

RIAP

mmunologia
diatrica
ivista
llergologia



Organo Ufficiale della Società Italiana di Allergologia ed Immunologia Pediatrica

Direttore Editoriale e Scientifico
Alberto E. Tozzi

Comitato di Redazione
Fabio Cardinale, Giovanni Cerimoniale,
Silvia Di Michele, Marina Macchiaiolo, Daniele Radzik,
Luigi Terracciano

Direttore Responsabile
Patrizia Alma Pacini

Segreteria Scientifica
Manuela Moncada

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

Copyright by
Società Italiana di Allergologia ed Immunologia Pediatrica



Consiglio Direttivo SIAIP

Presidente
Luciana Indinnimeo

Past President
Francesco Paravati

Vice Presidente
Michele Miraglia del Giudice

Tesoriere
Iride Dello Iacono

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

Segretario
Salvatore Barberi

Revisori dei conti
Rachele Antignani, Gian Luigi Marseglia

Supplemento 2

01

febbraio 2010 • anno XXIV

PACINI
EDITORE
MEDICINA



Per la corrispondenza scientifica:
Alberto E. Tozzi, Manuela Moncada
E-mail: redazioneriap@gmail.com

Responsabile pubblicità e iniziative speciali:
Manuela Mori
Pacini Editore S.p.A.
Tel. 050 3130217
E-mail: mmori@pacinieditore.it

Abbonamenti

La Rivista di Immunologia e Allergologia Pediatrica è bimestrale.
Viene inviata gratuitamente a tutti i soci della Società Italiana di Allergologia ed Immunologia Pediatrica (SIAIP) e della Società Italiana di Pediatria (SIP).
I prezzi di abbonamento per l'anno 2010 per i non soci sono i seguenti:
Italia: Euro 73; Estero: Euro 83;
Singolo fascicolo: Euro 26.
Le richieste di abbonamento e ogni altra corrispondenza relativa agli abbonamenti vanno indirizzate a:
Rivista di Immunologia e Allergologia Pediatrica
Pacini Editore S.p.A.
Via Gherardesca - 56121 Pisa
Tel. 050 313011 - Fax 050 3130300
E-mail: abbonamenti@pacinieditore.it
<http://www.pacini medicina.it>

I dati relativi agli abbonati sono trattati nel rispetto delle disposizioni contenute nel D.Lgs. del 30 giugno 2003 n. 196 a mezzo di elaboratori elettronici ad opera di soggetti appositamente incaricati. I dati sono utilizzati dall'editore per la spedizione della presente pubblicazione. Ai sensi dell'articolo 7 del D.Lgs. 196/2003, in qualsiasi momento è possibile consultare, modificare o cancellare i dati o opporsi al loro utilizzo scrivendo al Titolare del Trattamento: Pacini Editore S.p.A. - Via A. Gherardesca 1 - 56121 Pisa.

Finito di stampare
presso le Industrie Grafiche
della Pacini Editore S.p.A. - Pisa
aprile 2010



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 specifica 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'11/1/86

ImmunoTerapia allergene-Specifica: se, quando, come eseguirla

Revisione della letteratura e indicazioni



Documento della Commissione ITS della SIAIP

Marzia Duse, Domenico Minasi, Giovanni Pajno, Massimo Pifferi, Guglielmo Scala,
Luigi Terracciano, Mariangela Tosca

Presentazione

Queste non sono linee guida né raccomandazioni, ma una revisione critica della letteratura. Raccomandazioni e linee guida sono ancora premature, ma certamente abbiamo dati sufficienti per una messa a punto che superi i dissensi che ancora adombrano l'ImmunoTerapia allergene-Specifica come pratica applicabile a diverse situazioni cliniche.

Si tratta dunque di una obiettiva messa a punto delle informazioni attualmente a disposizione, contenute nella I parte, mentre la seconda vuole essere un semplice manuale di buona prescrizione e condotta terapeutica, logica conseguenza delle premesse della prima parte. Per gli schemi di dosaggio e le singole cautele si rimanda alle indicazioni specifiche di ciascuna azienda produttrice e della preparazione prescelta.

Indice

Parte I - La teoria

I.1	Introduzione	3
1.1	Dalla medicina basata sull'empirismo a quella basata sull'evidenza	3
I.2	I preparati disponibili	4
2.1	Gli estratti	4
2.2	Standardizzazione	4
2.3	I preparati disponibili	5
2.4	Preparati acquosi (allergeni nativi)	5
2.5	Preparati con allergeni modificati fisicamente	5
2.6	Preparati con allergeni modificati chimicamente	5
2.7	Conservazione	6
2.8	Nuovi vaccini	6
I.3	Meccanismi d'azione.....	6
3.1	Cellule Th2-Th1	6
3.2	Le cellule presentanti l'antigene	8
I.4	Prospettive future	9
a)	Adjuvanti batterici-sequenze di DNA batterico	9
b)	Peptidi allergenici	10
c)	Allergeni ricombinanti e forme "ipoallergeniche"	10
I.5	Indicazioni	11
5.1	Rinite	11
5.1.1	SCIT-SLIT Adulti	11
a)	SCIT	11
b)	SLIT	11
5.1.2	SCIT- SLIT Bambini	12
a)	SCIT	12
b)	SLIT	12
5.2	Asma	13
5.2.1	SCIT-SLIT Adulti	13
a)	SCIT	13
b)	SLIT	13

5.2.2 SCIT-SLIT Bambini	13
a) SCIT	13
b) SLIT	13
5.3 Dermatite atopica	14
5.4 Veleno di imenotteri	14
5.4.1 Efficacia	15
5.5 Allergia alimentare (SOTI)	16
5.5.1 Introduzione	16
5.5.2 Conclusioni	17
5.6 Prevenzione di nuove sensibilizzazioni o dello sviluppo di asma	18
I.6 Polisensibilizzazione	18
I.7 Effetti collaterali	21
I.8 Analisi costi benefici	23
8.1 Analisi di mercato	23
8.2 Farmaco economia	24
 Parte II - La pratica	
II.1 La comunicazione	27
II.2 Indicazioni (quando offrire l'ITS)	27
II.3 Scelta dell'allergene/i	28
II.4 Schema terapeutico e durata della terapia	28
II.5 Conduzione della terapia	28
5.1 SCIT	28
5.2 SLIT	28
5.3 Modifiche della posologia	28
II.6 Controindicazioni	28
II.7 Monitoraggio dell'efficacia	29



1.1 Introduzione

L'ImmunoTerapia allergene-Specifica (ITS) consiste nella somministrazione di dosi crescenti dell'allergene al fine di ottenere tolleranza immunologica del soggetto trattato nei confronti di quello stesso allergene.

Le migliori evidenze di efficacia clinica ed immunologica della ITS provengono da studi condotti su soggetti con allergia al veleno di imenotteri¹, mentre risultati più controversi sono stati ottenuti nel trattamento delle allergie (oculorinite ed asma) causate dagli allergeni inalanti (acari, pollini e più raramente muffe e derivati epidermici animali).

Nel 1998 un documento ufficiale dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS)² ha sancito che l'ITS somministrata per via sottocutanea (SCIT) è un efficace trattamento eziologico delle allergie respiratorie che può integrare o – nei casi di maggior successo – sostituire il trattamento farmacologico tradizionale. Secondo le indicazioni del documento, la SCIT può essere presa in considerazione quando le comuni terapie farmacologiche risultano insufficienti per il controllo dei sintomi o quando i pazienti non sono propensi a praticare terapie farmacologiche croniche e particolarmente prolungate.

Più recentemente nei documenti ufficiali *Allergic Rhinitis and Its Impact on Asthma* (ARIA) e *Global Initiative for Asthma* (GINA) rispettivamente del 2001 e del 2008 (aggiornate ogni 2-3 anni) c'è stato un confronto dialettico caratterizzato da posizioni divergenti sull'ITS: ARIA favorevole, GINA scettico.

Tuttavia ormai sono numerosi i lavori scientifici e le meta-analisi che hanno confermato la efficacia dell'ITS somministrata per via sottocutanea, come è stato anche recentemente ribadito dal documento ufficiale della *British Toracic Society* (BTS)³.

In questi ultimi decenni l'ITS ha proseguito "la sua corsa scientifica": si sono accumulati dati che hanno messo in evidenza come la ITS potesse avere un effetto terapeutico di lunga durata^{4,5} e anche un effetto preventivo secondario sullo sviluppo di ulteriori sensibilizzazioni immunoglobuline (Ig)E mediate^{6,7} e su queste basi è stata proposta un allargamento delle indicazioni – anticipate alle fasi precoci della malattia allergica – e delle vie di somministrazione in alternativa alla SCIT. Tra queste, la via sublinguale (SLIT) ha avuto particolare diffusione in età pediatrica, per la facilità di somministrazione e per le garanzie di sicurezza. Inoltre il bambino rappresenta il soggetto ideale per verificare gli effetti del trattamento precoce delle allergie respiratorie con l'ITS.

Per tutto il secolo scorso l'ITS è stata in certa misura prescritta in maniera indiscriminata e praticata senza precauzioni, utilizzando vaccini di bassa qualità. Per questi motivi probabilmente sono stati segnalati effetti collaterali anche molto gravi – come lo shock anafilattico –, a volte addirittura mortali⁸. Negli ultimi dieci anni invece la situazione è sensibilmente cambiata: è migliorata la standardizzazione degli estratti, è entrato nella pratica corrente un rigoroso protocollo di osservazione e infine sono più rigorosi i criteri di selezione e identificazione dei pazienti da sottoporre a questo trattamento.

1.1 Dalla medicina basata sull'empirismo a quella di evidenza

A partire dal 1990, la *Evidence Based Medicine* (EBM) è entrata a far parte integrante del processo di costruzione delle Linee Guida, con l'obiettivo di superare la medicina basata sulle opinioni e/o sulle

single esperienze e di formulare raccomandazioni sulla scelta della miglior strategia terapeutica in base alle evidenze sperimentali disponibili e alla loro qualità.

Il metodo più noto e seguito per raggiungere tale obiettivo è stato proposto da Shekelle⁹ e il primo documento ufficiale che lo ha applicato alla ITS è stato quello delle Linee Guida ARIA, cui hanno seguito altri documenti fino alla recente Revisione GALEN¹⁰. Tuttavia, anche la metodologia EBM ha mostrato qualche limite nella applicazione clinica, per cui si è in attesa delle modificazioni introdotte dal sistema *Grade* (*Grading of Recommendations, Assesment, Develepoment and Evaluation*), che tiene conto non solo della adeguatezza degli studi sperimentali disponibili, ma anche del costo della terapia, della sua sicurezza e delle preferenze del paziente¹¹.

Se l'ITS è uscita negli ultimi anni dall'empirismo si deve soprattutto ad una migliore standardizzazione degli estratti: sono infatti state abbandonate sia le "Unità Noon", basate sull'ipotesi che una medesima quantità di polline sia in grado di rilasciare sempre la stessa quantità di allergene, che le "Unità PNU" (unità di azoto proteico – *Protein Nitrogen Unit*), che misurano la concentrazione delle proteine totali indipendentemente dal contenuto di allergeni, misure di evidente e documentata inaffidabilità. La standardizzazione attuale misura le unità assolute di estratto allergenico in microgrammi: questo sistema è certamente più preciso, ma nonostante ciò gli estratti disponibili attualmente in Europa sono disomogenei e caratterizzati da una potenza allergenica differente. Si sta andando verso la migliore standardizzazione e l'impiego di dosaggi uniformemente più alti che hanno una migliore risposta clinica.

Le vie di somministrazione dell'ITS sono essenzialmente due: la via sottocutanea o SCIT e la via sublinguale o SLIT, ma la SCIT rappresenta ancora oggi la "pietra di paragone" per il confronto con le altre vie di somministrazione non iniettive dei vaccini o con le altre terapie farmacologiche delle malattie IgE-mediate¹²; quanto a efficacia e sicurezza, le due vie di somministrazione presentano "profili" differenti.

La SLIT, nonostante qualche segnalazione sporadica di effetti indesiderati, è considerata una terapia maneggevole e sicura soprattutto nei pazienti pediatrici (Tab. I).

Dal punto di vista clinico infine, l'ITS può essere considerato un trattamento di comprovata efficacia, ma va sottolineato che la base della efficacia sta nella corretta prescrizione e esecuzione che presuppongono una diagnosi rigorosa e una attenta valutazione delle indicazioni operata dallo specialista allergologo o, in età pediatrica – per le peculiari caratteristiche del bambino – dal Pediatra allergologo o con comprovata esperienza in allergologia.

Bibliografia

- 1 Norman PS. *Immunotherapy: past and present*. *Allergy Clin Immunol* 1998;102:1-10.
- 2 Bousquet J, Lockey RF, Malling HJ (eds.). *WHO position paper Allergen Immunotherapy: therapeutic for allergic diseases*. *Allergy* 1998;5(Suppl.):1-42.
- 3 British Guidelines on the Management of Asthma. May 2008. www.brit-thoracic.org.uk.
- 4 Durham SR, Walker SM, Varga EM, et al. *Long Term clinical efficacy of grass pollen immunotherapy*. *N Engl J Med* 1999;341:468-75.
- 5 Eng PA, Borer-Reinhold, Hejnen I, et al. *Twelve- year follow- up after discontinuation of presasonal grass pollen Immunotherapy in childhood*. *Allergy* 2006;61:198-201.

Tab. I.

Via di somministrazione	Efficacia	Sicurezza
SCIT	+++	++
SLIT	++	+++

- ⁶ De Roche A, Paradis L, Menardo JL, et al. *Immunotherapy with a standardized Dermatophagoides Pteronyssinus extract VI. Specific Immunotherapy prevents the onset of new sensitizations in children.* J Allergy Clin Immunol 1997;99:450-3.
- ⁷ Pajno GB, Barberio G, De Luca F, et al. *Prevention of new sensitizations in asthmatic children monosensitized to house dust mite by specific immunotherapy. A six-years follow-up study.* Clin Exp Allergy 2001;31:1392-7.
- ⁸ Committee on Safety of Medicine. *Desensitizing vaccines.* Br Med J 1986;283:948.
- ⁹ Shekelle PG, Woolf SH, Eccles M, et al. *Clinical guidelines: developing guidelines.* Br Med J 1999;318:593-6.
- ¹⁰ Bousquet J, Khaltaev N, Cruz AA, et al.; World Health Organization; GA(2)LEN; AllerGen. *Allergic Rhinitis and its impact on Asthma. Update 2008.* Allergy 2008;63(Suppl. 86):8-160.
- ¹¹ Brozek JL, Akl EA, Alonso-Koello P, et al. *Grading quality of evidence and strength of recommendations in clinical Practice guidelines. GRADE Working Group.* Allergy 2009;64:669-77.
- ¹² Nelson HS. *Allergen Immunotherapy: where is it now?* J Allergy Clin Immunol 2007;119:769-77.

1.2 I preparati disponibili

2.1 Gli estratti

Con il termine di estratto allergenico (o vaccino allergenico) si intende una preparazione di allergene ottenuta per estrazione dai costituenti attivi di sostanze animali o vegetali.

Gli estratti allergenici utilizzabili a scopo terapeutico nella ITS, così come quelli impiegati per la diagnosi allergologica, devono, quindi, essere rappresentativi della fonte allergenica di provenienza, devono essere stabili e devono avere una potenza adeguata all'impiego cui sono destinati ¹.

L'estrazione viene abitualmente condotta per tempi brevi e a basse temperature (4°C) con soluzioni tampone di sali inorganici (ad esempio il bicarbonato ammonico) con bassa forza ionica e pH vicino alla neutralità ².

