25.
- ¹⁵ Longo G, Barbi E, Berti I, et al. *Specific oral tolerance induction in children with very severe cow's milk-induced reactions*. J Allergy Clin Immunol 2008;121:343-7.
- ¹⁶ Meglio P, Bartone E, Plantamura M, et al. *A protocol for oral desensitization in children with IgE-mediated cow's milk allergy*. Allergy 2004;59:980-87.
- ¹⁷ Beyer K, Wahn U. *Oral immunotherapy for food allergy in children*. Curr Opin Allergy Clin Immunol 2008;8:553-556.

Probiotici: possibilità di regolazione della risposta allergica

Lorenzo Drago^{* **}, Valentina Rodighiero^{**}



Parole chiave: probiotici, allergia, sistema immunitario, microflora intestinale

Abstract

La prevalenza di malattie allergiche è aumentata molto negli ultimi decenni e le allergie sono ora la patologia cronica più comune nei bambini a livello mondiale. È stata dimostrata una correlazione tra la composizione della microflora intestinale e l'insorgenza di allergie, dove alcuni microrganismi sono in grado di modulare la risposta immunitaria in senso antinfiammatorio. Per questi motivi è stato ipotizzato che i probiotici possano essere efficaci nella prevenzione e nel trattamento delle allergie. Studi in vitro e trials clinici hanno mostrato numerose evidenze a favore dei probiotici. Tuttavia i benefici di questo trattamento dipendono da numerosi fattori quali il ceppo batterico, la durata della somministrazione, il tipo di prodotto, la patologia trattata, l'età e la dieta del paziente. Non essendoci ancora un candidato ideale, rimane ancora da determinare quali siano i microrganismi e le modalità di somministrazione più adatti. Questa revisione si propone di cercare di interpretare il razionale scientifico dei probiotici nelle malattie allergiche e il loro probabile ruolo in tali patologie alla luce della letteratura recente.

Abbreviazioni

Treg: T regolatori; CD: cellule dendritiche; IL: interleuchina; Ig: immunoglobuline; TLR: recettori di tipo Toll; SCORAD: Scoring Atopic Dermatitis

Introduzione

Da qualche decennio si assiste ad un preoccupante incremento della prevalenza di malattie allergiche come asma, rinite allergica e dermatite atopica, soprattutto nei Paesi industrializzati. Almeno il 20% della popo-

lazione europea è affetto da una forma allergica, mentre a livello mondiale le allergie sono le patologie croniche più comuni nei bambini, dove la prevalenza di queste malattie è molto inferiore nei paesi in via di sviluppo e nelle zone rurali.

Una parziale spiegazione di questo aumento diseguale è stata data con la formulazione della "ipotesi igienica"¹. Le allergie, infatti, sono malattie infiammatorie dipendenti da risposte anormali di tipo T_H2 che nei soggetti allergici sono scarsamente tamponate dalla rete regolatoria antinfiammatoria. È stato ipotizzato che la drastica riduzione delle infezioni in

* Laboratorio di Analisi Cliniche e Microbiologiche, IRCCS Istituto Galeazzi, Università di Milano;

** Laboratorio di Microbiologia e Microbiologia Clinica, Dipartimento di Scienze Cliniche Luigi Sacco, Università di Milano

lorenzo.drago@unimi.it

età precoce, dovuta al miglioramento dell'igiene, alle vaccinazioni e all'uso degli antibiotici, causi uno sbilanciamento nello sviluppo del sistema immunitario, bloccando il fenomeno della tolleranza e favorendo l'insorgenza di patologie di tipo autoimmune. In particolare, la limitata esposizione a patogeni batterici e virali si tradurrebbe in una insufficiente stimolazione dei linfociti T_H1 e in una ridotta produzione di linfociti Treg e conseguentemente in una eccessiva proliferazione di cellule T_H2 .

La microflora intestinale ha un ruolo fondamentale nel corretto sviluppo e nel mantenimento del sistema immunitario ². È stato infatti dimostrato che in animali axenici alcuni componenti fondamentali del sistema immunitario funzionano solo limitatamente o non funzionano affatto. Tali animali privi del microbiota intestinale sono incapaci di sviluppare tolleranza agli antigeni. Ulteriori evidenze nell'uomo hanno dimostrato che la flora intestinale degli allergici differisce da quella degli individui sani ³.

Sulla base di queste osservazioni è stato ipotizzato che l'impiego di microrganismi probiotici per il trattamento e la prevenzione delle malattie allergiche possa costituire un approccio efficace nel creare armonia nel complicato sistema immunologico del nostro corpo. Questo lavoro si propone, con le dovute limitazioni del caso, di aiutare ad interpretare il possibile ruolo dei probiotici nelle patologie allergiche attraverso una oggettiva interpretazione delle interazioni microbi – sistema immune – apparato intestinale sulla base delle più recenti acquisizioni.

Microflora intestinale e allergie

Numerosi studi hanno dimostrato che esiste una stretta correlazione tra la comparsa di allergie e la composizione della microflora intestinale. Due tra i più recenti lavori dimostrano ampiamente questa correlazione. Björkstén et al. hanno studiato la flora fecale di 44 bambini seguendone lo sviluppo dalla nascita fino all'età di 2 anni, dimostrando che c'è una minore colonizzazione da parte di enterococchi e bifidobatteri e una maggiore presenza di *Staphylococcus aureus* nei soggetti che sviluppano un'allergia rispetto agli individui sani (Fig. 1A) ⁴. Kalliomäki et al., analizzando il microbiota di 76 bambini a rischio di atopia, all'età di 3 settimane e 3 mesi, hanno osservato che la carica totale di bifidobatteri è inferiore nei soggetti che sviluppano atopia, mentre la quantità di clostridi è maggiore (Fig. 1B) ³.

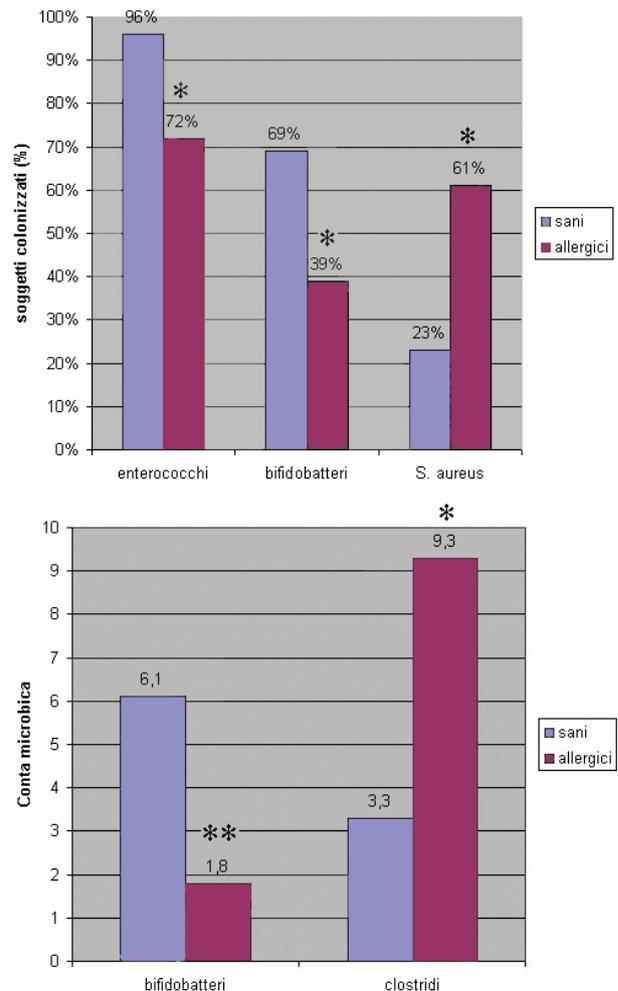


Fig. 1. Differenze nella microflora intestinale tra soggetti allergici ed individui sani. A. Percentuale di soggetti colonizzati da enterococchi, bifidobatteri e *Staphylococcus aureus*. B. Quantità medie di bifidobatteri ($\times 10^9$) e clostridi ($\times 10^7$) in campioni fecali.

* $P < 0,5$

** $P = 0,11$

È interessante notare che in entrambi gli studi le differenze nella composizione della microflora intestinale precedono lo sviluppo di forme allergiche.

Cosa sono i probiotici ⁴

I probiotici sono definiti dall'Organizzazione Mondiale della Sanità come "microrganismi vivi che, somministrati in quantità adeguate, conferiscono un beneficio all'ospite". Sono da considerarsi probiotici gli organismi che soddisfano le seguenti principali caratteristiche: essere microrganismi vivi, preferibilmente di

origine umana; rimanere stabili e vitali dopo la coltura, la manipolazione e lo stoccaggio prima del consumo e durante tutta la data di scadenza; sopravvivere alla digestione gastrica, biliare e pancreatico; essere in grado di indurre una risposta nell'ospite una volta inseriti nell'ecosistema microbico; essere sicuri e non dannosi; apportare un beneficio funzionale o clinico all'ospite quando consumati ⁶. Numerosi microrganismi probiotici, soprattutto lattobacilli e bifidobatteri, possono essere contenuti nei cibi (particolarmente nei prodotti fermentati a base di latte), e molti sono studiati e commercializzati per le loro proprietà medicinali. Ad essi viene ormai ascritta un'attività ceppo-specifica e non specie-specifica. Ad esempio, due *Lactobacillus acidophilus* genotipicamente differenti (ceppi) possono comportarsi in maniera completamente diversa nelle interazioni con l'ospite e con il suo sistema immunitario.

La maggior parte degli effetti benefici dei probiotici è correlata a patologie dell'apparato gastrointestinale, tra cui la diarrea associata all'uso di antibiotici, la diarrea acuta dovuta ad infezioni, la sindrome del colon irritabile, le malattie infiammatorie intestinali, l'infezione da *Helicobacter pylori*. Più recentemente è stata dimostrata una certa efficacia dei probiotici nel trattamento e nella prevenzione di malattie che non coinvolgono direttamente il tratto gastrointestinale (vaginiti, infezioni del tratto respiratorio, allergie).

I probiotici influenzano il sistema immunitario

La capacità di alcuni microrganismi probiotici di influire sulla funzionalità del sistema immunitario e di condizionarne lo sviluppo è stata ampiamente dimostrata sia *in vitro* sia *in vivo* ^{7,8}. I meccanismi d'azione sono vari (Tab. I) e coinvolgono diverse componenti del sistema immunitario, quali enterociti, monociti, cellule dendritiche, linfociti e linfociti Treg, effettori T e B.

Gli effetti dei probiotici si articolano soprattutto a livello locale, ma la loro influenza può essere evidente anche in tessuti distanti (sistema respiratorio) e su cellule che non transitano attraverso il tratto gastrointestinale (monociti circolanti).

Anche in questo caso è necessario ribadire che il potenziale antiallergico descritto non è generalizzabile a tutti i microrganismi classificati come probiotici, ma è strettamente dipendente dal ceppo di appartenenza del batterio ⁹.

Gli effetti dei probiotici sul sistema immunitario si articolano soprattutto a livello locale, ma la loro influenza può essere evidente anche in tessuti distanti (sistema respiratorio) e su cellule che non transitano attraverso il tratto gastrointestinale (monociti circolanti).

Il ruolo dei probiotici nelle patologie allergiche ^{6,9-12}

Considerata l'importanza della microflora intestinale per un corretto sviluppo del sistema immunitario e la capacità di alcuni batteri di modulare la risposta immunitaria in senso antinfiammatorio, sono stati condotti alcuni studi clinici sull'efficacia dei probiotici sia nella prevenzione che nel trattamento delle allergie.

I probiotici nella prevenzione delle allergie

Gli effetti della somministrazione di probiotici, prima e subito dopo la nascita, sono stati studiati per determinare se tale trattamento può essere efficace nella prevenzione delle allergie in soggetti a rischio.

I risultati ottenuti variano in base alla forma allergica valutata come end-point (Fig. 2A)¹⁰. La maggior parte degli studi condotti sulla dermatite atopica, i cui limiti sono quelli di avere eseguito una valutazione attraverso SCORAD senza caratterizzazione immunologica dei pazienti (citochine Th1-Th2, Treg), riportano una ridotta incidenza dell'allergia nei bambini trattati con probiotici. In alcuni casi l'effetto preventivo permane a lungo termine estendendosi oltre l'infanzia ⁹. Anche se studi sugli animali hanno mostrato evidenze di prevenzione dell'asma allergico quando alcuni probiotici, come *Lactobacillus reuteri*, vengono somministrati in giovane età, tutti i trials clinici finora effettuati sull'uomo con altri probiotici non hanno indicato alcuna efficacia nell'asma in seguito al trattamento ⁶.

Tab. I. Influenza dei probiotici sul sistema immunitario ⁷.

	Pathway coinvolto	Effetti documentati in esseri umani e/o animali	Meccanismo di immunomodulazione proposto
Effetti locali			
	Barriera mucosale	Riparazione e mantenimento dell'integrità della barriera intestinale. Aumentata produzione di muco.	Permeabilità ridotta e ridotta penetrazione sistemica di allergeni e antigeni.
	Enterociti	Riduzione della segnalazione cellulare dipendente dal fattore nucleare κB . Aumentata produzione di TGF- β e prostaglandina E2, che promuovono la funzione tollerogenica delle CD.	Ridotta infiammazione locale e promozione di condizioni tollerogeniche.
	Riconoscimento mucosale innato (TLR)	Effetto antinfiammatorio mediato da TLR9. Possibili cambiamenti di TLR2 <i>in vitro</i> .	Inibizione della risposta allergica T _H 2. Gli agonisti di TLR2/4 riducono l'infiammazione nei polmoni del topo.
	CD	Aumentata attività delle CD nel tratto gastrointestinale umano.	Promozione di CD tollerogeniche (produzione di IL-10).
	Cellule T effettrici	Risposte T _H 1 deviate.	Inibizione della differenziazione dei T _H 2? Effetti del traffico di cellule T?
	Treg	Aumento dei Treg produttori di TGF- β .	Il TGF- β prodotto localmente promuove la funzione tollerogenica delle CD, la produzione locale di immunoglobuline A (IgA) e l'attività dei Treg.
	Cellule B e anticorpi	Aumentato tessuto linfoide. Aumentata produzione locale di IgA.	Promozione di un microambiente tollerogenico. Le IgA possono ridurre la carica sistemica di antigeni.
Effetti sistemici			
	Monociti	Aumentati monociti circolanti.	Meccanismo ignoto.
	Cellule T	Aumentata differenziazione dei T _H 1.	Effetto secondario sul traffico di cellule T attraverso l'intestino?
	Cellule B e IgA	Aumentata produzione di IgA in altri tessuti (tratto respiratorio).	Effetto secondario sul traffico di cellule B attraverso l'intestino?
	Cellule staminali	Aumento delle cellule staminali CD34 ⁺ circolanti derivanti dal midollo osseo.	Meccanismo ignoto.