Per gli allergeni inalanti come acari e pollini dopo l'estrazione si procede dapprima alla centrifugazione per eliminare la componente insolubile della matrice allergenica e quindi alla dialisi per eliminare le sostanze a basso peso molecolare, di solito prive di attività allergenica ². Nel caso, tuttavia, del veleno di imenotteri le sostanze a basso peso molecolare (20000-30000 daltons) non vengono eliminate in quanto essenziali per conferire agli estratti un'adeguata potenza.

2.2 Standardizzazione

La standardizzazione ha l'obiettivo di mantenere costanti le caratteristiche degli estratti allergenici, sia per quanto riguarda la loro componente quantitativa (potenza biologica) che qualitativa (spettro allergenico), allo scopo di ottenere, insieme all'affidabilità nella diagnosi, la sicurezza e l'efficacia nella terapia. Infatti, il successo clinico dell'ITS dipende strettamente dall'impiego di preparati (o vaccini) di alta qualità, opportunamente standardizzati e adeguatamente preparati, in modo da avere potenza allergenica e attività biologica ben definite. Attualmente, sono state abbandonate per evidente e documentata inaffidabilità sia le Unità *Noon*, basate sull'ipotesi che una medesima quantità di polline sia in grado di rilasciare sempre la stessa quantità

di allergene, sia le unità di azoto proteico o PNU (1 PNU/mL = 10⁻⁵ mg/mL di azoto proteico), basate sull'ipotesi che la quantità totale di proteina di un estratto rappresenti il contenuto dell'estratto in attività allergenica. In seguito sono state adottate diverse combinazioni di metodiche per la misurazione *in vivo* ed *in vitro* dell'attività IgE-mediata degli estratti.

Le metodiche *in vivo*, definite spesso come standardizzazione biologica, si basano sulla entità della risposta cutanea indotta da diluizioni scalari dell'estratto in esame in un gruppo di soggetti sensibilizzati all'allergene, confrontata o meno con la sostanza di riferimento. I tre metodi principalmente utilizzati, proposti da Aas nel 1978 ³, da Brighton nel 1979 ⁴ e da Turkeltaub nel 1982 ^{5,6}, hanno permesso di definire la potenza degli estratti in unità biologiche (rispettivamente Unità Biologiche secondo le *Nordic Guidelines*, Unità Biologiche secondo il metodo Brighton, *Allergy Units* secondo il metodo Turkeltaub), come mostrato in Tabella I.

La creazione di estratti di riferimento o standard con attività biologica nota (*In-House Reference Standard – IHR*), verificata mediante saggi *in vivo* ed espressa in unità biologiche, è la condizione base per la standardizzazione ⁷. Gli estratti di riferimento o *standard*, una volta assicurata la stabilità durante la conservazione, vengono impiegati per determinare le attività degli estratti o potenza allergenica dei lotti industriali destinati all'uso clinico. A tal fine possono essere utilizzati metodi *in vitro* o *in vivo* ⁷. Il metodo *in vitro* che è stato più comunemente impiegato è la RAST-inibizione, poiché l'inibizione della capacità di legare le IgE riflette in qualche modo la potenza allergenica totale dell'estratto ⁷. Il metodo *in vivo* per la misura della potenza di un estratto, invece, si basa sulla misurazione dell'attività cutanea attraverso il prick test ⁷.

Infine, poiché l'attività biologica di un estratto rappresenta la somma delle attività individuali di ciascuno degli allergeni che compongono l'estratto, la potenza di un vaccino si può esprimere in base al contenuto in tali proteine. È pertanto necessario sapere se sono presenti gli allergeni più importanti in ogni tipo di estratto, sia esso di riferimento o per uso clinico ⁸. A tale scopo vengono utilizzate alcune metodiche *in vitro*, quali la *Crossed-Immuno-Electrophoresis/Cros-*

Tab. I.
Metodi biologici.

Unità	Valutazione degli standard e concetto di unità	Controllo dei lotti per uso clinico	Identificazione di allergeni importanti
Unità biologica BU/mL Metodo Nordico	"Prick test". La concentrazione di estratto che provoca una reazione pari a quella dell'istamina a 10 mg/mL contiene 10000 BU/mL	RAST-inibizione Immunoblotting	CIE/CRIE
Unità biologica BU/mL Metodo Brighton	"Prick test". La concentrazione di estratto che produce un pomfo di 75 mm ² contiene 100 BU/mL	RAST inibizione	Immunoblotting CIE/CRIE
Unità di allergia AU/mL. FDA Metodo Turkeltaub	"Reazione intradermica". Una diluizione di estratto 3 ⁻¹⁴ che produce un eritema D+d = 50 mm contiene 100000 AU/mL	RAST inibizione Reazione intradermica	IEF Immunoblotting



sed-Radio-Immuno-Electrophoresis (CIE/CRIE), l'elettroforesi su gel di poliacrilamide/IgE-immunoblotting (PAGE/immunoblotting), l'*Isoelectrofocusing/immunoblotting* (IEF/immunoblotting) che permettono la caratterizzazione qualitativa e quantitativa delle proteine che costituiscono l'estratto allergenico⁸. Dal momento che ciascuna di queste metodiche presenta vantaggi ed inconvenienti specifici, è necessario impiegare almeno due per ciascun estratto per aver la sicurezza che l'attività biologica, testata *in vivo* o *in vitro*, sia corretta.

La disponibilità di proteine ricombinanti (anticorpi monoclonali) ha facilitato il compito di valutare la potenza di un vaccino ed ha consentito di caratterizzare ogni estratto allergenico in termini di contenuto (espresso in ng o mcg) di allergeni maggiori (allergeni verso i quali più del 50% dei pazienti clinicamente allergici produce IgE specifiche), garantendo così l'omogeneità di ogni lotto di vaccino^{9,10}. Tale metodica consente, inoltre, di comparare obiettivamente tra di loro i vari estratti allergenici, rendendo oggi possibile l'obiettivo di superare le differenze tra le diverse ditte produttrici che utilizzano unità di misura riferite esclusivamente al proprio standard interno^{8,10}. In attesa di ciò, considerando la rilevanza degli allergeni maggiori presenti nell'estratto nella definizione del proprio *range* di efficacia^{8,9}, l'ITS dovrebbe essere preferibilmente praticata con preparati per i quali vengono forniti i valori di concentrazione in mcg/mL di almeno uno di essi. Infatti, questa informazione, in assenza di validi *standard* internazionali di riferimento per la potenza allergenica e quindi di una uniformità di potenza tra produttori diversi, è di grande utilità per l'impiego clinico degli estratti.

2.3 I preparati disponibili

La pratica clinica dell'ITS è stata iniziata per via iniettiva con preparati di tipo acquoso che avevano lo svantaggio della rapida degradazione degli allergeni e dell'alta frequenza di effetti collaterali (legati essenzialmente alla pronta disponibilità di epitopi di allergeni nativi). A tali problemi si è fatto fronte sostituendo nei preparati gli allergeni nativi con allergeni che avevano subito modificazioni di tipo fisico (adsorbiti su adiuvanti in sospensione) oppure di tipo chimico (trattati con reagenti)¹. Con queste modificazioni si è ottenuto un rallentato rilascio dell'allergene (modificazione fisica) e/o ad una minore reattività con le IgE specifiche (modificazione chimica) con notevole semplificazione degli schemi terapeutici: si sono ridotte infatti sia la frequenza di somministrazione degli estratti che l'incidenza di effetti collaterali locali e sistemici.

Nel caso si decida di utilizzare a scopo terapeutico una miscela di estratti diversi, a meno che gli allergeni non siano strutturalmente correlati (come il *Dermatophagoides pteronyssinus* con il *farinae*; il *Phleum pratense* con il *Lolium perenne* e la *Poa pratensis*, o la *Parietaria judaica* con l'*officinalis*), non si deve trascurare il problema della diluizione, che può portare alla somministrazione di dosi subottimali¹¹ e della potenziale riduzione della potenza degli allergeni per degradazione enzimatica reciproca delle diverse proteine presenti¹² ricordando che il dosaggio allergenico da impiegare nella fase di mantenimento dell'ITS per via iniettiva dovrebbe essere compreso tra 5 e 20 mcg di allergene maggiore^{13,14}.

Le vie non iniettive o locali di somministrazione dell'ITS sono state studiate e sviluppate allo scopo di ridurre ulteriormente o eliminare i rischi di reazioni sistemiche gravi e di rendere il trattamento più accettabile per il paziente.

Attualmente, solo la via sublinguale (SLIT) e quella nasale sono sostenute da sufficienti dati sperimentali e pertanto approvate per l'impiego clinico. Possono essere eseguite sia con allergeni nativi che modificati chimicamente, in differenti presentazioni farmaceutiche; il dosaggio allergenico da utilizzare nella fase di mantenimento della SLIT dovrebbe essere superiore a quello per via iniettiva (ad esempio: 25 mcg per il *Phleum pratense* 5); va sottolineato tuttavia che gli studi più recenti e di alta potenza statistica suggeriscono che il trattamento a dosaggi

ben più consistenti (pari a 300-600 mcg) è significativamente più efficace, con risultati clinici migliori^{7,14}.

2.4 Preparati acquosi (allergeni nativi)

La ridotta stabilità delle soluzioni più diluite necessarie per l'inizio dell'ITS per via iniettiva comporta la loro preparazione estemporanea al momento dell'impiego a partire da soluzioni più concentrate o da liofilizzati.

La presenza di un agente stabilizzante (albumina umana) e di un conservante è necessaria per assicurare la stabilità chimico-fisica e microbiologica.

Per la SLIT sono stati formulati estratti con glicerina al 50% p/V, dotati di notevole stabilità e possibilità di conservazione.

Per la terapia topica nasale invece, i preparati in soluzione non dovrebbero contenere più del 10% di glicerina, anche se ciò comporta una stabilità proporzionalmente minore, per evitare problemi di irritazione locale^{13,14}.

2.5 Preparati con allergeni modificati fisicamente

I preparati con allergeni modificati fisicamente vengono utilizzati nell'ITS per via iniettiva sottocutanea, poiché in questi l'allergene nativo è adsorbito su una sostanza a bassa solubilità (gel di idrossido di alluminio, fosfato di calcio, tirosina) che ha la funzione di rilasciare gradualmente l'allergene nel punto di somministrazione (effetto *depot*)¹³.

Nei preparati *depot* propriamente detti la formazione del precipitato di adsorbente avviene in presenza dell'estratto allergenico, con successivo allontanamento di quanto non adsorbito mediante ripetuta decantazione, eliminazione del surnatante e risospensione del precipitato. Questo tipo di procedura garantisce l'assenza di allergeni in soluzione, ma non l'identità quali-quantitativa tra l'estratto utilizzato ed il precipitato finale ed è quindi difficilmente standardizzabile.

Nei preparati cosiddetti *semi-depot*, sviluppati più recentemente, l'adsorbimento avviene secondariamente su un precipitato già formato in assenza dell'allergene, semplicemente mescolando l'estratto acquoso caratterizzato e senza successivo allontanamento degli allergeni non adsorbiti. Il metodo comporta ovviamente la corrispondenza tra estratto caratterizzato e prodotto finale, ma rende necessari opportuni accorgimenti e verifiche per garantire che la quota di allergene adsorbito nel prodotto finale sia superiore al 95%. I preparati *semi-depot* vengono allestiti prevalentemente con gel di idrossido di alluminio, per il quale ci si avvale di un'esperienza consolidata da decenni di utilizzo. La quantità massima consentita di alluminio per singola dose nell'uomo è di 1,25 mg¹.

2.6 Preparati con allergeni modificati chimicamente

Gli allergeni modificati chimicamente prendono il nome di allergoidi: mantengono la capacità immunologica degli allergeni, ma dimostrano una ridotta capacità di legare le IgE, per cui aumentano la tollerabilità e la sicurezza dei preparati^{15,16}. La modificazione chimica può essere eseguita sia con molecole che si legano alla molecola allergenica (aldeide formica, aldeide glutarica, metossi-poli-etilen-glicole, acido alginico), sia con molecole che sostituiscono un gruppo funzionale con un altro (cianato potassico). Non esiste, tuttavia, alcuna possibilità concreta di orientare la modificazione chimica preferenzialmente verso gli epitopi B (siti di legame per le IgE), lasciando inalterati gli epitopi T (siti ritenuti indispensabili per l'attività immunogena). L'aldeide glutarica, bifunzionale, ed in parte anche l'aldeide formica, monofunzionale, sono in grado di produrre anche legami intermolecolari, con formazione di polimeri. Negli allergoidi polimerizzati solo gli epitopi superficiali saranno disponibili alla reazione con le IgE presenti sulla superficie, ad esempio, dei mastociti, determinando una riduzione più che proporzionale della reattività IgE del polimero rispetto al totale degli epitopi non modificati.

La modificazione chimica non esclude ovviamente la modificazione fisica, per cui gli allergeni, dopo la modificazione chimica, possono essere anche adsorbiti. Ne sono esempi gli allergoidi (modificati con aldeide glutarica) adsorbiti su tirosina e gli allergoidi (modificati con aldeide formica) adsorbiti su alluminio.

Gli allergeni modificati chimicamente trovano impiego sia nell'ITS per via iniettiva sottocutanea, che nella SLIT e nella terapia topica nasale.

2.7 Conservazione

Gli estratti allergenici devono essere conservati a temperatura compresa tra +2/+8°C, tenendo tuttavia presente che esposizioni di qualche giorno a temperatura ambiente non alterano di fatto la efficacia del preparato. È invece da tener presente che l'eventuale congelamento od esposizione prolungata a fonti di calore dei preparati ne pregiudica irrimediabilmente l'impiego causando alterazioni irreversibili alle proteine allergeniche.

2.8 Nuovi vaccini

I vaccini tradizionali sono estratti la cui costituzione è dichiarata dalla casa produttrice. Recentemente sono entrati in commercio in Europa due prodotti che hanno superato il vaglio delle agenzie per il farmaco a garanzia di una qualità, efficacia e sicurezza ottimali, uno dei quali è già disponibile in Italia in farmacia, essendo stato approvato dall'AIFA; altri preparati stanno seguendo la via registrativa e entreranno parimenti in commercio come veri e propri farmaci.

Ancora in fase ampiamente sperimentale e non attuali come impiego clinico sono allo studio nuovi vaccini, che utilizzano *carriers* e adiuvanti per potenziare la risposta TH1 da parte del sistema immunitario e quindi per rendere più efficace e meglio tollerata l'ITS riducendone la durata. In particolare, sono attualmente allo studio liposomi, squaleni e microsfele biodegradabili da utilizzare come carriers degli allergeni e come ¹⁷ adiuvanti. Sono particolarmente promettenti anche le sequenze aminoacidiche prodotte in laboratorio utilizzando il DNA od ottenute da micro-organismi viventi come il *Monophosphoril Lipid A* (MPL) dalla *Salmonella Minnesota*. Affascinante infine è la prospettiva della manipolazione genetica: l'introduzione nell'organismo da desensibilizzare di DNA codificante per un allergene o per determinate citochine, inserito in un plasmide *carrier*, potrà essere assimilata ad una sorta di vaccinazione interna ¹⁸.

Bibliografia

¹ Allergen products (Producta allergenica). European Pharmacopeia 1997:1063-8.

1.3 Meccanismi d'azione

Le allergopatie sono caratterizzate da un pattern citochinico e cellulare linfocitario prevalentemente di tipo Th2, caratterizzato da elevati livelli di IgE specifiche, reclutamento ed attivazione di mastociti, basofili ed eosinofili con conseguente rilascio di mediatori pro-infiammatori, ovvero quella che potremmo definire una reazione infiammatoria "a cascata".

L'ITS è l'unica terapia "causale" delle malattie allergiche, avendo come obiettivo di ripristinare una risposta "fisiologica" all'allergene, caratterizzata dalla produzione di anticorpi specifici di classe IgG1-IgG4 ed IgA ed orientata in senso Th1 o T regolatorio.