Purtroppo, sulla base di quello che la letteratura internazionale ci offre, non è facile estrapolare dei dati certi a riguardo, poiché i risultati sono molto variabili e talvolta discrepanti tra di loro. Tale eterogeneità degli studi finora effettuati può essere semplicemente collegata ai diversi ceppi probiotici impiegati e al tipo di trattamento (modalità di somministrazione, durata del trattamento), nonché all'età del paziente e al tipo di allergia. Il *Lactobacillus rhamnosus* GG è il

microrganismo forse più studiato a riguardo; questo ceppo ha qualche evidenza a favore, soprattutto nella prevenzione della dermatite atopica in pediatria (Fig. 2B)¹⁰. L'impiego di altri ceppi di *L. rhamnosus* non si è dimostrato altrettanto efficace¹². Va però evidenziato che la somministrazione di *L. rhamnosus* GG non ha effetto sulla rinite allergica, mentre l'uso di *L. reuteri* ATCC 55730 ha dato buoni risultati nella prevenzione di questa patologia¹⁰. Altre specie batteriche, qua-

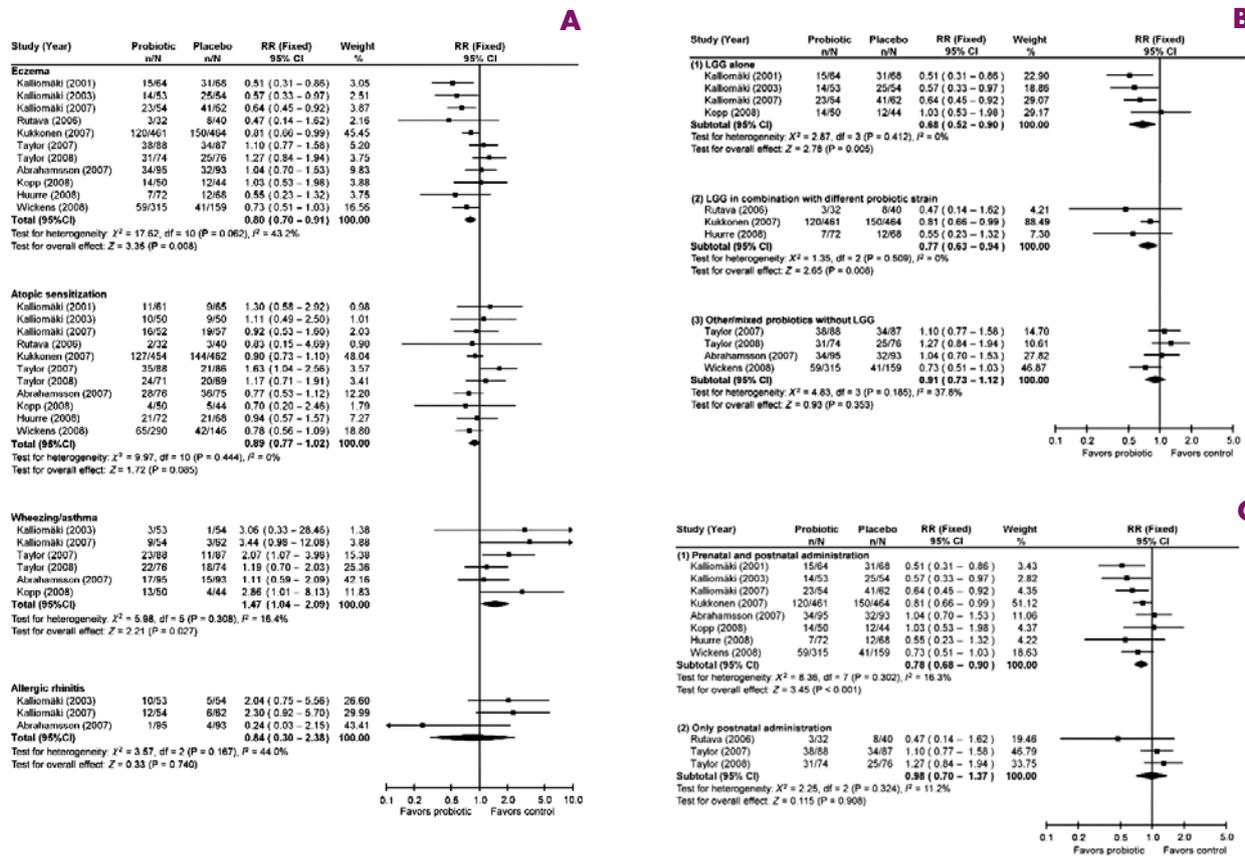


Fig. 2. Metaanalisi degli studi randomizzati e controllati sui probiotici nella prevenzione delle allergie. **A.** Raggruppamento degli studi in base alla forma allergica studiata. **B.** Raggruppamento degli studi in base al ceppo probiotico somministrato. **C.** Raggruppamento degli studi in base al momento della somministrazione (pre- o post-natale). Tratto da Yao et al. 2010¹⁰.
SD: deviazione standard; WMD: differenza ponderata delle medie; CI: intervallo di confidenza

li *L. reuteri* e una miscela composta da *Lactobacillus lactis*, *Bifidobacterium infantis* e *Bifidobacterium breve* sembrano avere un ruolo nella riduzione dell'atopia e dell'eczema¹². Queste ultime evidenze, che lasciano intravedere un ruolo di alcuni ceppi nelle allergie, come accennato prima, sono spesso carenti di evidenze oggettive e di laboratorio, quali lo studio dei parametri immunologici correlati (interleuchine, risposta Treg, stimolazione Th1 o Th2, Th17), basandosi spesso solo su valutazioni prevalentemente cliniche e soggettive. Un requisito molto importante per la buona riuscita del trattamento sembra essere, comunque, la somministrazione del probiotico prima della nascita; infatti questo tipo di trattamento caratterizza quasi tutti gli studi dall'esito positivo, mentre nella maggior parte dei casi i probiotici non hanno effetto se somministrati solo al neonato (Fig. 2C)¹⁰. Uno studio ha analizzato gli effetti della sommi-

nistrazione di probiotici (*Lactobacillus* F19) durante lo svezzamento, rilevando un certo decremento nell'incidenza dell'eczema¹². Anche questi dati, purtroppo, non vengono confortati da evidenze di tipo immunologico.

I probiotici nel trattamento delle allergie

La maggior parte degli studi sull'impiego dei probiotici come strumento per trattare le forme allergiche è stata svolta nei bambini, perché è stato ipotizzato che questo tipo di trattamento possa essere più efficace in soggetti in cui esiste ancora una certa plasticità nella composizione della microflora intestinale.

Anche in questo caso gli studi sono molto eterogenei sia dal punto di vista del microrganismo somministrato sia per quanto riguarda il numero e le caratteristiche dei soggetti trattati.