L'ITS è in grado di agire fondamentalmente attraverso due meccanismi: la cosiddetta "immunodeviazione" ovvero lo "shift" da un profilo linfocitario di tipo Th2 ad un profilo di tipo Th1 e l'induzione di meccanismi di tolleranza, come recentemente dimostrato ¹².

I protagonisti principali sono rappresentati dai linfociti T helper CD4+, nelle loro sottopopolazioni Th1, Th2 e dalle sottopopolazioni T reg che agiscono attraverso la sintesi di specifiche citochine.

IL-4 e **IL-13**: stimolano la produzione di IgE e, con IL-10, la produzione di IgG4. Inducono l'espressione di molecole d'adesione da parte di cellule endoteliali e la produzione di muco. L'IL4 inoltre

- ² Lowenstein H. *Report on behalf of the International Union of Immunological Societies (IUIS.) Allergen Standardization Subcommittee.* Arb Paul Ehrlich Inst Georg Speyer Haus Ferdinand Blum Inst Frankf A M 1983;78:41-8.
- ³ Aas K, Backman A, Belin L, Weeke B. *Standardization of allergen extracts with appropriate methods.* Allergy 1978;33:130-6.
- ⁴ Brighton WD, Topping MD, Henocq E. *Activity units for allergen extracts.* Clin Allergy 1979;9:591-6.
- ⁵ Turkeltaub PC, Rastogi SC, Baer H, et al. *A standardized quantitative skin-test assay of allergen potency and stability: studies on the allergen dose-response curve and effect of wheal, erythema and patients selection on assay results.* J Allergy Clin Immunol 1982;70:343-52.
- ⁶ Turkeltaub PC. *Assignment of Bioequivalent Allergy Units based on Biological standardization methods.* Arb Paul Ehrlich Inst Bundesamt Sera Impfstoffe Frankf A M 1988; 82:19-40.
- ⁷ Larenas-Linnemann D, Cox LS; Immunotherapy and Allergy Diagnostics Committee of the American Academy of Allergy, Asthma and Immunology. *European allergen extract units and potency: review of available information.* Ann Allergy Asthma Immunol 2008;100:137-45.
- ⁸ Spangfort MD, Larsen JN. *Standardization of allergen-specific immunotherapy vaccines.* Immunol Allergy Clin North Am 2006;26:191-206.
- ⁹ Schemer O, Kraft D. *Basic and practical aspects of recombinant allergens.* Allergy 1995;50:384-92.
- ¹⁰ Chapman MD, Ferreira F, Villalba M, et al.; CREATE consortium. *The European Union CREATE project: a model for international standardization of allergy diagnostics and vaccines.* J Allergy Clin Immunol 2008;122:882-9.
- ¹¹ Nelson US, Ikle D, Buchmeier A. *Studies of allergen extract stability: the effects of dilution and mixing.* J Allergy Clin Immunol 1996;98:382-8.
- ¹² Esch RE. *Role of proteases on the stability of allergenic extracts.* Arb Paul Ehrlich Inst Bundesamt Sera Impfstoffe Frankf A M 1992;85:171-7.
- ¹³ Bousquet J, Lockey R, Malling HJ. *Allergen immunotherapy: therapeutic vaccines for allergic diseases. A WHO position paper.* J Allergy Clin Immunol 1998;102:558-62.
- ¹⁴ Bousquet J, Khaltaev N, Cruz AA, et al. *Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) 2008 update (in collaboration with the World Health Organization, GA(2)LEN and AllerGen).* Allergy 2008;63 (Suppl.86):8-160.
- ¹⁵ Marsh DC, Norman PS, Roebber M, et al. *Studies on allergoids from naturally occurring allergens. III. Preparation of ragweed pollen allergoids by aldehyde modification in two steps I.* Allergy Clin Immunol 1981;68:449-59.
- ¹⁶ Crammer LC, Shaughnessy MA, et al. *Modified forms of allergen immunotherapy.* Allergy Clin Immunol 1985;76:397-401.
- ¹⁷ McWilliam AS, Stewart GA. *Production of multilamellar, small unilamellar and reverse-phase liposomes containing house dust mite allergens. Potential adjuvants in the immunotherapy of allergic disease.* J Immunol Methods 1989;121:53-60.
- ¹⁸ Metzger WJ, Nyce JW. *Oligonucleotide therapy of allergic asthma.* J Allergy Clin Immunol 1999;104:260-6.

inibisce la proliferazione di cellule Th1 e favorisce lo sviluppo di cellule Th2.

IL-5: induce la differenziazione, il reclutamento e l'attivazione degli eosinofili.

IL-9: promuove la crescita di mastociti e basofili e, in sinergia con l'IL-5, la sintesi degli eosinofili. Promuove l'espressione del recettore ad alta affinità per le IgE sui mastociti.

L'IL-10: riduce la produzione di IgE a favore di un aumento delle IgA, l'attivazione dei linfociti Th2 allergene-specifici e la produzione di citochine pro-flogogene rilasciate dai mastociti attivati.

TGF-β: diminuisce la sintesi di IgE e stimola lo *switch* anticorpale verso l'isotipo IgA. Entrambe le citochine, infine, agiscono direttamente o indirettamente sulle vie respiratorie, limitando la secrezione di muco ed inibendo l'iperreattività bronchiale.

Scopo dell'ITS è proprio quello di restaurare la situazione di normale tolleranza, deviando le risposte T-linfocitarie dall'espressione Th2 a quella Th1 e T reg.

3.1 Cellule Th2-Th1

L'effetto dell'immunoterapia può essere ricondotto ad una ridotta attività o ad una anergia dei Th2 o alla stimolazione dei Th1, o ancora ad



una regolazione dei Th1, la cosiddetta *immune deviation*, che appare il meccanismo più direttamente responsabile.

A questi meccanismi tuttavia va aggiunta l'azione della sottopopolazione dei linfociti T regolatori che inducono la tolleranza attraverso la produzione di IL-10 e TGF- β , in grado di inibire entrambe le risposte linfocitarie Th1 e Th2. Infatti i soggetti allergici producono, a seguito dell'esposizione allergenica, cellule Th2 e risposte anticorpali di tipo IgE o IgG2, mentre la risposta anticorpale e linfocitaria del soggetto sano verso l'allergene è caratterizzata da una risposta linfocitaria di tipo Th1 o T reg e da uno *switch* anticorpale verso la classe IgG1 o IgG4 ed IgA, in seguito alla azione "regolatoria" modulata appunto da IL-10 e TGF- β .

Lo studio degli effetti della ITS sono stati focalizzati soprattutto su:

- proliferazione T-cellulare;
- produzione di citochine di derivazione T-linfocitaria;
- produzione di anticorpi.

a. Effetti sulla proliferazione T cellulare

Una riduzione della proliferazione allergene-specifica è stata osservata in tre studi recenti. Nel primo studio si valutavano pazienti con rinite allergica perenne e nel secondo erano stati arruolati pazienti con allergia a pollini^{3,4}. La ridotta proliferazione T-allergene specifica che si osservava in entrambi gli studi, poteva essere attribuita alla produzione di cellule T-regolatorie verso l'allergene causale.

Un terzo studio è stato condotto su pazienti riniti e/o riniti con asma, allergici agli acari della polvere che erano stati trattati per un anno e mezzo con ITS sublinguale. Già dopo sei mesi di trattamento si iniziava a notare una ridotta risposta proliferativa all'allergene, accompagnata da una aumentata produzione di IFN- γ e di IL-10; clinicamente si assisteva a una significativa riduzione dei sintomi e dell'uso di farmaci⁵.

b. Produzione di citochine di derivazione T-linfocitaria

Le patologie allergiche respiratorie sono caratterizzate da un profilo citochinico di tipo Th2. L'IL-4 svolge un ruolo fondamentale nell'indurre e mantenere la flogosi allergica e l'IL-13 promuove la sintesi di IgE, amplifica l'espressione di molecole di adesione selettive per il reclutamento degli eosinofili, causa un'aumentata produzione di muco ed iperreattività bronchiale. Sono ormai numerosi gli studi che dimostrano come l'immunoterapia sia in grado di modificare la polarizzazione Th2 tipica del soggetto allergico, inducendo una risposta prevalentemente di tipo Th1 con aumento della produzione di IL-2 e di IFN- γ . Questo fenomeno sarebbe promosso e potenziato dall'incremento della sintesi di IL-12 da parte di *Antigen Presenting Cells* (APC) ed è noto che questa citochina rappresenta un potente stimolo per la produzione di IFN- γ .

Inoltre è stato ampiamente dimostrato che l'immunoterapia per via iniettiva è in grado di stimolare risposte di tipo "T regolatorie", quindi di indurre tolleranza nei confronti dell'allergene causale³. Era stato infatti evidenziato in precedenza che un difetto a carico di questa popolazione cellulare, poteva consentire l'innescamento della reazione infiammatoria in risposta all'esposizione allergenica. Le prime cellule T identificate e definite T regolatorie (T reg), appartenenti alla sottopopolazione CD4+CD25+, hanno mostrato di poter sopprimere la produzione di IL-5 ed IL-13, indotta dall'allergene durante la stagione pollinica nel soggetto sano; inoltre la proliferazione di tali cellule risulta ridotta nei pazienti con rinite da pollini⁶. Nel corso dell'immunoterapia per veleno di imenotteri è stata dimostrata la induzione di cellule regolatorie (Treg) e proprio nell'attivazione di queste cellule, che producono IL-10, è stato identificato il momento critico decisivo per la efficacia immunomodulante della terapia desensibilizzante^{7,8}. Risultati sovrapponibili sono stati riportati anche in corso di immunoterapia per aeroallergeni^{9,10}.

La produzione di citochine inibitorie (IL-10 e TGF- β) sembra al momento rivestire il ruolo decisivo nei meccanismi immuno-soppressivi

esercitati dalle cellule T reg e recentemente ne è stato anche ipotizzato un ruolo predittivo: la produzione di IL-10 potrebbe essere un marker specifico di una risposta favorevole all'ITS¹¹.

L'IL-10 dimostra infatti di esercitare una complessa serie di azioni sulla risposta immune, con effetto finale inibitorio sulla flogosi allergica: determina una protratta iporesponsività delle cellule allergene-specifiche T CD4+, riduce il numero dei mastociti residenti ed inibisce la produzione, il reclutamento e l'aumentata sopravvivenza degli eosinofili¹⁰. Riduce inoltre l'attivazione dei Th2 allergene-specifici, la produzione di citochine pro-infiammatorie da parte dei macrofagi e il rilascio di citochine da parte dei mastociti IgE-attivati. Infine la IL-10 riduce la produzione di IgE e aumenta quella delle IgG4 da parte dei linfociti B. L'aumento delle IgG4 va interpretato quindi più come un indice di efficacia della terapia piuttosto che un marker del meccanismo d'azione⁶.

A livello dell'organo bersaglio, l'IL-10 inibisce la produzione di TNF- α , la sintesi di IL-8 indotta dall'IFN- γ , di RANTES da parte delle cellule muscolari lisce delle vie aeree ed ancora la proliferazione della muscolatura liscia vascolare: tutto ciò porta ad una significativa riduzione del *remodeling* delle vie aeree nell'asma.

Un'altra citochina su cui si sta focalizzando l'attenzione dei ricercatori è il TGF- β , che potrebbe contribuire alla inibizione della reazione allergica in corso di ITS: prodotto dalle cellule T regolatorie¹², il TGF- β ha molteplici effetti sulle proliferazione delle cellule T, sulla presentazione antigenica e sull'espressione di molecole co-stimolatorie. Inoltre il TGF- β può favorire la sintesi di IgA. Ad oggi, in corso di immunoterapia specifica, è stata dimostrata un'aumentata produzione di TGF- β ² e una correlazione diretta tra cellule Treg produttrici di TGF- β e produzione di IgA¹³.

c. Produzione di anticorpi

Nelle fasi iniziali del trattamento la concentrazione delle IgE specifiche sieriche tende ad aumentare, per poi progressivamente scendere a valori inferiori a quelli iniziali in un lasso di tempo variabile, anche di mesi-anni. Ne consegue una riduzione anche della risposta immediata al test cutaneo (SPT – *Skin Prick Test*); peraltro questo effetto appare essere relativamente modesto e tardivo rispetto all'effetto clinico. Per contro la risposta *late* al test cutaneo viene virtualmente abolita, così come la stessa fase *late* della risposta nasale, congiuntivale e bronchiale⁶.

In corso di immunoterapia specifica aumenta la produzione di anticorpi di classe IgG, sia del sottotipo IgG1 che – più frequentemente – del sottotipo IgG4. Questi anticorpi sono dotati di una notevole affinità per l'allergene specifico, al quale sono in grado di legarsi in competizione con le IgE. Le IgG specifiche impediscono perciò all'allergene di raggiungere la cellula bersaglio a livello dell'organo di reazione: ne consegue il blocco dell'attivazione mastocitaria con inibizione del rilascio di mediatori. Tali anticorpi possono anche prevenire l'aggregazione di complessi IgE e di catene γ dei recettori ad alta affinità per le IgE (Fc ϵ R1) presenti sui mastociti grazie ad una alterazione della conformazione sterica. Possono ancora interferire con la cattura dell'antigene da parte delle IgE legate alle APC^{14,15}.

Oltre all'inibizione della liberazione dei mediatori chimici di provenienza mastocitaria e basofila, gli anticorpi IgG con attività "bloccante" riescono anche a prevenire l'afflusso di cellule infiammatorie nei siti di infiammazione allergica ed a ridurre con ciò il numero dei mastociti a livello tissutale¹⁶.

Nonostante queste dimostrazioni, il ruolo effettivamente svolto dallo *switch* da IgE a IgG rimane controverso e non è ancora chiaro se sia un epifenomeno o un meccanismo chiave della ITS: le IgG possono infatti riconoscere epitopi diversi dalle IgE sullo stesso allergene, il loro livello non sempre correla con l'efficacia dell'ITS e spesso il miglioramento clinico precede di molto l'aumento delle IgG, come evidente soprattutto nelle terapie *rush*.

A latere, va ricordata un'altra azione dell'ITS sulle cellule effettrici della reazione allergica, in particolare mastociti ed eosinofili: in corso di immunoterapia infatti è stata osservata una riduzione del loro reclutamento ed una inibizione della attivazione, ovvero della *releasability* mastocitaria e basofila. È stata segnalata una diminuzione del rilascio di istamina e di prostaglandina D2 ed una riduzione del rilascio di mediatori di origine eosinofila a livello cutaneo e nasale, indici di inibizione della risposta tardiva della reazione allergica.

Nell'insieme queste osservazioni suggeriscono che il principale effetto immunomodulatore dell'immunoterapia si svolga prioritariamente a carico delle cellule T allergene-specifiche: questo potrebbe spiegare perché la risposta clinica e la fase tardiva siano attenuate, indipendentemente dal livello di anticorpi allergene-specifici.

3.2 Le cellule presentanti l'antigene

Gli estratti allergenici quando vengono somministrati per via non iniettiva devono essere impiegati a dosi molto elevate per essere efficaci. Come indicato nel documento ARIA, le dosi cumulative devono essere da 20 a 375 volte superiori a quelle utilizzate per le iniezioni sottocutanee¹⁷.