Molti studi hanno riportato un miglioramento delle condizioni di vita di pazienti con dermatite atopica

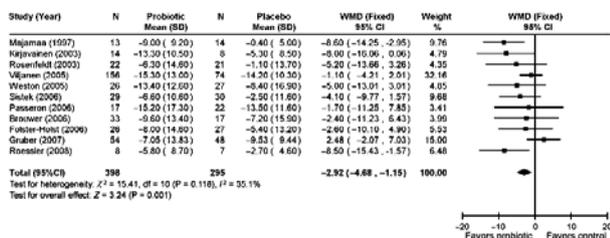


Fig. 3. Metanalisi degli studi randomizzati e controllati sui probiotici nel trattamento della dermatite atopica. Tratto da Yao et al. 2010 ¹⁰. SD: deviazione standard; WMD: differenza ponderata delle medie; CI: intervallo di confidenza

(Fig. 3) ¹⁰; alcuni hanno descritto una riduzione dello SCORAD, in altri è descritto un miglioramento, valutato però con parametri non molto standardizzati. Altri studi, invece, non hanno evidenziato alcun cambiamento a seguito del trattamento. Nel complesso esistono evidenze nei pazienti pediatrici a favore dei probiotici (soprattutto *L. rhamnosus*, alcuni bifidobatteri e *L. reuteri*), mentre negli adulti, anche se il razionale scientifico dell'uso dei probiotici potrebbe essere ampiamente giustificato, i risultati sono ancora poco o per nulla soddisfacenti, almeno per i ceppi e le modalità di trattamento finora studiate ^{10 12}.

Per quanto riguarda il trattamento della rinite allergica, l'uso dei probiotici sembra essere associato a una riduzione della sintomatologia e all'uso dei medicinali correlati alla patologia; tuttavia la grande eterogeneità e la mancanza di standardizzazione nella metodologia rendono necessari ulteriori approfondimenti ¹².

Anche in questo ambito non ci sono attualmente sufficienti evidenze per dichiarare utile l'uso dei probiotici nel trattamento, per esempio, dell'asma ¹⁰; tuttavia, come accennato, alcuni esperimenti eseguiti su animali hanno riportato risultati positivi, suggerendo la necessità di ulteriori approfondimenti ⁶.

L'efficacia dei probiotici dipende dal ceppo, dal prodotto e dall'ospite

Sono stati condotti numerosi studi clinici per determinare l'effetto dei probiotici nella prevenzione e nel trattamento di diverse patologie allergiche; numerosi autori hanno condotto metanalisi su questi lavori, trandone conclusioni a volte discordanti. La causa di questa conflittualità nei dati riportati è da ricercarsi

Nel trattamento della rinite allergica, l'uso dei probiotici sembra essere associato a una riduzione della sintomatologia, tuttavia la grande eterogeneità e la mancanza di standardizzazione nella metodologia rendono necessari ulteriori approfondimenti.

nella scelta della popolazione target e del probiotico impiegato ⁹.

L'importanza dell'età dei soggetti trattati nella risposta alla stimolazione microbica è stata ampiamente dimostrata sia in modelli animali sia nell'uomo. La mucosa di soggetti molto giovani tende ad essere particolarmente ricettiva, probabilmente perché sia il sistema immunitario sia la composizione del microbiota sono ancora in fase di sviluppo e possono essere più facilmente influenzati.

Un altro fattore importante è che i pazienti trattati con probiotici dovrebbero essere valutati attentamente anche dal punto di vista del tipo di allergia da trattare. Diverse forme allergiche sono, infatti, imputabili a diversi meccanismi d'azione che possono essere più o meno influenzati dagli effetti del microorganismo impiegato, ricordandosi che il probiotico impiegato può avere uno o più effetti specifici nell'ambito della regolazione immunitaria. Per le loro stesse caratteristiche (capacità di interagire con il microbiota intestinale, di adesione, di colonizzazione intestinale, di legame con i TLRs), si suppone che i probiotici possano agire in modo più marcato in patologie allergiche che coinvolgono l'apparato gastrointestinale, anche se recentemente cominciano a comparire deduzioni, per ora in vitro, che alcuni ceppi ben selezionati possano dare benefici anche a livello sistemico ¹³.

L'effetto dei probiotici sul trasporto degli antigeni può essere fortemente influenzato dalla matrice in cui il microorganismo si trova, nonché dalla qualità delle pro-

teine introdotte con la dieta. Anche la composizione e gli eccipienti del prodotto possono, quindi, influire fortemente sull'efficacia del probiotico; infatti in alcune preparazioni vengono impiegati materiali potenzialmente allergizzanti (contenenti proteine della soia o del latte, lattosio, glutine), usati come fonti di carbonio e azoto per i microrganismi o come crioprotettori; di queste sostanze può rimanere traccia nel prodotto finito, con possibili conseguenze dannose per i soggetti già sensibilizzati a quelle sostanze ¹⁴.

A parte queste considerazioni non del tutto ininfluenti, ritornando all'attività ceppo-specifica, la stretta dipendenza degli effetti dal ceppo probiotico impiegato è stata dimostrata in numerosi studi clinici: diversi ceppi appartenenti alla stessa specie possono avere effetti opposti anche se somministrati nel medesimo protocollo di studio e alle stesse condizioni. Molti esperimenti *in vitro* hanno mostrato che ceppi molto vicini tra loro possono avere capacità di adesione, aggregazione, esclusione competitiva e attività antipatogenica significativamente diverse. Anche l'abilità di influenzare la risposta immunitaria modulando il rilascio di citochine pro- e antinfiammatorie può essere significativamente diversa in ceppi appartenenti alla stessa specie ¹³. La scelta del microrganismo è dunque un requisito fondamentale per la buona riuscita del trattamento. Inoltre, l'impiego di miscele di probiotici richiede una conoscenza esatta delle proprietà di ciascun componente al fine di evitare l'associazione di ceppi antagonisti o risposte immunitarie locali aberranti. È ormai ampiamente dimostrato che l'effetto della combinazione tra più microrganismi non è assolutamente la risultante della somma degli effetti di ogni singolo microrganismo.

Conclusioni

È ormai accertato che una mucosa intestinale integra e ben funzionante fornisce all'ospite una sorta di barriera difensiva contro antigeni potenzialmente dannosi, regolando gli effetti della tolleranza verso di essi. Certe condizioni infiammatorie dell'intestino indeboliscono la barriera causando un aumento di permeabilità, con un passaggio maggiore di antigeni e un'alterazione del trasporto attraverso la mucosa. Il risultato è una risposta immunitaria anomala e il rilascio di citochine proinfiammatorie con un'ulteriore compromissione della funzionalità della barriera stessa.

Un'importante funzione dei probiotici dovrebbe essere collegata alle loro proprietà immunomodulatorie a

livello locale e sistemico: numerose evidenze dimostrano che ceppi specifici hanno grandi capacità immunoregatorie e antinfiammatorie.

Nonostante queste premesse, i numerosi studi clinici svolti hanno riportato risultati altamente variabili. Una motivazione di questa discordanza si può trovare nel fatto che i microrganismi e i protocolli di studio impiegati sono molto eterogenei. Analizzando attentamente gli studi a disposizione si può osservare che i benefici dei probiotici sono strettamente ceppo-specifici e correlati al tipo di patologia allergica trattata, nonché alle caratteristiche del paziente (età, predisposizione alle allergie), alla durata del trattamento e al tipo di prodotto impiegato. È chiaro che tutte queste variabili rendono difficile un'interpretazione complessiva dei dati; molte metanalisi traggono la conclusione che non ci sono sufficienti evidenze per consigliare l'uso dei probiotici nella prevenzione o nel trattamento delle allergie, nonostante ceppi specifici si siano rivelati efficaci nell'ambito di alcune patologie attraverso studi parziali nell'uomo e conferme *in vitro* e nell'animale. È necessaria dunque una revisione accurata dei dati a disposizione che analizzi separatamente gli effetti di ciascun ceppo probiotico, in modo che in futuro gli studi possano essere condotti sui microrganismi più promettenti sulla base dei risultati ottenuti *in vitro* e nei trials clinici meglio disegnati.

Che i probiotici possano avere effetti immunomodulatori e/o immunostimolatori è ormai accertato in letteratura. Si tratterà solo di distinguere in futuro i ceppi immunomodulatori dagli immunostimolatori, poiché evidentemente gli effetti nelle varie patologie sarà necessariamente diverso.

L'ultimo punto è che la comunità scientifica dovrà per forza rivolgersi a prodotti che abbiano i requisiti di base per avere un'attività immunomodulatoria, e quin-

I benefici dei probiotici sono strettamente ceppo-specifici e correlati al tipo di patologia allergica trattata, nonché alle caratteristiche del paziente, alla durata del trattamento e al tipo di prodotto impiegato.

di una probabile *chance* di efficacia nelle patologie allergiche. Sta di fatto che a tutt'oggi per i ceppi attualmente testati non esiste una siffatta classificazione e che con ogni probabilità non esiste ancora il probiotico ideale, o meglio il ceppo/i, per prevenire o contrastare le patologie allergiche in generale. Quest'ultima considerazione pone, quindi, i presupposti per stimolare la ricerca di base, e successivamente quella clinica, allo sviluppo di probiotici nuovi dalle caratteristiche immunomodulatorie inconfutabili per un impiego clinico nelle atopie.

Bibliografia

- 1 Yazdanbakhsh M, Kremsner PG, van Ree R. *Allergy, parasites, and the Hygiene Hypothesis*. Science 2002;296:490-4.
- 2 Cebra JJ. *Influences of microbiota on intestinal immune system development*. Am J Clin Nutr 1999;69:1046S-1051S.
- 3 Kalliomaki M, Kirjavainen P, Eerola E, et al. *Distinct patterns of neonatal gut microflora in infants in whom atopy was and was not developing*. J Allergy Clin Immunol 2001;107:129-34.
- 4 Björkstén B, Sepp E, Julge K, et al. *Allergy development and the intestinal microflora during the first year of life*. J Allergy Clin Immunol 2001;108:516-20.
- 5 de Vrese M, Schrezenmeir J. *Probiotics, prebiotics and synbiotics*. Adv Biochem Eng Biotechnol 2008;111:1-66.
- 6 Özdemir Ö. *Various effects of different probiotic strains in allergy disorders: an update from laboratory and clinical data*. Clin Exp Immunol 2010;160:295-304.
- 7 Prescott SL, Björkstén B. *Probiotics for the prevention or treatment of allergic disease*. J Allergy Clin Immunol 2007;120:255-62.
- 8 Dalcenserie V, Martel D, Lamoreux M, et al. *Immunomodulatory effect of probiotics in the intestinal tract*. Curr Issues Mol Biol 2008;10:37-54.
- 9 Isolauri E, Salminen S. *Probiotics: use in allergic disorders: a Nutrition, Allergy, Mucosal Immunology, and Intestinal Microbiota (NAMI) Research Group Report*. J Clin Gastroenterol 2008;42(Suppl. 2):S91-96.
- 10 Yao TC, Chang CJ, Hsu YH, et al. *Probiotics for allergy diseases: Realities and myths*. Pediatr Allergy Immunol 2010;21:900-19.
- 11 Gourbeyre P, Denery S, Bodinier M. *Probiotics, prebiotics, and synbiotics: impact on gut immune system and allergic reactions*. J Leukoc Biol 2011;89:685-95.
- 12 Johannsen H, Prescott SL. *Practical prebiotics, probiotics and synbiotics for allergists: how useful are they?* Clin Exp Allergy 2009;39:1801-14.
- 13 Drago L, Nicola L, Iemoli E, et al. *Strain-dependent release of cytokines modulated by Lactobacillus salivarius human isolates in an in vitro model*. BMC Research Notes 2010;3:44.
- 14 Mogna G, Strozzi GP, Mogna L. *Allergen-free probiotics*. J Clin Gastroenterol 2008;42(Suppl. 3):S201-S204.

Bibliografia di approfondimento

- Abrahamsson TR, Jakobsson T, Böttcher MF, et al. *Probiotics in prevention of IgE-associated eczema: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial*. J Allergy Clin Immunol 2007;119:1174-80.
- Boyle RJ, Bath-Hextall FJ, Leonardi-Bee J, et al. *Probiotics for treating eczema*. Cochrane Database Syst Rev 2008;(4):CD006135.
- Brouwer ML, Wolt-Plompen SA, Dubois AE, et al. *No effects of probiotics on atopic dermatitis in infancy: a randomized placebo-controlled trial*. Clin Exp Allergy 2006;36:899-906.
- Debarry J, Garn H, Hanuszkiewicz A, et al. *Acinetobacter lwoffii and Lactococcus lactis strains isolated from farm cowsheds possess strong allergy-protective properties*. J Allergy Clin Immunol 2007;119:1514-21.
- Draing C, Sigel S, Deininger S, et al. *Cytokine induction by Gram-positive bacteria*. Immunobiology 2008;213:285-96.
- Fölster-Holst R, Müller F, Schnopp N, et al. *Prospective, randomized controlled trial on Lactobacillus rhamnosus in infants with moderate to severe atopic dermatitis*. Br J Dermatol 2006;155:1256-61.
- Grangette C, Nutten S, Palumbo E, et al. *Enhanced anti-inflammatory capacity of a lactobacillus plantarum mutant synthesizing modified teichoic acids*. Proc Natl Acad Sci USA 2005;102:10321-6.
- Grüber C, Wendt M, Sulser C, et al. *Randomized, placebo-controlled trial of Lactobacillus rhamnosus GG as treatment of atopic dermatitis in infancy*. Allergy 2007;62:1270-6.
- Huurre A, Laitinen K, Rautava S, et al. *Impact of maternal atopy and probiotic supplementation during pregnancy on infant sensitization: a double-blind placebo-controlled study*. Clin Exp Allergy 2008;38:1342-8.