Per comprendere il meccanismo d'azione dei vaccini somministrati per via sub-linguale è necessario porre attenzione alla cinetica dell'allergene contenuto nell'estratto, cinetica che è stata visualizzata mediante la marcatura dell'allergene con un isotopo radioattivo¹⁸. Dopo essere stato posto sotto la lingua per un breve periodo e poi deglutito, l'estratto allergenico viene rapidamente e quasi totalmente rilevato nello stomaco e nell'intestino tenue, mentre una piccola frazione, fino al 2%, persiste in sede sublinguale per un periodo fino a 20-30 ore. La radioattività plasmatica invece raggiunge il picco dopo un'ora e ancora dopo 2 ore persiste immodificata, a dimostrazione che l'assorbimento dell'allergene avviene principalmente attraverso il tratto gastro-enterico; peraltro questo era atteso in quanto le caratteristiche dell'estratto allergenico – alto peso molecolare – si sapeva non ne avrebbero consentito l'assorbimento per-linguale.

Tuttavia il lento assorbimento e la persistenza dell'allergene trattenuto in loco fanno presumere che vi possa essere un coinvolgimento anche del sistema immunitario locale, con processazione dell'allergene *in situ*. Questo renderebbe nella SLIT ancor più evidente il succedersi dei due momenti chiave che caratterizzano l'azione della immunoterapia, indipendentemente dalla via di somministrazione: la prima fase di azione "mucosale" e la successiva "sistemica".

Sulle mucose è stato dimostrato che la ITS – sia SCIT che SLIT – inibisce l'espressione delle molecole d'adesione, quali l'ICAM-1, sulla superficie delle cellule epiteliali: ne consegue la riduzione dell'afflusso di cellule infiammatorie e il controllo dell'infiammazione. In questa fase hanno grande rilevanza le cellule dendritiche (DC), APC che, diffuse sulle mucose del tratto respiratorio e del tubo digerente, catturano, elaborano e presentano l'antigene (fase mucosale), attivando la cascata citochinica che condiziona la polarizzazione Th1 o la immuno-tolleranza allergene-specifica¹⁹. Le DC sono cellule di derivazione midollare e appartengono alla linea mieloide, condividendo con i monociti molti *marker* immunologici. Le DC immature vengono continuamente prodotte nel midollo e da qui si portano agli organi e superfici esposte agli allergeni. Qui avviene il processo di maturazione, che comporta un notevole cambiamento dell'assetto funzionale. Le DC posseggono sulla loro superficie recettori dell'immunità naturale (TLR) attraverso i quali sono in grado di riconoscere i PAMP, ovvero sequenze conservate di batteri e virus, come il CpG del DNA batterico, l'LPS della parete dei Gram negativi, la doppia elica dell'RNA virale etc.²⁰. Dopo il riconoscimento antigenico, le DC migrano dai tessuti periferici ai linfonodi drenanti, seguendo un movimento contrario alla corrente chemiotattica che attira le DC immature. Questo può verificarsi in quanto, in seguito al processo di riconoscimento antigenico, la DC perde la responsività a certi segnali chemochinici, riducendo per

esempio l'espressione del recettore per CCR6 che favorisce appunto il trasferimento ai tessuti periferici, ma al contempo aumenta l'espressione del recettore per CCR7, che consente invece il movimento inverso verso il linfonodo. La migrazione delle DC in risposta ad uno stimolo immunogenico avviene rapidamente, entro 12 ore. Le DC che raggiungono i linfonodi sono pienamente mature e specializzate nello stimolare le cellule T *naive*, ma hanno largamente perso la capacità di captazione antigenica, rilasciano inoltre chemochine (quali DCCK e MIP3β) che attirano le cellule T *naive* sulla loro superficie. A seguito di questo contatto a livello linfonodale, avviene l'attivazione iniziale delle cellule T CD4+ che è ristretta in senso antigene-specifico. Questo processo è rapido, tanto che già dopo 48 ore le cellule T sono andate incontro a due divisioni cellulari. Entro 3-4 giorni le cellule T effettrici lasciano i linfonodi attraverso i vasi linfatici efferenti e riprendono la via del torrente ematico. Queste cellule T attivate, al contrario delle cellule *naive*, presentano una notevole propensione a migrare verso i tessuti infiammati in virtù dell'abbondante corredo di recettori per chemochine e molecole d'adesione. Giunte ai tessuti bersaglio della reazione allergica, esse rilasciano le citochine promuoventi ed amplificanti la flogosi allergica: IL-4, IL-5, IL-13 soprattutto.

Diversi fattori sono coinvolti nello sviluppo della polarizzazione Th2 a discapito della fisiologica risposta Th1: le caratteristiche dell'antigene (tipo, dose ed esposizione naturale), l'ospite (predisposizione genetica, età e storia di pregresse infezioni), l'ambiente (adiuvanti naturali) e soprattutto il microambiente citochinico durante la presentazione dell'allergene. Se attualmente il problema centrale è di comprendere quale stimolo orienti lo sviluppo in senso Th1 o Th2, le DC svolgono certamente un ruolo cruciale e vengono differenziate in due sottotipi a seconda che orientino la risposta in senso Th1 (cosiddette DC1) od in senso Th2 (cosiddette DC2).

Costituenti batterici quali l'LPS, i peptidoglicani e le sequenze non-metilate di DNA con motivi CpG rappresentano stimoli fondamentali capaci di indurre la produzione di IL-12 ed di IL-18 da parte delle DC (DC1). Queste citochine, agendo in concerto con l'IFNγ, inducono lo sviluppo di una polarizzazione Th1. Una sorgente precoce di IFNγ è per esempio rappresentata dalle cellule NK, che possono direttamente essere attivate da antigeni microbici o dalle stesse DC. Al contrario, gli aeroallergeni, quali l'acaro, contengono sequenze aminoacidiche che stimolano elettivamente le DC2 per poi indirizzare la risposta in senso Th2. Le DC1 e le DC2 sarebbero addirittura popolazioni cellulari differenti e con differente origine: le DC1 sono di derivazione monocitaria ed esprimono *marker* della linea mieloide (CD13 e CD33), mentre le DC2 sono probabilmente di origine linfoide ed esprimono CD4.

Occorre ancora ricordare, a supporto dell'importanza della dose di esposizione allergenica, che basse dosi di allergene e bassa avidità di interazione tra cellule T e DC favoriscono lo sviluppo di una risposta Th2, mentre, come abbiamo già visto, alte dosi di allergene inducono una risposta regolatoria orientata verso la tolleranza antigenica. Inoltre, in accordo con l'ipotesi "igienica", se le DC ricevono scarsi stimoli antigenici, specie di origine microbica, la produzione di IL-12, atta ad indirizzare in senso Th1 la risposta immunitaria, tende ad essere scarsa o francamente deficitaria, favorendo così la polarizzazione Th2.

Inoltre, le DC intervengono e contribuiscono allo sviluppo della risposta immunitaria secondaria cronica, tipica – tanto per fare un esempio – dei soggetti asmatici. D'altro canto, è stato osservato che il challenge allergene-specifico induce un decremento delle DC circolanti, che raggiunge il *nadir* 3 ore dopo lo scatenamento. Questo fenomeno è di particolare rilevanza e apre nuove chiavi di lettura per la comprensione del meccanismo d'azione dell'immunoterapia specifica. Infatti, dal momento che l'immunoterapia consiste proprio nella somministrazione di elevate dosi di allergene, è probabile che la risposta coinvolga diversi livelli: sia le cellule regolatorie che anche le cellule dendritiche.

Complessivamente questa serie di rilievi indicano che l'immunote-



Tab. I.

Effetti immunologici dell'ITS sulle cellule effettrici della reazione allergica.

Mastociti
Riduzione della concentrazione tissutale Riduzione della produzione di citochine pro-infiammatorie Riduzione del rilascio di mediatori
Basofili
Riduzione del rilascio di mediatori Riduzione della produzione di citochine pro-infiammatorie
Eosinofili
Riduzione della concentrazione tissutale Riduzione del rilascio di mediatori (ECP)
Cellule T
Riduzione della proliferazione indotta dall'allergene Ridotta proliferazione delle cellule Th2 Induzione di cellule T regolatorie Aumento della produzione di IL-10 e TGF- β
Cellule B
Riduzione della produzione di IgE specifiche Aumento della produzione di IgG4 specifiche Aumento a livello degli organi bersaglio della produzione di IgA specifiche
Cellule dendritiche
Riduzione della presentazione antigenica mediata dalle cellule T

rapia specifica esercita un significativo effetto di modulazione sulle cellule T allergene-specifiche: ciò permette di spiegare come possano essere attenuate la risposta clinica e la reazione tardiva, anche senza un diretto e contemporaneo interessamento del livello degli anticorpi sierici specifici.

Gran parte dei più attuali e recenti approcci di immunoterapia specifica sono rivolti ad ottenere risposte che indirizzino la risposta Th2 verso una fisiologica risposta Th1-Treg orientata ²¹.

Recentemente sono state individuate, nell'ambito della popolazione T linfocitaria, le cellule Th17 che sono direttamente coinvolte nei meccanismi di regolazione della flogosi allergica ^{22,23}.

Tali cellule, che si caratterizzano per la produzione di alcune citochine quali IL-17, IL-6, TNF- α e IL-22, svolgono un ruolo pro-flogistico, favorendo il reclutamento dei neutrofilii, durante la fase *early* della reazione allergica e possono contribuire alla patogenesi dell'asma ed ai cambiamenti strutturali delle vie aeree nei pazienti asmatici.

Recentemente è stato dimostrato che pazienti con pollinosi da betulla, presentano un aumento dei livelli sierici di IL-17 al di fuori della stagione pollinica, che correla con alcuni parametri infiammatori. Alcuni dati, recentemente pubblicati, suggeriscono che due cicli prestagionali di ITS sub-linguale, riducano in maniera significativa i livelli di IL-17 sierici e favoriscano l'aumento di TGF- β , in pazienti con rinite allergica da betulla. Tale riscontro peraltro correla con il miglioramento clinico ²⁴.

Questi recentissimi dati offrono ulteriori spunti di riflessione sulla complessità del meccanismo d'azione dell'ITS specifica.

Bibliografia

- Ciprandi G, Marsiglia GL, Tosca MA. *Allergen-specific immunotherapy: an update on immunological mechanisms of action.* Monaldi Arch Chest Dis 2006;65:34-7.
- Jutel M, Akdis M, Budak F, et al. *IL-10 and TGF- β cooperate in the regulatory*

T cell response to mucosal allergen in normal immunity and specific immunotherapy. Ur J Immunol 2003;33:1205-14.

- Fenoglio D, Puppo F, Cirillo I, et al. *Sublingual specific immunotherapy reduces PBMC proliferations.* Eur Ann Allergy Clin Immunol 2005;37:147-51.
- Fanta C, Bohle B, Hirt W, et al. *Systemic immunological changes induced by administration of grass pollen allergens via the oral mucosa during sublingual immunotherapy.* Int Arch Allergy Immunol 1999;120:218-24.
- Cosmi L, Santarlasci V, Angeli R, et al. *Sublingual immunotherapy with Dermatophagoides monomeric allergoid down-regulates allergen-specific immunoglobulin E and increases both interferon-gamma- and interleukin-10-production.* Clin Exp Allergy 2006;36:261-72.
- James LK, Durham SR. *Update on mechanism of allergen injection immunotherapy.* Clin Exp Allergy 2008;38:1074-88.
- Bellinghausen I, Metz G, Enk AH, et al. *Insect venom immunotherapy induces IL10 production and a Th2 to Th1 shift, and changes surface marker expression in venom-allergic subjects.* Eur J Immunol 1997;27:586-96.
- Nasser SM, Ying S, Meng Q, et al. *IL10 levels increase in cutaneous biopsies of patients undergoing wasp venom immunotherapy.* Eur J Immunol 2001;31:3704-13.
- Ling EM, Smith T, Nguyen XD, et al. *Relation of CD4CD25+ regulatory T cells-suppression of allergen-driven T cells activation to atopic status and expression of allergic disease.* Lancet 2004;363:608-15.
- Savolainen J, Laaksonen K, Rantio-Lehtimäki A, et al. *Increased expression of allergen-induced in vitro interleukin-10 and interleukin-18 mRNA in peripheral blood mononuclear cells of allergic rhinitis patients after specific immunotherapy.* Clin Exp Allergy 2004;34:413-9.
- Ciprandi G, Fenoglio D, Cirillo I, et al. *Induction of interleukin 10 by sublingual immunotherapy for house dust mites: a preliminary report.* Ann Allergy Asthma Immunol 2005;95:38-44.
- Schramm C, Herz U, Podlech J, et al. *TGF- β regulates airway responses via T cells.* J Immunol 2003;170:1313-9.
- Pilette C, Nouri-Aria KT, Jacobson MR, et al. *Grass pollen immunotherapy induces an allergen-specific IgA2 antibody response associated with mucosal TGF-beta expression.* J Immunol 2007;178:4658-66.
- García BE, Sanz ML, Diéguez I, et al. *Modifications in IgG subclasses in the course of immunotherapy with grass pollen.* J Investig Allergol Clin Immunol 1993;3:19-25.
- García BE, Sanz ML, Gato JJ, et al. *IgG4 blocking effect on the release of antigen-specific histamine.* J Investig Allergol Clin Immunol 1993;3:26-33.
- Ejrnæs AM, Svenson M, Lund G, et al. *Inhibition of rBet v 1-induced basophil histamine release with specific immunotherapy-induced serum immunoglobulin G: no evidence that Fc gRIIB signalling is important.* Clin Exp Allergy 2006;36:273-82.
- Bousquet J, Khaltaev N, Cruz AA, et al. *Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) 2008 update (in collaboration with the World Health Organization, GA(2)LEN and AllerGen).* Allergy 2008;63 (Suppl. 86):8-160.
- Bagnasco M, Passalacqua G, Villa G, et al. *Pharmacokinetics of an allergen and a monomeric allergoid for oromucosal immunotherapy in allergic volunteers.* Clin Exp Allergy 2001;31:54-60.
- Lambrecht BN. *The dendritic cell in allergic airway diseases: a new player to the game.* Clin Exp Allergy 2001;31:206-18.
- Crefticos PS, Eiden JJ, Broide D, et al. *Immunotherapy with immunostimulatory oligonucleotides linked to purified ragweed Amb a 1 allergen: effects on antibody production, nasal allergen provocation and ragweed seasonal rhinitis.* J Allergy Clin Immunol 2002;109:743-4.
- Frew AJ. *Immunotherapy of allergic disease.* J Allergy Clin Immunol 2003;111:S712-9.
- Schmidt-Weber CB, Akdis M, Akdis CA. *Th17 cells in the big picture of immunology.* J Allergy Clin Immunol 2007;120:247-54.
- Wang YH, Liu YJ. *The IL-17 cytokine family and their role in allergic inflammation.* Curr Opin Immunol 2008;20:1-6.
- Ciprandi G, Fenoglio D, De Amici M, et al. *Serum IL-17 in allergic rhinitis.* J Allergy Clin Immunol 2008;122:650-1.

I.4 Prospettive future

Attualmente la ricerca è orientata su più filoni, che comprendono il miglioramento della qualità degli estratti allergenici, l'impiego di adiuvanti, quali le sequenze di DNA batterico, lo sviluppo di peptidi sintetici o l'utilizzo di allergeni ricombinati ¹.

a) Adiuvanti batterici-sequenze di DNA batterico

Per "adiuvante" si intende una sostanza batterica in grado di potenziare

la risposta immune ad un antigene/allergene che venga somministrato contemporaneamente. Hanno un'azione Th1-inducente e la loro somministrazione consente di utilizzare dosi minori di allergene, per via iniettiva, per ottenere lo stesso risultato clinico ². Sono state studiate diverse molecole o estratti batterici, che possono svolgere tale ruolo: il monofosforil-lipide A rappresenta uno di questi. Si tratta di un derivato dei lipopolisaccaridi della Salmonella minnesota R595, le cui proprietà immunomodulanti sono state studiate sia in modelli animali che nell'uomo.