- Isolauri E, Salminen S. *Probiotics, gut inflammation and barrier function*. *Gastroenterol Clin North Am* 2005;34:437-50.
- Jones SE, Versalovic J. *Probiotic Lactobacillus reuteri biofilms produce antimicrobial and anti-inflammatory factors*. *BMC Microbiology* 2009;9:35.
- Kalliomäki M, Salminen S, Arvilommi H, et al. *Probiotics in primary prevention of atopic disease: a randomised placebo-controlled trial*. *Lancet* 2001;357:1076-9.
- Kalliomäki M, Salminen S, Poussa T, et al. *Probiotics and prevention of atopic disease: 4-year follow-up of a randomised placebo-controlled trial*. *Lancet* 2003;361:1869-71.
- Kalliomäki M, Salminen S, Poussa T, et al. *Probiotics during the first 7 years of life: a cumulative risk reduction of eczema in a randomized, placebo-controlled trial*. *J Allergy Clin Immunol* 2007;119:1019-21.
- Kalliomäki M. *Probiotics, prebiotics and synbiotics: a hope or hype in allergy?* *Clin Exper Allergy* 2009;40:694-6.
- Kirjavainen PV, Salminen SJ, Isolauri E. *Probiotic bacteria in the management of atopic disease: underscoring the importance of viability*. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2003;36:223-7.
- Kopp MV, Hennemuth J, Heinzmann A, et al. *Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of probiotics for primary prevention: no clinical effects of Lactobacillus GG supplementation*. *Pediatrics* 2008;121:e850-6.
- Kukkonen K, Savilahti E, Haahtela T, et al. *Probiotics and prebiotic galacto-oligosaccharides in the prevention of allergic diseases: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial*. *J Allergy Clin Immunol* 2007;119:192-8.
- Majamaa H, Isolauri E. *Probiotics: a novel approach in the management of food allergy*. *J Allergy Clin Immunol* 1997;99:179-85.
- Mileti E, Matteoli G, Iliev ID, et al. *Comparison of the immunomodulatory properties of three probiotic strains of Lactobacilli using complex culture systems: prediction for in vivo efficacy*. *PLoS ONE* 2009;4:1-16.
- Osborn DA, Sinn JKH. *Probiotics in infants for prevention of allergic disease and food hypersensitivity*. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;(4):CD006475.
- Passeron T, Lacour JP, Fontas E, et al. *Prebiotics and synbiotics: two promising approaches for the treatment of atopic dermatitis in children above 2 years*. *Allergy* 2006;61:431-7.
- Prescott SL, Wiltschut J, Taylor A, et al. *Early markers of allergic disease in a primary prevention study using probiotics: 2.5-year follow-up phase*. *Allergy* 2008;63:1481-90.
- Rautava S, Arvilommi H, Isolauri E. *Specific probiotics in enhancing maturation of IgA responses in formula-fed infants*. *Pediatr Res* 2006;60:221-4.
- Roessler A, Friedrich U, Vogelsang H, et al. *The immune system in healthy adults and patients with atopic dermatitis seems to be affected by a probiotic intervention*. *Clin Exp Allergy* 2008;38:93-102.
- Rosenfeldt V, Benfeldt E, Nielsen SD, et al. *Effect of probiotic Lactobacillus strains in children with atopic dermatitis*. *J Allergy Clin Immunol* 2003;111:389-95.
- Ruemmele FM, Bier D, Marteau P, et al. *Clinical evidence for immunomodulatory effects of probiotic bacteria*. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2009;48:126-41.
- Sistek D, Kelly R, Wickens K, et al. *Is the effect of probiotics on atopic dermatitis confined to food sensitized children?* *Clinical and Experimental Allergy* 2006;36:629-33.
- Smits HH, Engering A, van der Kleij D, et al. *Selective probiotic bacteria induce IL-10-producing regulatory T cells in vitro by modulating dendritic cell function through dendritic cell-specific intercellular adhesion molecule 3-grabbing nonintegrin*. *J Allergy Clin Immunol* 2005;115:1260-7.
- Taylor AL, Dunstan JA, Prescott SL. *Probiotic supplementation for the first 6 months of life fails to reduce the risk of atopic dermatitis and increases the risk of allergen sensitization in high-risk children: a randomized controlled trial*. *J Allergy Clin Immunol* 2007;119:184-91.
- Umetsu DT, McIntire JJ, Akbari O, et al. *Asthma: an epidemic of dysregulated immunity*. *Nat Immunol* 2002;3:715-20.
- Vael C, Desager K. *The importance of the development of the intestinal microbiota in infancy*. *Curr Opin Pediatr* 2009;21:794-800.
- van der Aa LB, Heymans HS, van Aalderen WM, et al. *Effect of a new synbiotic mixture on atopic dermatitis in infants: a randomized-controlled trial*. *Clin Exp Allergy* 2010;40:795-804.
- Viljanen M, Savilahti E, Haahtela T, et al. *Probiotics in the treatment of atopic eczema/dermatitis syndrome in infants: a double-blind placebo-controlled trial*. *Allergy* 2005;60:494-500.
- Weston S, Halbert A, Richmond P, et al. *Effects of probiotics on atopic dermatitis: a randomised controlled trial*. *Arch Dis Child* 2005;90:892-7.
- Wickens K, Black PN, Stanley TV, et al. *A differential effect of 2 probiotics in the prevention of eczema and atopy: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial*. *J Allergy Clin Immunol* 2008;122:788-94.

Il Piano nazionale per l'eliminazione del morbillo e della rosolia congenita 2010-2015

A cura della Commissione Vaccini della SIAIP

Marta Ciofi degli Atti¹ (coordinatore), Chiara Azzari², Giorgio Bartolozzi³, Susanna Esposito⁴, Gaetano Maria Fara⁵, Milena Lo Giudice⁶, Caterina Rizzo⁷



Parole chiave: eliminazione, morbillo, rosolia congenita

Abstract

Il 23 marzo 2011 è stato approvato il Piano nazionale per l'eliminazione del morbillo e della rosolia congenita (PNEMoRc), 2010-2015. Gli obiettivi generali sono eliminare il morbillo endemico, riducendo la sua incidenza a meno di 1 caso su 1.000.000 di abitanti; eliminare la rosolia endemica, riducendo la sua incidenza a meno di 1 caso su 1.000.000 di abitanti; ridurre l'incidenza della rosolia congenita a meno di 1 caso per 100.000 nati vivi. Per raggiungere entro il 2015 questi traguardi, sono stati previsti sette obiettivi specifici con le relative azioni da attuare. Abbiamo 5 anni per raggiungere i 7 obiettivi, se cominciamo subito a seguire le raccomandazioni contenute nel Piano. L'impegno deve essere costante nel tempo, perché raggiungere l'eliminazione del morbillo è difficile, vista la sua elevata contagiosità. Ugualmente, anche la presenza di una sola donna che contrae la rosolia in gravidanza è un segnale di allarme, che indica la mancanza di attuazione delle strategie di prevenzione.

Per questo, recepire le raccomandazioni del PNEMoRc è un dovere per ogni pediatra, con l'auspicio di riuscire a raggiungere l'ambizioso obiettivo di non osservare più casi di morbillo o rosolia acquisiti in Italia.

Morbillo e rosolia a oggi

Nella seduta del 23 marzo 2011 la Conferenza permanente per i rapporti tra lo Stato, le Regioni e le Province autonome di Trento e di Bolzano ha approvato il Piano nazionale per l'eliminazione

del morbillo e della rosolia congenita (PNEMoRc), 2010-2015¹.