Un altro adiuvante molto potente è rappresentato dalle sequenze di DNA batterico, ovvero ISS-ODN (*immunostimulatory sequence-oligo-deodynucleotide*). Tali sequenze sono brevi tratti di DNA (CPG motifs), tipiche dei batteri e riconosciute dai Toll-like receptors 9, che sono in grado di agire come potente stimolo alla risposta immunitaria di tipo innato³. Recentemente è stato utilizzato un estratto di ambrosia (Amb a1), coniugato con oligonucleotidi batterici che ha dimostrato significativa efficacia⁴.

b) Peptidi allergenici

Si tratta di un approccio basato sulla somministrazione di peptidi allergenici, e non dell'intera molecola allergenica, riconoscibili pertanto solo dalle cellule T e non dalle IgE. Tale strategia è basata sull'osservazione che alte dosi di peptidi sono in grado di rendere "anergici", o comunque funzionalmente inattivi, i linfociti T CD4+ in risposta allo stimolo con lo specifico allergene. I primi studi sull'uomo sono stati condotti con derivati della proteina Fel d1, principale allergene del gatto, che peraltro ha indotto effetti collaterali, sia immediati che ritardati. La utilizzazione tuttavia di peptidi della "giusta" lunghezza ha prodotto risultati clinici soddisfacenti, con un buon profilo di sicurezza e tollerabilità⁵. Anche per l'immunoterapia per veleno di imenotteri, l'approccio basato sulla somministrazione di peptidi, derivati dalla fosfolipasi A2, della giusta lunghezza, si è dimostrato soddisfacente sul piano clinico e ben tollerato dalla maggior parte dei pazienti.

c) Allergeni ricombinanti e forme "ipoallergeniche"

Gli estratti comunemente utilizzati, in realtà sono miscele di proteine allergeniche, di cui solo alcune sono in grado di indurre una risposta immunologica. L'evoluzione delle biotecnologie ha reso possibile isolare, clonare e purificare molte delle proteine allergeniche. Pertanto siamo attualmente in grado di identificare e riprodurre *in vitro* molte delle proteine che costituiscono il singolo estratto grezzo. Nel caso delle graminacee, ad esempio, solo Phl p1 e Phl p5 rappresentano la quota allergenica importante ai fini del legame con le IgE e studi di inibizione hanno dimostrato che Phl p5 contiene i più rilevanti epitopi allergenici dell'isoforma naturale. È stato inoltre dimostrato che un trattamento contenente un pannello di allergeni ricombinanti (Phl p1, Phl p2, Phl p5a e Phl p5b e Phl p6) è in grado di ridurre in maniera significativa i sintomi e di indurre una potente risposta IgG-specifica¹. Tuttavia, come nel caso degli estratti naturali, anche i ricombinanti, possono indurre reazioni anafilattiche, quando vengono somministrati per via iniettiva. Pertanto sono state adottate strategie per modificare l'allergene in una variante, che potremmo definire, "ipoallergenica"⁶. In alcuni studi gli allergeni ricombinanti sono stati modificati coniugandoli con sequenze ISS-ODN, per ridurre l'attività allergenica e per indurre una risposta immune di tipo Th1^{7,8}. Nel corso degli ultimi anni, sono stati effettuati numerosi studi con tali preparati. Il primo tra questi è stato condotto con Bet v1 (principale allergene del polline di betulla) ricombinante ed "ipoallergenico" adsorbito su idrossido di alluminio⁹, con un notevole vantaggio sul piano clinico ed anche immunologico con dimostrazione della inibizione della risposta IgE, della graduale riduzione della degranolazione dei basofili allergene-indotta, di un aumento degli anticorpi IgG, con inibizione del legame IgE all'allergene stesso¹⁰. I risultati incoraggianti, anche se molto preliminari, ottenuti con tali vaccini "ipoallergenici", danno un nuovo slancio alla ricerca, anche se con altri tipi di allergene, più complessi del polline di betulla (ricordiamo che più del 60% dei pazienti allergici alla betulla sono esclusivamente sensibilizzati a Bet v1), quali ad esempio gli acari, sarà molto più difficile individuare e riprodurre il repertorio allergenico e creare un vaccino *ad hoc*¹¹. Studi futuri dovranno valutare l'importanza dei singoli "costituenti" di allergeni più complessi, quali gli acari (ben 21 allergeni già descritti ed altri in via di caratterizzazione) nell'indurre una risposta immune di tipo IgE e fra questi successivamente stabilire un pannello di "singoli" allergeni da utilizzare per un'immunoterapia in grado di ottenere una risposta clinica favorevole in differenti tipi di pazienti ed in differenti popolazioni¹² (Fig. 1).

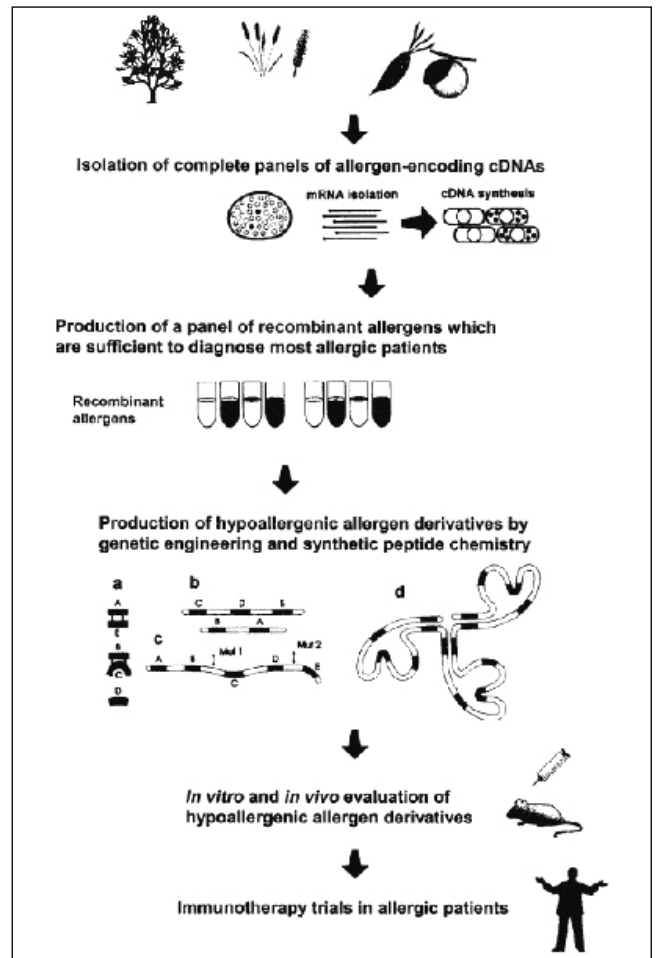


Fig. 1. Come produrre un vaccino ipoallergenico (da Vrtala, 2008¹², mod.).

Bibliografia

- Bousquet J, Lockey RF, Malling HJ. A WHO Position Paper. Allergen immunotherapy: therapeutic vaccines for allergic diseases. *Allergy* 1998;54 (Suppl.):52.
- Drachenberg KJ, Wheeler AW, Stuebner P, et al. A well-tolerated grass pollen-specific allergy vaccine containing a novel adjuvant, monophosphoryl lipid A, reduces allergic symptoms after only four preseasonal injections. *Allergy* 2001;56:498-505.
- Hemmi H, Takeuchi O, Kawai T, et al. A Toll-like receptor recognizes bacterial DNA. *Nature* 2000;408:740-5.
- Creticos PS, Schroeder JT, Hamilton RG, et al. Immune Tolerance Network Group. Immunotherapy with a ragweed-toll-like receptor 9 agonist vaccine for allergic rhinitis. *N Engl J Med* 2006;355:1445-55.
- Fellrath JM, Kettner A, Dfour N, et al. Allergen-specific T-cell tolerance induction with allergen-derived long synthetic peptides: results of a phase I trial. *J Allergy Clin Immunol* 2003;111:854-61.
- Vrtala S, Focke-Tejkl M, Swoboda I, et al. Strategies for converting allergens into hypoallergenic vaccine candidates. *Methods* 2004;32:313-20.
- Focke M, Mahler V, Ball T, et al. Nonanaphylactic synthetic peptides derived from B cell epitopes of the major grass pollen allergen, Phl p 1, for allergy vaccination. *FASEB J* 2001;15:2042-4.
- Focke M, Linhart B, Hartl A, et al. Non-anaphylactic surface-exposed peptides of the major birch pollen allergen, Bet v 1, for preventive vaccination. *Clin Exp Allergy* 2004;34:1525-33.
- Niederberger V, Horak F, Vrtala S, et al. Vaccination with genetically engineered allergens prevents progression of allergic disease. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2004;101 (Suppl. 2):14677-82.
- Jutel M, Akdis M, Blaser K, et al. Mechanisms of allergen specific immunotherapy-T-cell tolerance and more. *Allergy* 2006;61:796-807.
- Thomas WR, Smith WA, Hales BJ, et al. Characterization and immunobiology of house dust mite allergens. *Int Arch Allergy Immunol* 2002;129:1-18.
- Vrtala S. From allergen gene to new forms of allergy diagnosis and treatment. *Allergy* 2008;63:299-309.



1.5 Indicazioni

A parte la indicazione della ITS per il veleno di imenotteri, unica condizione per la quale esiste un consenso unanime a seguito di convincenti prove di efficacia, per posizionare la ITS nella gestione delle malattie allergiche è opportuno prendere in considerazione separatamente rinite, asma e dermatite atopica, malattie in cui la terapia desensibilizzante ha dato risultati diversi e per le quali di conseguenza si hanno al momento indicazioni vaghe o francamente controverse.

Verranno quindi esposte separatamente le indicazioni che emergono dall'analisi della letteratura relativamente all'efficacia in età pediatrica per patologia, tralasciando le considerazioni di sicurezza, indicazioni per fascia di età e per allergene, trattate altrove. Un breve cenno poi alle altre possibili applicazioni della ITS dalla prevenzione della progressione dell'allergia respiratoria, al trattamento delle allergie ad alimenti o al latte.

Fare ordine nel campo delle numerosissime pubblicazioni sulla ITS non è facile. Diverse sono le vie di somministrazione, diversi sono i preparati utilizzati, diverse le dosi, gli schemi di somministrazione, diversi i pazienti, diverse le età, diversi i parametri studiati e i criteri di arruolamento.

Per tutti questi motivi, anche le più rigorose metanalisi condotte con ottimali criteri di selezione degli studi, hanno dato spesso risultati contrastanti e l'argomento "efficacia" e "indicazioni" della ITS sono rimasti controversi.

La metanalisi rappresenta la metodologia ottimale per rispondere a quesiti clinici specifici, sulla base delle informazioni disponibili in letteratura (EBM – *Evidence Based Medicine*). La metanalisi aggrega risultati di studi diversi e utilizza sistemi statistici che consentono di uniformarne i dati: il sistema statistico migliore è la differenza media standardizzata (SMD – *Standardized Mean Difference*) che standardizza in un unico parametro le misurazioni espresse con diverse scale o sistemi e ne consente la aggregazione. Ovviamente però la qualità e la forza delle conclusioni sono strettamente dipendenti dalla qualità dei lavori inseriti, dalla qualità dei sistemi statistici utilizzati e, dato fondamentale, dalla eterogeneità dei lavori, che viene espressa come I^2 . La eterogeneità viene considerata massima se I^2 è superiore a 75%. Per rispondere ai quesiti sulla efficacia della SLIT nel controllo dei sintomi o nel consumo di farmaci in pediatria, il valore di I^2 dei lavori inclusi nelle metanalisi è rispettivamente di 81% e 85% per la rinite e addirittura 94% e 95% per l'asma.

Ad oggi sono state pubblicate 13 metanalisi sulla ITS e 2 revisioni sistematiche delle stesse metanalisi, per cercare di comprenderne le difformità^{2,3}. Campalati et al. valutano la casistica globale, adulti e bambini: selezionano 7 metanalisi (2 sulla SCIT e 5 sulla SLIT) che utilizzano le stesse misure statistiche per avere risposte più omogenee². Le conclusioni sono ottimistiche e confermano la efficacia della SLIT nella terapia delle malattie allergiche, pur con qualche cautela.

Larenas-Linnemann revisiona invece tutte le metanalisi che riguardano l'età pediatrica, e tutti i lavori pubblicati più recentemente e quindi non inclusi nelle metanalisi³. Da questa articolata e critica analisi emergono alcune considerazioni di estrema rilevanza: innanzitutto l'importanza della dose somministrata che varia enormemente negli studi presi in considerazione nelle diverse metanalisi sulla SLIT – da 0,5 a 100 volte la dose di mantenimento raccomandata nella SCIT –, secondariamente l'importanza della durata del trattamento che varia da 6 a 24 mesi e infine la enorme eterogeneità dello schema di somministrazione che varia da studio a studio sia come numero di dosi settimanali che come mesi di terapia per anno.

Inoltre in alcuni studi sono evidenti bias importanti: ad esempio in alcuni studi venivano inclusi pazienti polisensibilizzati con sovrapposizione dei periodi pollinici⁴, in altri⁵ i pazienti erano in terapia con fluticasone che può avere interferito, riducendo le differenze tra i gruppi e in altri ancora la numerosità della casistica era così ridotta che veniva a mancare la potenza sufficiente per evidenziare differenze

di outcome tra pazienti trattati con SLIT e controlli. Le conclusioni cui arrivano indipendentemente gli autori dei due articoli sono che la ITS in generale e la SLIT in particolare sono efficaci, ma stabilire la portata clinica, l'impatto in termini di qualità della vita e i rapporti costi/benefici rimangono ancora da stabilire, in quanto le esperienze maturate non sono ancora sufficienti a dare risposte definitive a tutti i quesiti.

Tutta questa gran mole di dati ci insegna che le metanalisi e le revisioni sistematiche devono essere viste e lette con grande criticismo e attenzione, sempre considerando che la produzione scientifica da risposte molto parziali e che come tali vanno considerate. Per questo è stato proposto il sistema GRADE che dovrebbe coprire queste lacune⁵.

Un ulteriore richiamo alla correttezza metodologica è stato recentemente pubblicato in una revisione di 5 metanalisi favorevoli alla SLIT, che ha destato molto clamore⁶. In questo lavoro vengono ritrovate notevoli incongruenze tra le diverse metanalisi, con *outcomes* diversi cui viene dato lo stesso valore o valori diversi allo stesso *outcome*; in cui pazienti con rinite vengono annoverati tra gli asmatici e viceversa; in cui vengono inclusi studi troppo piccoli o metodologicamente non corretti. Le conclusioni sono che non vi sono dati robusti e sicuri per considerare la SLIT come opzione terapeutica prioritaria nel trattamento delle malattie allergiche: una ulteriore conferma che le metanalisi devono essere lette con molto spirito critico e attenzione.

Per semplificazione e ordine, verranno considerati gli studi condotti negli adulti, giusto come riferimento scientifico, per poi analizzare quelli condotti in età pediatrica, separando le esperienze maturate sulla ITS per via sottocutanea (SCIT) da quelle per via sublinguale (SLIT). La differenziazione tra adulti e bambini non è sempre agevole, dal momento che molti *trials* e revisioni sono state condotte su casistiche accorpate, con enucleazione – quando possibile – dei parametri differenziati per età.

5.1 Rinite

La rinite e la oculorinite sono storicamente tra le prime malattie allergiche trattate con terapia desensibilizzante, dapprima per via sottocutanea e, occasionalmente per via intranasale e in tempi più recenti per via orale o sublinguale. La revisione della letteratura evidenzia una sostanziale differenza tra gli studi condotti nel secolo scorso – estremamente eterogenei – e quelli del nostro secolo, che sono relativamente più omogenei sia per criteri di selezione dei pazienti da trattare che per preparati impiegati. Fortunatamente la maggior mole di dati – per lo meno numericamente – si è avuta proprio negli ultimi due-tre anni.

5.1.1 SCIT-SLIT Adulti

a) SCIT

Gli studi sulla efficacia della SCIT nella rinite sono numerosi, anche se spesso non è ben precisata la selezione casistica e vengono compresi pazienti con rinite/asma clinicamente dal più al meno evidente. Su questi lavori viene pubblicata da Ross una prima metanalisi⁷ che analizza 16 studi pubblicati tra il 1966 e 1996. Gli AA, pur riscontrando una discreta efficacia, segnalano la estrema eterogeneità degli studi che ha reso estremamente difficile la stessa analisi statistica (questo studio in effetti non viene considerato dalla più recente revisione di Campalati). Risposte più precise e solide sulla efficacia della SCIT sono formulate nella metanalisi pubblicata recentemente e disponibile sulla Cochrane⁸: lo studio comprende 51 *trials* per un totale di 2871 pazienti. In 15 studi è stata valutata la riduzione dei sintomi con SMD -0,73 (95% CI, da -0,97 a -0,50) ed in 13 studi la riduzione della terapia farmacologica con SMD -0,57 (95% CI, da -0,82 a -0,33). Per ambedue gli *outcomes* considerati la riduzione risulta altamente significativa ($p < 0,00001$).

b) SLIT

Una metanalisi sulla SLIT nella rinite è stata resa disponibile nel 2003

sul sito *Cochrane* e poi pubblicata nel 2005⁹. Sono stati analizzati 22 studi – per un totale di 959 soggetti –: 6 per acari, 5 per graminacee, 5 per parietaria, 2 per olivo ed 1 ciascuno per ambrosia, gatto, alberi, cipresso. Gli autori riportano una riduzione significativa dei sintomi con SMD -0,42 (95% CI, da -0,69 a -0,15; $p = 0,002$) e della necessità di farmaci con SMD -0,43 (95% CI, da -0,63 a -0,023; $p = 0,00003$). Non sono state osservate differenze significative di risposta tra i singoli allergeni.

5.1.2 SCIT-SLIT Bambini

a) SCIT

I dati sulla SCIT per la rinite in età pediatrica sono più scarsi anche perché i bambini sono stati studiati prevalentemente insieme agli adulti e non è possibile estrapolare i dati. Ross include nella metanalisi un unico lavoro sulla SCIT nella rinite dell'età pediatrica, peraltro con risultati assai modesti¹⁰ e la *Cochrane* di Calderon include un solo lavoro con casistica mista adulti bambini che non consente di estrapolare e dati pediatrici¹¹.

Tuttavia si trovano in letteratura alcune segnalazioni relativamente recenti che documentano l'efficacia della SCIT nel trattamento della rinite stagionale da graminacee e da parietaria^{12,13}.

b) SLIT

L'impiego della SLIT nella rinite del bambino ha dato inizialmente risultati controversi, a seconda degli studi e dei criteri di selezione della casistica. Questa difformità si ripercuote anche sulle metanalisi e sulle revisioni di letteratura via via pubblicate che sono giunte a conclusioni molto diverse, a seconda della selezione dei lavori analizzati fino ad arrivare ai più recenti studi registri del 2008 dove, almeno per le graminacee, viene dimostrata l'efficacia della SLIT nei bambini.

La revisione sistematica dei lavori pubblicati fino al 2003, ad opera di Miceli Sopo et al.¹⁴ conclude che la SLIT non ha alcuna efficacia nella rinite e nella rinocongiuntivite e queste conclusioni vengono almeno in parte confermate anche nell'anno successivo, dalla metanalisi di Olaguibel et al.¹⁵. Seleziona 7 studi DBPC (*Double-Blind, Placebo-Controlled*) e rileva una effettiva riduzione dei sintomi rinitici o oculari (SMD per i sintomi -0,44 (-1,22, 0,3; $p = 0,27$), che tuttavia non raggiunge la significatività statistica. Sempre nel 2005 viene pubblicata anche la metanalisi di Wilson, che valuta tutti i lavori pubblicati fino al 2003⁹. Gli Autori non riescono a documentare nei bambini la stessa efficacia della SLIT rilevata per gli adulti, né clinica né come riduzione dei farmaci, ma giustamente sottolineano la esiguità casistica (122 bambini, di cui 60 controlli) che non consente una valutazione attendibile. In questi anni la SLIT non trova quindi in età pediatrica una indicazione e la sua efficacia sembra essere assai inferiore alla SCIT. Tuttavia nel 2006 Penagos et al. pubblicano una metanalisi che analizza 10 studi per un totale di 577 bambini, di cui 484 realmente valutabili, casistica certamente più ragguardevole e significativa delle precedenti¹⁶. I risultati sono più incoraggianti: globalmente la SLIT dimostra di aver indotto un miglioramento significativo nei sintomi (SMD 0,56; 95%CI da 1,010 a 0,10; $p = 0,02$) e una consistente riduzione del consumo di farmaci (SMD 0,76; 95% CI da 1,46 a 0,06; $p = 0,03$). Anche in questo, come in tutte le metanalisi e le revisioni precedenti viene sottolineata la spiccata eterogeneità degli studi, ma in questa revisione vengono fatte due osservazioni cruciali ai fini della pratica di desensibilizzazione: la efficacia della SLIT appare significativamente maggiore nei bambini che la hanno praticata per un periodo superiore a 18 mesi e con alti dosaggi rispetto a quelli osservati con dosaggi minori e per periodi inferiori.

E proprio il dosaggio e la correlazione dose-effetto della SLIT sono oggetto dello studio di Valovirta che nello stesso anno dimostra per la prima volta una correlazione dose-efficacia: 85 bambini vengono randomizzati al trattamento con SLIT per betulla o con placebo¹⁷. Il gruppo trattato ha seguito 2 schemi: uno con una dose cumulativa di 24.000 SQ-U e l'altro con una dose di 200.000 SQ-U. Solo il gruppo trattato con

alto dosaggio ha ottenuto una significativa riduzione dei punteggi per i sintomi (rinocongiuntivite ed asma) e per il consumo di farmaci.

Nel 2008 sono state infine pubblicate 2 revisioni sistematiche in cui gli autori arrivano indipendentemente alle medesime conclusioni: l'eterogeneità degli studi e la loro bassa qualità non consentono di formulare indicazioni consistenti sulla efficacia della ITS^{18,19}. In particolare la revisione sistematica di Roder raccoglie tutti i lavori relativi alla immunoterapia specifica in età pediatrica praticata per qualunque via pubblicati fino al 2006¹⁹. L'analisi è molto ben documentata e condotta e evidenzia la enorme difformità di preparati, vie di somministrazione, dosaggi impiegati. Questi sono i motivi per cui anche nel sottogruppo dei pazienti trattati con SLIT (494 bambini) non si riesce ad evidenziare una significativa efficacia del trattamento.

Sempre nel 2008 tuttavia sono stati pubblicati i risultati di due importanti studi metodologicamente ineccepibili – randomizzati, in doppio cieco verso placebo – che hanno arruolato una amplissima casistica di bambini (511 in totale) con rinocongiuntivite allergica stagionale. Pur utilizzando preparati diversi, lo schema e il razionale degli studi sono sovrapponibili: entrambe gli studi dimostrano la efficacia della SLIT.

Il primo studio ha valutato efficacia e sicurezza delle compresse sublinguali *Stallergenes* per 5 graminacee in una popolazione di 258 bambini (5-17 anni di età) trattati con un disegno precostagionale, iniziato 4 mesi prima della stagione pollinica²⁰. I pazienti sono stati randomizzati con un rapporto 1:1. L'efficacia è stata misurata utilizzando uno score clinico (RTSS) che includeva i 6 più comuni sintomi della pollinosi (starnuti, rinorrea, prurito nasale, congestione nasale, prurito oculare, lacrimazione), graduati in gravità con un punteggio standardizzato da 0 a 3.

Il punteggio medio RTSS nel gruppo trattato era di $3,25 \pm 2,860$ contro $4,51 \pm 2,931$ nel gruppo placebo ($p = 0,0010$). Nel gruppo trattato il miglioramento medio era del 28%, l'uso di farmaci rescue era significativamente minore nel gruppo trattato, sia che fosse valutato come punteggio (24,1% di miglioramento nel gruppo trattato) o come giorni di utilizzo della terapia farmacologica (35,4 giorni nel gruppo trattato contro 46,5 nel gruppo placebo; $p = 0,0146$).

Uno studio analogo condotto da Bufe et al. ha dato risultati sovrapponibili²¹. 253 pazienti di età compresa tra 5 e 16 anni sono stati randomizzati con rapporto 1:1 al trattamento con 15 mcg di Phl p 5 (*GRAZAX, ALK*) o con placebo. Diversamente dallo studio precedente i pazienti potevano avere asma non in trattamento con steroidi inalatori.

Sono stati valutati i punteggi sintomatologici per rinocongiuntivite (gli stessi 6 dello studio precedente) e per asma (tosse, dispnea, wheezing ed asma da sforzo), graduati per gravità con un punteggio da 0 a 3.

Il trattamento con SLIT ha indotto un miglioramento del 24% dei sintomi per tutta la stagione pollinica con un picco di efficacia nel periodo di maggiore pollinazione (28%; ($p < 0,007$)). Anche l'analisi dei dati relativa allo score di consumo dei farmaci ha mostrato una efficacia statisticamente significativa della SLIT con un miglioramento del 34% nella totalità della stagione e del 65% nel picco pollinico ($p < 0,1-0,001$). Inoltre nel corso della stagione pollinica – 81 giorni – il gruppo trattato ha registrato 43 giorni di completa assenza di sintomi contro i 34 giorni riferiti dal gruppo placebo, con un guadagno di 9 giorni senza sintomi ed uso di farmaci.

Per l'asma si sono osservati miglioramenti parimenti significativi: il miglioramento dell'*asthma score* è stato mediamente del 64% in corso di stagione e dell'81% durante il picco pollinico a favore del gruppo trattato. I pazienti che hanno riportato asma nei diari di registrazione dei sintomi sono stati 78 (67%) nel gruppo trattato vs. 90 (74%) nel gruppo placebo. Il numero mediano di giorni con asma è stato di 3 nei soggetti trattati e di 9 nei controlli.

A fronte di questi trial nettamente favorevoli, Roder et al. hanno pubblicato i risultati di uno studio condotto da medici di base: hanno selezionato bambini certamente allergici alle graminacee selezionati sul-



la base dei sintomi clinici e della misurazione delle IgE specifiche²². I pazienti sono stati trattati con 2 somministrazioni alla settimana e il *drop-out* è stato del 44%. La SLIT non ha dato risultati di efficacia, ma sia il disegno dello studio che il setting sono molto particolari, tali da renderlo non comparabile agli altri.

Infine, molto recentemente inoltre è stato pubblicato uno studio osservazionale randomizzato con controllo (EFESO) italiano che ha reclutato 171 bambini con rinocongiuntivite allergica stagionale (pollini) e perenne (acari, gatto e parietaria) per 2 anni con significativa riduzione dello score dei sintomi e della riduzione dei farmaci ($p < 0.0001$ per entrambi gli *outcomes*)²³.

5.2 Asma

5.2.1 SCIT-SLIT Adulti

a) SCIT

Anche per l'asma, forse ancor più che la rinite, la letteratura offre una mole poderosa di studi, che ha fornito materiale per la elaborazione di diverse metanalisi sulla efficacia della SCIT nella terapia dell'asma in età adulta.

Una prima metanalisi è di Abramson²⁴: condotta su 20 studi randomizzati, in doppio cieco contro placebo, ha tenuto conto dei sintomi, della funzionalità polmonare, dell'iperreattività bronchiale e del consumo di farmaci. I risultati sono espressi come *odds ratios* (OR): il valore positivo indica un aumento della probabilità di osservare un miglioramento di ogni parametro studiato a seguito della SCIT, considerando anche separatamente diversi allergeni. La SCIT è risultata decisamente efficace, sia per gli acari, che per le muffe e i pollini. L'OR è risultato rispettivamente 4,8 (95% CI; da 2,3 a 10,1) e 5,5 (95% CI; da 2,8 a 10,7) per muffe e pollini; 2,7 (95% CI; da 1,7 a 4,4) per acari; in particolare l'OR era 3,3 (95% CI; da 2,2 a 4,9) per la riduzione dei sintomi, 4,2 (95% CI; da 2,2 a 7,9) per la riduzione nell'uso di farmaci, 13,7 (95% CI; da 3,8 a 50) per l'iperreattività bronchiale. Globalmente si segnala una probabilità (OR) pari a 3,3 (95% CI 2,2-4,9) di avere riduzione dei sintomi e pari a 6,8 riduzione della iperreattività bronchiale (95% CI 3,8-12) a seguito della SCIT. Per il FEV₁ è emerso un miglioramento del 7,1%.

Questi risultati sono stati confermati anche cinque anni più tardi. Nel 2000 Ross et al. hanno analizzato 24 studi per un totale di 962 pazienti²⁵. L'ITS è stata giudicata efficace in 17/24 studi (71%), inefficace in 4 (17%) e dubbia in 3 (12%) ($p=0.0005$). In particolare l'OR calcolato per il miglioramento dei sintomi era 2,76 (95% CI 2,22-3,42), per il miglioramento della funzionalità polmonare 2,87 (95% CI 1,82-4,52), per la ridotta necessità di farmaci 2,00 (95% CI 1,46-2,72).

Nel 2003 Abramson et al. hanno pubblicato una seconda meta analisi, questa volta condotta su 75 studi per un totale di 3188 (1064?) pazienti²⁶. L'analisi ha sostanzialmente confermato i precedenti risultati, pur allargando molto la numerosità casistica e applicando diversa metodologia statistica, che al giorno d'oggi è la più accreditata. I risultati sono espressi come SMD o differenza media standardizzata e indicano una significativa riduzione della iperreattività bronchiale con sostanziale miglioramento dei sintomi e riduzione nell'uso dei farmaci ($p < 0,001$). Il NNT (*number needed to treat*) risulta pari a 4 per i sintomi (vale a dire che devono essere trattati (4 pazienti per evitare il peggioramento dell'asma in uno) e pari a 5 per la riduzione dei farmaci (5 trattati per evitare un incremento di terapia in uno).

b) SLIT

La prima metanalisi sulla efficacia della SLIT nell'asma è stata pubblicata nel 2006 da Calamita et al.²⁷: comprende 25 studi per un numero totale di 1706 pazienti. Non sono state riscontrate differenze significative in termini di SMD a livello di score di sintomi tra i pazienti trattati e i controlli, mentre la significatività emerge solo per il consumo dei farmaci ($p < 0,001$). Conducendo un'analisi ITT (*intention to treat*) ed analizzando i risultati per *outcomes* categorici è stata rilevata

una differenza significativa nella diminuzione dei sintomi e dell'utilizzo di farmaci con un NNT di 3,7. Gli autori ne concludono che la SLIT è efficace nell'asma anche se l'entità del miglioramento non è molto marcata.

5.2.2 SCIT-SLIT Bambini

a) SCIT

Gli studi che studiano l'efficacia della SCIT nell'asma del bambino non sono numerosi e sono dispersi nel tempo (coprono l'arco di circa 30 anni). Infatti come per la rinite, anche per l'asma in passato gli studi sono stati condotti prevalentemente su popolazioni miste – pediatriche e adulte – e risulta indagoso estrapolare i risultati relativi ai soli bambini. Tuttavia in letteratura si possono trovare sporadici studi di pazienti pediatriche in cui viene osservato e riportato franco miglioramento dei sintomi con diminuzione della iperreattività bronchiale (documentata dall'aumento della PC20) per diversi allergeni²⁸⁻³¹. Pertanto le indicazioni alla SCIT nel bambino vengono sostanzialmente mutuata dai risultati delle metanalisi già valutate per l'adulto.

b) SLIT

Sono state pubblicate 4 metanalisi/revisioni della letteratura con l'obiettivo di valutare l'efficacia della SLIT nell'asma del bambino.