Il nuovo Piano prevede 7 obiettivi specifici:

- Obiettivo 1: raggiungere una copertura vaccinale > 95% per la prima dose di MPR entro i 24 mesi

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 "Ca' Granda", Ospedale Maggiore Policlinico, Milano; ⁵ Sapienza Università di Roma; ⁶ Pediatra di Famiglia, Palermo; ⁷ Reparto Epidemiologia Malattie Infettive, CNESPS, ISS, Roma

di vita, a livello nazionale, regionale e in tutte le ASL e > 90% in tutti i distretti;

- obiettivo 2: raggiungere una copertura vaccinale > 95% per la seconda dose di MPR entro il compimento del 12° anno, a livello nazionale, regionale e in tutte le ASL e > 90% in tutti i distretti;
- obiettivo 3: mettere in atto iniziative vaccinali supplementari rivolte alle popolazioni suscettibili sopra i due anni, inclusi gli adolescenti, i giovani adulti e i soggetti a rischio (operatori sanitari e scolastici, militari, gruppi "difficili da raggiungere" quali i nomadi);
- obiettivo 4: ridurre la percentuale di donne in età fertile, suscettibili alla rosolia, a meno del 5%;
- obiettivo 5: migliorare la sorveglianza epidemiologica del morbillo, della rosolia, della rosolia in gravidanza e della rosolia congenita e degli eventi avversi a vaccino;
- obiettivo 6: migliorare l'indagine epidemiologica dei casi di morbillo, inclusa la gestione dei focolai epidemici;
- obiettivo 7: garantire la diffusione del nuovo Piano e migliorare la disponibilità di informazioni scientifiche relative a morbillo e rosolia da diffondere tra gli operatori sanitari e tra la popolazione generale.

Il primo Piano nazionale di eliminazione era stato approvato il 13 novembre 2003²: esso prevedeva di raggiungere e mantenere in ogni Regione una copertura vaccinale del 95% per la prima dose di MPR entro i due anni di età, e nei bambini tra 3 e 15 anni di età. Era inoltre previsto di raggiungere in ogni Regione una copertura vaccinale del 95% per la seconda dose di MPR somministrata all'età di 5-6 anni. Infine, il Piano si proponeva di ridurre a meno del 5% la proporzione di donne in età fertile suscettibili alla rosolia, ed accertare lo stato immunitario verso la rosolia nel 95% delle donne gravide.

Nel periodo 2003-2008 vi sono stati molti progressi, ma la copertura vaccinale nazionale entro i due anni è rimasta inferiore al 95% (89,6% nel 2007; 90,2% nel 2008); anche l'introduzione della seconda dose di MPR è risultata inferiore all'atteso. La conseguenza di tutto questo è sotto gli occhi di tutti: pur in presenza di una netta riduzione di incidenza, la recente situazione italiana è stata caratterizzata dalla presenza di epidemie di morbillo, sia pur localizzate, comprendenti in alcune Regioni qualche decina di casi, mentre in altre molte centinaia. Purtroppo sono stati segnalati casi di polmoniti e di encefaliti: una bambina di 10 anni, non vaccinata, portatrice

di un'immunodeficienza su base genetica, è deceduta per una complicanza polmonare. L'età mediana dei pazienti è stata di 17 anni: circa il 60% di loro aveva un'età compresa fra 15 e 44 anni³. Questo dato sottolinea la necessità del recupero accurato degli adolescenti e dei giovani adulti, che erano sfuggiti alle campagne precedenti di vaccinazione. Dei pazienti per cui erano disponibili informazioni sullo stato vaccinale, l'86% non era vaccinato contro il morbillo, il 4,3% aveva ricevuto solo una dose, lo 0,8% aveva ricevuto due dosi, mentre per il 5,3% il numero di dosi ricevute non era noto.

Passando alla rosolia, nel 2008 si è manifestata una vasta epidemia con oltre 6.000 casi segnalati (fonte: Ministero della Salute). Nello stesso anno, sono stati segnalati all'Istituto Superiore di Sanità 64 casi di sospetta rosolia in gravidanza, di cui 56 confermati⁴, e 32 neonati con sindrome da rosolia congenita. In uno studio di sieroprevalenza condotto nel 2004⁵, è risultato che l'11% del campione di donne tra 15 e 19 anni e l'8% delle donne tra 20 e 39 anni era suscettibile per l'infezione rubeolica. Quasi la metà delle donne intervistate non conosceva il proprio stato immunitario nei confronti della rosolia.

Nel 2009 è stata effettuata un'indagine per rilevare lo stato di attuazione del Piano⁴, da cui è risultato che solo il 28% delle ASL italiane ha raggiunto l'obiettivo del 95% di copertura vaccinale per la prima dose di MPR nei bambini entro i due 2 anni. Una quota non trascurabile di bambini viene vaccinata con MPR in ritardo, cioè al di là del compimento del secondo anno di vita. Nella maggior parte delle ASL le coperture per una dose di MPR nelle fasce di età coinvolte nella campagna straordinaria di recupero rivolta ai bambini e ragazzi delle scuole elementari e medie sono state largamente inferiori all'atteso. Anche la copertura vaccinale per la seconda dose a 5-6 anni di età è nettamente inferiore al 95%.

Solo il 28% delle ASL italiane ha raggiunto l'obiettivo del 95% di copertura vaccinale per la prima dose di MPR nei bambini entro i due 2 anni.

Le epidemie di morbillo e di rosolia (compresa la rosolia congenita) hanno coinvolto un elevato numero di soggetti, soprattutto adolescenti, che avrebbero dovuto essere vaccinati durante le campagne di vaccinazione di recupero dei non vaccinati, e dimostrano che gli obiettivi previsti nel Piano 2003-2007 non sono ancora stati raggiunti.

Dove punta il Nuovo Piano Nazionale

Il Nuovo Piano nazionale si propone quindi che entro il 2015 siano raggiunti i seguenti traguardi:

- eliminare il morbillo endemico, riducendo la sua incidenza a meno di 1 caso su 1.000.000 di abitanti (cioè a meno di 60 casi/anno);
- eliminare la rosolia endemica, riducendo la sua incidenza a meno di 1 caso su 1.000.000 di abitanti (cioè a meno di 60 casi/anno);
- ridurre l'incidenza della rosolia congenita meno di 1 caso per 100.000 nati vivi (cioè a meno di 5-6 casi per anno).

Per migliorare la copertura vaccinale per MPR, sia nei bambini al di sotto dei due anni, sia negli adolescenti, il Nuovo Piano ribadisce la necessità dell'anagrafe vaccinale informatizzata in tutte le ASL, collegata con l'anagrafe di popolazione. La chiamata attiva, facilitata dall'informatizzazione dell'anagrafe vaccinale, rappresenta, insieme alla sollecitazione di quelli che non si presentano per la vaccinazione, un intervento particolarmente efficace. Misure mirate vanno utilizzate anche per raggiungere i "gruppi difficili da raggiungere" come i nomadi e gli immigrati. Il coinvolgimento dei pediatri, e in particolare di quelli di famiglia, rappresenta una componente essenziale per raggiungere l'obiettivo. Deve essere sfruttata ogni occasione, quali le visite per malattie o in occasione dei bilanci di salute, per controllare lo stato vaccinale e per sollecitare l'esecuzione della somministrazione dei vaccini non ancora effettuati.

Anche per la rosolia e la rosolia congenita rimane essenziale il coinvolgimento di tutte le figure professionali che svolgono un ruolo chiave nella prevenzione, come i ginecologi, le ostetriche, i medici di medicina generale, per effettuare campagne di comunicazione a livello nazionale e locale.

Il ritorno delle informazioni agli operatori sanitari è considerato nel Nuovo Piano come un'attività essenziale per il raggiungimento degli obiettivi.