La prima, del 2004 pubblicata da Miceli Sopo et al.¹⁴ consiste in una revisione di solo 8 studi randomizzati esclusivamente pediatriche, condotti in doppio cieco contro placebo. 5 studi riguardavano l'asma da allergia agli acari, 3 rispettivamente da parietaria, da graminacee e da olivo; non viene specificata la numerosità casistica. Gli *outcomes* studiati sono stati sia la rinite che l'asma: per la rinite i dati sono giudicati troppo scarsi e insufficienti e gli studi troppo eterogenei per formulare una valutazione quantitativa attendibile, mentre per l'asma, gli AA osservano una riduzione statisticamente significativa dei sintomi, clinicamente rilevante, ma non specificamente quantizzata, per lo meno nelle forme di asma lieve e moderata da acari.

L'anno seguente Olaguibel et al.¹⁵ selezionano 7 studi randomizzati condotti in doppio cieco contro placebo da inserire nella metanalisi per un totale di 256 bambini. Nell'asma viene registrata una riduzione dei sintomi statisticamente significativa (SMD -1,42; 95% CI; da 2,51 a -0,34; $p = 0,01$); meno rilevante, ma pur sempre significativa anche la riduzione nell'uso di farmaci (SMD -1,01; $p = 0,06$).

Già si è detto per gli studi in età adulta della metanalisi di Calamita²⁷: nella sua revisione vengono inclusi peraltro numerosi studi condotti su bambini o su popolazioni miste di adulti e bambini. Come già riportato gli autori concludono che la metanalisi dimostra la efficacia della SLIT nell'asma, anche se l'effetto è modesto. Tutta pediatrica è invece la metanalisi condotta da Penagos et al.³² e pubblicata nel 2007 sulla l'efficacia dell'immunoterapia sublinguale nei bambini.

Vengono analizzati 9 studi che soddisfacevano i criteri di selezione (su 73 esaminati) per un totale di 441 pazienti di età compresa tra 3 e 18 anni. I risultati dimostrano una significativa riduzione sia dei sintomi (SMD -1,14, 95%CI, da -2,10 a -0,18; $p = 0,02$) che dell'uso di farmaci (SMD -1,63, 95% CI, da -2,83 a -0,44; $p = 0,007$). Anche in questo caso, l'analisi ha dovuto affrontare i problemi della notevole eterogeneità legata ai differenti metodi di valutazione del punteggio clinico dell'asma e ai non sempre omogenei criteri di selezione casistica.

Più recentemente, e quindi non considerato nelle revisioni riportate, merita di essere segnalato uno studio³³ di in 111 bambini allergici agli acari con asma e rinite in ottimale controllo farmacologico e che adottano misure di controllo ambientale. Il trattamento con SLIT non aggiunge benefici clinici, rilevati come punteggio dei sintomi, né per l'asma né per la rinite, non comporta una riduzione dei farmaci o un miglioramento del FEV₁. Nel gruppo trattato con SLIT tuttavia si riscontra una significativa riduzione della sensibilizzazione per gli acari, misurata sia in vivo (*Prick test*) che in vitro (dosaggio IgE specifiche) con incremento delle IgG4 specifiche e miglioramento significativo della qualità della vita.



Bibliografia

- Higgins JP, Thompson SG, Deeks JJ, et al. *Measuring inconsistency in meta-analyses*. *BMJ* 2003;327:557-60.
- Compalati E, Penagos M, Tarantini F, et al. *Specific immunotherapy for respiratory allergy: state of the art according to current meta-analyses*. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2009;102:22-8.
- Lorenas-Linnemann D. *Sublingual immunotherapy in children: complete and updated review supporting evidence of effect*. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2009;9:168-76.
- Vourdas D, Syrigou E, Potamianou P, et al. *Double-blind, placebo-controlled evaluation of sublingual immunotherapy with standardized olive pollen extract in pediatric patients with allergic rhinoconjunctivitis and mild asthma due to olive pollen sensitization*. *Allergy* 1998;53:662-72.
- Pajno GB, Passalacqua G, Vita D, et al. *Sublingual immunotherapy abrogates seasonal bronchial hyperresponsiveness in children with Parietaria-induced respiratory allergy: a randomized controlled trial*. *Allergy* 2004;59:883-7.
- Nieto A, Mazon A, Pamies R, et al. *Sublingual immunotherapy for allergic respiratory diseases: An evaluation of meta-analyses*. *J Allergy Clin Immunol* 2009;124:157-61.
- Ross RN, Nelson HS, Finegold I. *Effectiveness of specific immunotherapy in the treatment of allergic rhinitis: an analysis of prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled studies*. *Clin Ther* 2000;22:342-50.
- Calderon MA, Alves B, Jacobson M, et al. *Allergen injection immunotherapy for seasonal allergic rhinitis*. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;1:CD001936.
- Wilson DR, Lima MT, Durham SR. *Sublingual immunotherapy for allergic rhinitis: systematic review and meta-analysis*. *Allergy* 2005;60:4-12.
- Fontana VJ, Holt LE, Mainland D. *Effectiveness of Hyposensitization in ragweed hay-fever in children*. *JAMA* 1066;195:985-92.
- Karmakar PR, Das A, Chatterjee BP. *Placebo-controlled immunotherapy with *Cocos nucifera* pollen extract*. *Int Arch Allergy Immunol* 1994;103:194-201.
- Winther L, Malling HJ, Moseholm L, et al. *Allergen-specific immunotherapy in birch- and grass-pollen-allergic rhinitis, I: efficacy estimated by a model reducing the bias of annual differences in pollen counts*. *Allergy* 2000;55:818-26.
- Walker SM, Pajno GB, Lima MT, et al. *Grass pollen immunotherapy for seasonal rhinitis and asthma: a randomized, controlled trial*. *J Allergy Clin Immunol* 2001;107:87-93.
- Miceli Sopo S, Macchiariolo M, Zorzi G, et al. *Sublingual immunotherapy in asthma rhinitis and rhinoconjunctivitis: systematic review of paediatric literature*. *Arch Dis Child* 2004;89:620-4.
- Olaguibel JM, Alvarez Puebla MJ. *Efficacy of sublingual allergen vaccination for respiratory allergy in children. Conclusions from one metaanalysis*. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2005;15:9-16.
- Penagos M, Compalati E, Tarantini F, et al. *Efficacy of sublingual immunotherapy in the treatment of allergic rhinitis in pediatric patients 3 to 18 years of age: a meta-analysis of randomized, placebo-controlled, double-blind trials*. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2006;97:141-8.
- Valovirta E, Jacobsen L, Ljorring C, et al. *Clinical efficacy and safety of sublingual immunotherapy with tree pollen extract in children*. *Allergy* 2006;61:1177-83.
- Hoeks SB, de Groot H, Hoekstra MO. *Sublingual immunotherapy in children with asthma or rhinoconjunctivitis: not enough evidence because of poor quality of the studies; a systematic review of literature*. *Ned Tijdschr Geneesk* 2008;152:261-8.
- Roder E, Berger MY, de Groot H, et al. *Immunotherapy in children and adolescents with allergic rhinoconjunctivitis: a systematic review*. *Pediatr Allergy Immunol* 2008;19:197-207.
- Wahn U, Tabar A, Kuna P, et al. *Efficacy and safety of 5-grass-pollen sublingual immunotherapy tablets in pediatric allergic rhinoconjunctivitis*. *J Allergy Clin Immunol* 2009;123:160-6.
- Bufe A, Eberle P, Franke-Beckmann E, et al. *Safety and efficacy in children of an SQ-standardized grass allergen tablet for sublingual immunotherapy*. *J Allergy Clin Immunol* 2009;123:167-73.
- Roder E, Berger MY, Hop WC, et al. *Sublingual immunotherapy with grass pollen is not effective in symptomatic youngsters in primary care*. *J Allergy Clin Immunol* 2007;119:892-8.
- Acquistapace F, Agostinis F, Castella V, et al. *Efficacy of sublingual specific immunotherapy in intermittent and persistent allergic rhinitis in children: an observational case-control study on 171 patients. The EFESO-children Multicenter Trial*. *Pediatr Allergy Immunol* 2009.
- Abramson MJ, Puy RM, Weiner JM. *Is Allergen immunotherapy effective in asthma? A meta-analysis of randomized controlled trials*. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;151:969-74.
- Ross RN, Nelson HS, Finegold I. *Effectiveness of specific immunotherapy in*

the treatment of asthma: a meta-analysis of prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled studies. *Clin Ther* 2000;22:329-41.

- Abramson MJ, Puy RM, Weiner JM. *Allergen immunotherapy for asthma*. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;4:CD001186.
- Calamita Z, Saconato H, Pelà AB, et al. *Efficacy of sublingual immunotherapy in asthma: systematic review of randomized clinical trials using the Cochrane Collaboration Method*. *Allergy* 2006;61:1162-72.
- Cantani A, Arcese G, Lucenti P, et al. *A three-year prospective study of specific immunotherapy to inhalant allergens: evidence of safety and efficacy in 300 children with allergic asthma*. *J Investig Allergol Clin Immunol* 1997;7:90-7.
- Cools M, Van Bever HP, Weyler JJ, et al. *Long-term effects of specific immunotherapy, administered during childhood, in asthmatic patients allergic to either house-dust mite or to both house-dust mite and grass pollen*. *Allergy* 2000;55:69-73.
- Hedlin G, Wille S, Browaldh L, et al. *Immunotherapy in children with allergic asthma: Effect on bronchial hyperreactivity and pharmacotherapy*. *J Allergy Clin Immunol* 1999;103:609-14.
- Haugaard L, Dahl R, Jacobsen L. *A controlled dose-response study of immunotherapy with standardized, partially purified extract of house dust mite: clinical efficacy and side effects*. *J Allergy Clin Immunol* 1993;91:709-22.
- Penagos M, Passalacqua G, Compalati E, et al. *Meta-analysis of the efficacy of sublingual immunotherapy in the treatment of allergic asthma in pediatric patients, 3 to 18 years of age*. *Chest* 2007;133:599-609.
- Pham-Thi N, Scheinmann P, Fadel R, et al. *Assessment of sublingual immunotherapy efficacy in children with house dust mite-induced allergic asthma optimally controlled by pharmacologic treatment and mite-avoidance measures*. *Pediatr Allergy Immunol* 2007;18:47-57.

5.3 Dermatite atopica

Le esperienze maturate sulla ITS nella terapia della dermatite atopica sono scarse e possono essere analizzate senza ulteriori differenziazioni tra SCIT e SLIT o tra adulto e bambino.

Gli studi pubblicati sulla ITS nella dermatite atopica sono per lo più osservazionali, solo 3 sono studi DBPC, 2 in età pediatrica.

Glover seleziona e tratta con SCIT 24 bambini allergici agli acari per 8 mesi; li segue poi per un periodo di follow-up di 6 mesi¹. Nel periodo di trattamento non vengono rilevate differenze cliniche tra i bambini trattati e i controlli, mentre durante il follow-up sia l'eritema che il grado di lichenificazione sono sensibilmente ridotti nel gruppo trattato, con $p < 0,05$. Analoghi promettenti risultati sono riferiti da Leroy et al. che valuta la ITS in una popolazione adulta e riferisce un miglioramento dell'83% in oltre l'80% dei pazienti².

Un solo studio DBPC sulla SLIT è stato pubblicato recentemente da Pajno et al.³ Gli autori selezionano 56 bambini affetti da dermatite atopica e sensibilizzati agli acari e li trattano per 18 mesi con SLIT. Nel gruppo attivo viene riferito un miglioramento dello SCORAD a partire dal 9 mese di terapia che viene poi mantenuto per tutta la durata dello studio ($p = 0,03$). La risposta è massima nella DA lieve-moderata ($p = 0,01$) mentre risulta trascurabile nella DA severa.

A dispetto dei presupposti teorici, la ITS non ha trovato fino ad ora largo impiego nella dermatite atopica, come risulta dai 2 soli studi ben disegnati e condotti fino ad ora pubblicati. Gli altri trial sono di tipo osservazionale e di breve durata e, anche se danno risultati incoraggianti, sono altresì insufficienti per posizionare la ITS nella terapia della dermatite atopica, se non nell'ambito della sperimentazione clinica.

Bibliografia

- Glover MT, Atherton DJ. *A double-blind controlled trial of hyposensitization to *Dermatophagoides pteronyssinus* in children with atopic eczema*. *Clin Exp Allergy* 1992;22:440-6.
- Leroy BP, Boden G, Lachapelle JM, et al. *A novel therapy for atopic dermatitis with allergen-antibody complexes: a double blind, placebo controlled study*. *J Am Acad Dermatol* 1993;28:232-9.
- Pajno G, Vita D, Caminiti L, et al. *Sublingual Immunotherapy in mite sensitized children with atopic dermatitis*. *J Allergy Clin Immunol* 2007;120:164-70.

5.4 Veleno di imenotteri

La desensibilizzazione per veleno di imenotteri prende il nome di VIT (*Venom Immunotherapy*) e rappresenta la ITS di maggior efficacia: la sua protezione infatti viene riportata essere del 95-98% e si man-



tiene nel tempo¹. A differenza delle altre SCIT, la VIT è stata descritta come efficace anche nei primi studi, in cui venivano impiegati preparati molto grossolani, costituiti dall'intero corpo dell'insetto²⁻⁴. In realtà, queste prime esperienze non erano molto brillanti: negli anni '70, Brown riferisce che di 250 pazienti trattati con VIT, 75 dei 115 che vennero nuovamente punti avevano avuto reazioni sistemiche e solo con preparati più purificati e standardizzati si sono ottenuti risultati più soddisfacenti⁵⁻⁷. Peraltro il veleno di imenotteri contiene amine vasoattive, tossine, acetilcolina e kinine, in grado di per se di dare reazioni sistemiche⁸, e solo la conoscenza degli allergeni principali, ormai in gran parte identificati e sequenziali, come Api m1 (fosfolipasi A2) e Ves v5 e della loro enorme cross reattività ha consentito la formulazione di preparazioni più tollerate. Rimane tuttavia la terapia più a rischio di eventi avversi e di anafilassi, anche nei soggetti che hanno avuto reazioni da puntura di imenotteri, ma che non sono allergici al veleno né hanno misurabili IgE specifiche (IgEs), per i quali si pone il problema se la VIT sia indicata o meno⁹.

A differenza che nelle pollinosi o nelle allergie da alimenti, la sintomatologia della allergia al veleno di imenotteri è di tipo anafilattico. Varia da reazioni locali, di cui non si conosce la reale frequenza perché in genere non richiedono intervento, a reazioni generalizzate lievi-moderate come le reazioni cutanee estese e moderate-severe che comprendono le reazioni sistemiche extra-cutanee fino allo shock anafilattico. La clinica quindi è di facile identificazione e di facile stadiazione quanto a gravità, facilitando la valutazione clinica di efficacia per la VIT rispetto a altre patologie di organo multiple, come quelle che caratterizzano ad esempio le pollinosi. Per questo si parla di malattie monoallergiche, ovvero caratterizzate dalla presenza di IgEs ma con IgE totali normali e con espressione clinica di tipo anafilattico, senza uno o più organi target specifici: in queste forme si avrebbe una efficacia maggiore della ITS¹⁰⁻¹¹. È noto che la VIT induce una protezione molto rapida che si manifesta già nelle prime settimane di terapia: questo è probabilmente dovuto alla particolare forma di reazione immediata con rilascio di enormi quantità di istamina. La istamina regola la reazione infiammatoria sia per interazione con i recettori H1 (HR1) che H2 (HR2): l'attivazione dei recettori HR1 aumenta la risposta Th1, la attivazione dei recettori HR2 regola negativamente sia le cellule Th1 che Th2 e sopprime la produzione di IL-4 e IL-13. Inoltre la istamina induce la produzione di IL-10 da parte delle cellule dendritiche (DC) e dei Th2 e aumenta la attività soppressiva del TGF-β sulle cellule T: l'effetto finale è il potenziamento della tolleranza periferica¹¹. Questo è ampiamente dimostrato nel topo: topi privati del gene per HR1 hanno alte quantità di IgEs, mentre quelli privati del gene per HR2 hanno minori quantità di IgEs, probabilmente per effetto diretto sui B linfociti e indiretto, per mancata stimolazione dei Th2¹².