L'obiettivo 2 sottolinea nuovamente la necessità di raggiungere una copertura vaccinale > 95% in tutti i distretti per la seconda dose nei bambini di 5-6 anni di età, insieme a quella di offrire attivamente la seconda dose a 11-12 anni di età ai bambini che non abbiano ricevuto la seconda dose e a 5-6 anni. In caso di rischio elevato, come accade in corso di epidemie, la seconda dose può essere somministrata già a distanza di un mese dalla prima. Prevedere una copertura > 95% sia alla prima che alla seconda conferma che la vaccinazione MPR va eseguita con due dosi e che, finché il soggetto abbia ricevuto una sola dose, tale vaccinazione non possa essere considerata come completa e quindi come correttamente eseguita. La seconda dose risulta quindi essenziale sia per la completa immunità del singolo bambino, sia per un'adeguata protezione indiretta a livello di popolazione, riducendo la probabilità di trasmissione a chi non può essere vaccinato per la presenza di vere controindicazioni (herd immunity).

L'obiettivo 5 indica la necessità di migliorare la sorveglianza epidemiologica del morbillo, della rosolia e della rosolia congenita e degli eventi avversi a vaccino. I pediatri di famiglia, i medici di medicina generale, i medici infettivologi e i medici ospedalieri (compresi quelli del Pronto Soccorso) debbono segnalare tempestivamente i casi sospetti di morbillo e di rosolia, secondo le modalità e i tempi previsti dal sistema di notifica. Le ASL hanno invece la responsabilità di avviare tempestivamente le indagini epidemiologiche e seguire lo svolgimento degli esami per la conferma di laboratorio. Il morbillo presenta dei segni e sintomi tali da permettere quasi sempre il sospetto clinico; esistono tuttavia delle situazioni che si presentano con il quadro di un esantema morbilliforme, ma sono legate a eziologie diverse (altri virus, farmaci, alimenti o altro). Per la rosolia, i sintomi clinici sono poco specifici, e l'esantema roseoliforme è frequentemente causato da altre patologie. Può capitare nella pratica di porre erroneamente la diagnosi clinica di rosolia nello stesso bambino per più di una volta, mentre sappiamo che di rosolia ci si ammala una sola volta nella vita. Questo obiettivo è tanto più opportuno oggi, in un momento nel quale la frequenza del morbillo e della rosolia si è molto diradata. Nel frattempo vanno attivati i laboratori di riferimento regionali per il morbillo e la rosolia che siano in grado di effettuare tutte le prove necessarie per una corretta diagnosi di infezione (prove di avidità degli anticorpi, reazione polimerasica a catena (PCR), isolamento del virus).

Il Piano ribadisce la necessità di raggiungere una copertura vaccinale > 95% per la seconda dose nei bambini di 5-6 anni e di offrire attivamente la seconda dose ai bambini di 11-12 anni che non abbiano ricevuto la seconda dose a 5-6 anni.

Stabilita la presenza di un caso di morbillo è necessario praticare una precisa indagine epidemiologica (obiettivo 6), inclusa la gestione dei focolai epidemici. In caso di morbillo, la vaccinazione viene offerta attivamente ai suscettibili entro 72 ore dall'esposizione. Nei casi in cui sono trascorse più di 72 ore dall'esposizione è importante offrire comunque la vaccinazione per recuperare suscettibili eventualmente non contagiati.

La somministrazione di immunoglobuline, invece, può essere fatta entro 6 giorni dall'esposizione con la somministrazione di 0,25 ml/mg, da portare a 0,5 ml/kg nei soggetti immunocompromessi. Purtroppo spesso riesce difficile trovare le Ig per via intramuscolare, per cui a volte, in caso di necessità bisogna ricorrere alle Ig per via venosa alle stesse dosi.

L'obiettivo 7 si sofferma sulla necessità di disporre di informazioni scientifiche sul morbillo e sulla rosolia da diffondere fra gli operatori sanitari e fra la popolazione generale. È prevista a riguardo l'organizzazione di incontri e seminari per la sensibilizzazione dei pediatri di libera scelta, dei medici di medicina generale e dei ginecologi.

Conclusioni

Abbiamo 5 anni per raggiungere i 7 obiettivi specifici, se cominciamo subito a seguire le raccomandazioni in esso contenute. L'impegno non deve essere messo in atto una volta tanto, ma deve essere costante nel tempo, perché ogni anno si presenta una nuova coorte di nati e ogni anno è necessario raggiungere l'obiettivo

del 95%. Non è quindi affatto detto che aver superato l'obiettivo nel 2011, significhi facilitare il lavoro per l'anno successivo: i genitori e i bambini sono diversi ogni anno, ed ogni anno va mantenuta un'adeguata offerta della vaccinazione nell'arco dei 12 mesi. È, mutatis mutandis, come il lavoro di Sisifo, che porta il masso in cima al monte, ma questo, proprio quando arriva al termine, cade alla base della montagna ed è necessario che venga riportato in cima, per cadere di nuovo.

È utile ricordare che il morbillo non perdona: chi non l'ha avuto e non è stato vaccinato, se viene a contatto con un ammalato contrarrà di sicuro l'infezione. Raggiungere l'eliminazione del morbillo è difficile, perché è una delle malattie più contagiose; per questo è possibile raggiungere una herd immunity solo in presenza di coperture vaccinali molto elevate (> 95%). Il miglioramento delle coperture vaccinali osservato negli ultimi 10 anni in Italia ha diminuito ma non annullato il rischio di infezione; questo spiega il minor numero di casi osservato nella prima infanzia, associato alla presenza di ragazzi e giovani adulti che si ammalano. Il morbillo, in ultima analisi, risente fortemente dei nostri comportamenti preventivi: se scoppia un'epidemia, anche piccola in un'area, è perché non abbiamo seguito con precisione tutte le regole. Ugualmente, anche la presenza di una sola donna che contrae la rosolia in gravidanza è un segnale di allarme, che indica la mancanza di attuazione delle strategie di prevenzione.

Per questo, recepire le raccomandazioni del PNE-MoRc è un dovere per ogni pediatra, con l'auspicio di riuscire a raggiungere l'ambizioso obiettivo di non osservare più casi di morbillo o rosolia acquisiti in Italia.

Bibliografia

- ¹ Conferenza Stato Regioni. Seduta del 23 marzo 2011. Accordo tra il Ministro della salute, le Regioni e le Province Autonome di sul documento recante: "Piano nazionale per l'eliminazione del morbillo e della rosolia congenita (PNE-MoRc), 2010-2015". Disponibile all'indirizzo: <http://www.statoregioni.it/dettaglioDoc.asp?idprov=9309&iddoc=31044&tipodoc=2&CONF=CSR>
- ² Conferenza Stato Regioni. Seduta del 13 novembre 2003. Accordo tra il Ministro della salute, le Regioni e le Province Autonome di sul documento

recante: "Piano nazionale per l'eliminazione del morbillo e della rosolia congenita". Disponibile all'indirizzo: http://www.ministerosalute.it/imgs/C_17_pubblicazioni_730_allegato.pdf

- ³ Filia A, Giambi C, Bella A, et al. *Sorveglianza del morbillo e della rosolia congenita e stato di avanzamento del Piano Nazionale di Eliminazione gennaio 2009*. Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità 2009;22(2):ii-iv.

- ⁴ Filia A, Rota MC, Del Manso M, et al. *Piano nazionale di eliminazione del morbillo e della rosolia congenita: indagine sullo stato di avanzamento (2009)*. Rapporti ISTISAN: 10/45, 2010

- ⁵ Rota, MC, Bella A, Gabutti G, et al. *Rubella seroprevalence of the Italian population: an 8-year comparison*. *Epidemiol Infect* 2007;135:555-62.