La VIT peraltro modifica anche la soglia di attivazione e di rilascio dei mediatori da parte dei basofili e delle mastocellule: Bauer et al. hanno studiato la adenosina ciclica monofosfato (cAMP) come spia della attivazione metabolica di mastociti e basofili e hanno notato un rapido diminuzione a 2 mesi dall'inizio della VIT del rilascio di istamina (da 22% a 2%) e di leucotrieni (da 1184 a 491pg/ml), mentre il cAMP plasmatico e cellulare aumentava significativamente¹³. Tutti questi parametri tornavano ai valori iniziali dopo 6 mesi di terapia. L'ipotesi è quindi che la rapida e continua stimolazione indotta dalla *rush* terapia comporti la perdita di mediatori – con "esaurimento" intracellulare –; anche se temporanea, questa condizione aumenterebbe la produzione di IL-10, innescando i meccanismi immunologico più noti: *shift* Th2-Th1 e attività soppressiva dei T regolatori. Anche i T regolatori entrano in gioco nella induzione della tolleranza: *Pereira Santos* ha dimostrato che la VIT provoca una significativa espansione sia in numero assoluto che come proporzione percentuale delle cellule CD4+CD25+foxp3+ con aumento delle cellule a fenotipo *memory*; durante la VIT aumentano anche le IgG4 e diminuiscono le IgEs¹⁴.

5.4.1 Efficacia

I dati di efficacia della VIT in età pediatrica poggiano su due grandi studi, di cui il più recente – di Golden et al. – è numericamente molto significativo^{15,16}. Sono stati studiati 512 soggetti allergici al veleno di imenotteri con un follow-up di 13-23 anni¹⁶. Di questi, quasi la metà (46%) aveva ricevuto la VIT (per almeno 3 fino a 5 anni) all'età di 5-11 anni (media 8 anni) e sono stati rivalutati ad una età variabile tra i 16-26 anni. 175 pazienti (vaccinati e non) erano stati punti una seconda volta nell'arco del follow-up: dei bambini che avevano avuto reazioni sistemiche lievi-moderate (cutanee), il 12% dei non trattati ha avuto reazioni sistemiche alla successiva esposizione contro lo 0% dei pazienti trattati con VIT. Nel gruppo di bambini con reazioni sistemiche moderate-gravi, 35% dei non trattati ha avuto nuovamente reazioni sistemiche verso il 5% dei pazienti trattati con VIT. I pazienti trattati che non sono risultati protetti avevano avuto le manifestazioni cliniche più gravi già alla prima puntura. I risultati della VIT in età pediatrica in conclusione sono addirittura migliori di quelli ottenuti in età adulta^{17,18}. Golden ne conclude che: 1. nei bambini la durata della terapia desensibilizzante non necessita di essere prolungata oltre i 5 anni, tenuto conto della ottima risposta e della persistenza a lungo termine della efficacia protettiva; 2. la gravità dei sintomi alla prima esposizione è un indice di rischio di minor efficacia della VIT (i bambini con reazioni più gravi hanno una piccola percentuale di non *responder* alla VIT); 3. i bambini che hanno reazioni anche importanti, ma localizzate e non estese alla puntura di imenotteri non devono essere trattati con VIT, in quanto nessuno dei bimbi punti con reazioni locali aveva avuto reazioni alle successive punture di insetti, sia che avessero o non avessero ricevuto la VIT. Quest'ultima indicazione tuttavia è stata recentemente rivista dallo stesso autore. La efficacia e la relativa sicurezza della VIT hanno riaperto l'indicazione, in quanto la VIT si è dimostrata in grado di ridurre significativamente la gravità – estensione – delle reazioni locali¹⁹. Anche se è noto che la esperienza di reazioni locali a puntura di insetti comporta un rischio basso, virtualmente nullo, di avere reazioni più gravi in futuro, è emerso che nella vita reale, il paziente che ha avuto una simile esperienza e che sa di essere allergico al veleno di imenotteri, rimane paralizzato dal rischio potenziale di morte e la qualità della vita ne risente in misura ovviamente rilevante²⁰. L'avviare una terapia desensibilizzante in questi pazienti ha un effetto di assoluta rassicurazione e migliora significativamente la loro qualità di vita²¹. Recentemente è stata introdotta la SLIT anche per la desensibilizzazione al veleno di imenotteri da Severino et al.²². Sono stati sottoposti a SLIT pazienti che avevano avuto reazioni localizzate e non sistemiche alla puntura di api, anche se in questi pazienti la terapia non è indicata ufficialmente, per motivi etici. In assenza di precedenti esperienze in proposito infatti non sarebbe stato etico trattare pazienti più gravi, a fronte della tradizionale VIT che ha un'efficacia quasi del 100%. Lo studio ha compreso trenta adulti allergici e con reazioni precedenti lievi, randomizzati per assumere SLIT al veleno di api¹⁵ o placebo¹⁵. Al termine dello studio, è stata misurata la reattività locale alla puntura provocata e i soggetti in trattamento hanno manifestato una reattività locale significativamente minore rispetto ai soggetti in placebo, ponendo le basi per ulteriori sviluppi applicativi, che comunque, per il momento, attendono solo alla ricerca.

Bibliografia

- 1 Moffitt JE, Golden DBK, Reisman RE, et al. *Stinging insect hypersensitivity: a practice parameter update*. J Allergy Clin Immunol 2004;114:869-86.
- 2 Lichtenstein LM. *Insect allergy: the state of the art*. J Allergy Clin Immunol 1979;64:5-12.
- 3 Loveless MH, Fackler WR. *Wasp venom allergy and immunity*. Ann Allergy 1956;14:347-66.
- 4 Insect Allergy Committee, American Academy of Allergy. *Insect sting allergy, cooperative study*. JAMA 1965;193:115-20.
- 5 Brown H, Bernton HS. *Allergy to the Hymenoptera: V. Clinical study of 400 patients*. Arch Intern Med 1970;125:665-9.
- 6 Golden DBK, Langlois J, Valentine MD. *Treatment failures with whole body extract therapy of insect sting allergy*. JAMA 1981;246:2460-3.

- 7 Lichtenstein LM, Valentine MD, Sobotka AK. *A case for venom treatment in anaphylactic sensitivity to Hymenoptera sting*. N Engl J Med 1974;290:1223-7
- 8 Hoffman DR. *Hymenoptera venoms: composition, standardization, stability*. In: Levine MI, Lockey RF (eds.). *Monograph on insect allergy*. 4th edn. Milwaukee (WI): American Academy of Allergy Asthma and Immunology 2004; pp. 37-53.
- 9 Golden DBK, Kagey-Sobotka A, Hamilton RG, et al. *Insect allergy with negative venom skin tests*. J Allergy Clin Immunol 2001;107:897-901.
- 10 Adkis CA, Blaser K, Akdis M. *Apoptosis in tissue inflammation and allergic disease*. Curr Opin Immunol 2004;16:717-23.
- 11 Jutel M, Akdis K, Blaser CA. *Mechanisms of allergen specific immunotherapy – T-cell tolerance and more*. Allergy 2006;61:796-807.
- 12 Jutel M, Watanabe T, Klunker S, et al. *Histamine regulates T-cell and antibody responses by differential expression of H1 and H2 receptors*. Nature 2001;413:420-5.
- 13 Bauer C, Przybilla B, Eberlein B, et al. *Changes in intracellular cyclic adenosine monophosphate levels in peripheral blood leukocytes during immunotherapy with vespid venom*. Ann Allergy Asthma Immunol 2007;98:281-5.
- 14 Pereira-Santos MC, Baptista AP, Melo A et al. *Expansion of circulating Foxp3⁺CD25⁺bright CD41⁺ T cells during specific venom immunotherapy*. Clin Exp Allergy 2008;38:291-7.
- 15 Graft DF, Schuberth KC, Kagey-Sobotka A, et al. *A prospective study of the natural history of large local reactions following Hymenoptera stings in children*. J Pediatr 1984;104:664-8.
- 16 Golden DB, Kagey-Sobotka A, Norman PS, et al. *Outcomes of allergy to insect stings in children, with and without venom immunotherapy*. N Engl J Med 2004;351:668-74.
- 17 Lerch E, Muller UR. *Long-term protection after stopping venom immunotherapy: results of re-stings in 200 patients*. J Allergy Clin Immunol 1998;101:606-12.
- 18 Golden DBK, Kagey-Sobotka A, Lichtenstein LM. *Survey of patients after discontinuing venom immunotherapy*. J Allergy Clin Immunol 2000;105:385-90.
- 19 Golden DBK, Kelly D, Hamilton RG, et al. *Venom immunotherapy reduces large local reactions to insect stings*. J Allergy Clin Immunol 2009;123:1371-5.
- 20 Heddle RJ, Brown SGA. *Venom immunotherapy: worth the time and trouble!* Clin Exp Allergy 2009;39:774-6.
- 21 Oude Elberink JNG, van der Heide S, Guyatt GH, et al. *Immunotherapy improves health related quality of life in adult patients with dermal reactions following yellow jacket stings*. Clin Exp Allergy 2009;39:883-9.
- 22 Severino MG, Cortellini G, Bonadonna P, et al. *Sublingual immunotherapy for large local reactions caused by honeybee sting: A double-blind, placebo-controlled trial*. J Allergy Clin Immunol 2008;122:44-8.

5.5 Allergia alimentare (SOTI)

Una trattazione completa e approfondita sulla desensibilizzazione per l'allergia alimentare esula dagli scopi di questo lavoro. Tuttavia, giacché ricade nel campo della ITS, pare opportuno fare un cenno allo stato dell'arte, mettendo sinteticamente in luce i successi finora conseguiti e le zone d'ombra tuttora esistenti.

5.5.1 Introduzione

Nel mondo occidentale l'allergia alimentare è relativamente frequente, con una prevalenza, in età pediatrica, pari a circa il 6-8%. I cibi più frequentemente coinvolti sono il latte vaccino, l'uovo e le arachidi, con reazioni cliniche che variano da lievi e fugaci sintomi cutanei fino a reazioni sistemiche di tipo anafilattico¹.

Nella storia naturale dell'allergia al latte e all'uovo, l'evento più frequente è l'acquisizione della tolleranza. Per l'arachide il raggiungimento della tolleranza è meno frequente e sovente i bambini con allergia alle arachidi restano allergici anche in età adulta².

Studi di coorte hanno valutato i tempi necessari per l'acquisizione della tolleranza, soprattutto per il latte e l'uovo, giungendo a conclusioni, per la verità, abbastanza diverse. Nel 2002 Boyano-Martinez et al. riferiscono che il 50% dei pazienti con allergia all'uovo aveva raggiunto la tolleranza intorno al ventesimo mese e il 78 % all'età di 8 anni³. Un risultato non molto dissimile, con superamento dell'allergia nell'80% dei casi a 5 anni, è stato in seguito riportato da Fiocchi et al. per l'allergia al latte⁴. Al contrario, due recenti studi USA riferiscono risultati decisamente meno incoraggianti, in quanto riferiscono tempi di raggiungimento della tolleranza per l'uovo e per il latte vaccino decisamente più lunghi^{5,6}. Nelle loro coorti, la tolleranza viene rag-

giunta dall'80 % dei pazienti intorno al 18° anno, mentre all'età di 9 anni solo la metà circa dei bambini dimostrava una chiara tolleranza, con dati sovrapponibili per il latte e per l'uovo. Uno dei punti ancora dibattuti dalla comunità scientifica è il reale e condiviso significato del concetto di tolleranza. Esistono soggetti che, una volta superata la condizione allergica, possono introdurre l'alimento incriminato senza alcuna restrizione per il resto della loro vita; in altri casi invece è tollerata solo l'ingestione di quantità discrete di alimento mentre quantità maggiori inducono la comparsa di sintomi (tolleranza parziale). Per questi motivi il gruppo di Baltimora ha definito tre possibili interpretazioni dello stato di tolleranza, una molto restrittiva –superamento del test di tolleranza –, una più permissiva e una intermedia – basata sui livelli di IgE specifiche e la comparsa di sintomi⁵⁻: la acquisizione della tolleranza sembrerebbe avvenire tardivamente nei gruppi selezionati con criteri più restrittivi, indipendentemente dalle condizioni di partenza, in quanto tutti i pazienti erano comunque soggetti a rischio di reazioni avverse immediate gravi per l'assunzione anche di minime tracce di alimento. Tuttavia devono essere fatte alcune precisazioni importanti, che rendono meno robuste le conclusioni degli autori. Il loro studio è retrospettivo, mentre lo studio di Fiocchi è prospettico, i criteri di tolleranza sono ugualmente restrittivi (test di scatenamento), ma nel lavoro di Skripak il challenge è condotto in aperto con possibile sovrastima delle reazioni. Inoltre l'alta frequenza di soggetti non tolleranti potrebbe essere frutto del *bias* legato alla perdita di molti pazienti nel follow-up che potrebbero essere spontaneamente divenuti tolleranti.

In ogni caso è ragionevole considerare la concentrazione di sIgE specifiche alla diagnosi come un parametro importante ai fini prognostici: quanto più alto il titolo, tanto minore la probabilità di (o maggiori i tempi per) superare l'allergia.

La presenza di un'allergia respiratoria sembra aggravare la prognosi: le allergie alimentari isolate si risolvono nel tempo nel 90% dei casi, ma se sono associate ad allergia respiratoria si risolvono in non più del 50%. Un recente studio ha identificato come fattore di rischio di persistenza dell'allergia la positività ad alcuni epitopi delle caseine beta e epsilon⁷. Si tratta di epitopi riconosciuti solo dagli adulti rimasti allergici e non da coloro che invece avevano raggiunto la tolleranza. Se questi dati preliminari verranno confermati, si potrà disporre di un marcatore predittivo precoce dello sviluppo di tolleranza o meno, consentendo di focalizzare le attenzioni e le cure alla non trascurabile minoranza che è destinata a restare clinicamente allergica. Questi soggetti infatti sono particolarmente problematici: in primo luogo pongono il problema della dieta perché latte e derivati e uovo sono nutrienti onnipresenti e importanti nella alimentazione del bambino. La loro eliminazione dalla dieta comporta squilibri nutrizionali e anche psicologici, turbandola "normalità" della dieta – a confronto dei coetanei – e degli altri componenti – fratellini o sorelline – della famiglia. Secondariamente, ma non certo per importanza, l'allergia alimentare comporta il rischio della assunzione accidentale, ben sapendo che sono innumerevoli le possibili occasioni in cui il bambino può portare alla bocca inconsapevolmente un alimento contenente uovo o latte. Con ciò, se si ravvede il rischio di una reazione avversa grave, fino alla anafilassi, è bene dotare i genitori di adrenalina per auto somministrazione e istruirli sul come usarla. Tuttavia prescrivere adrenalina auto iniettabile non è una scelta da compiere con leggerezza: l'impatto emotivo del possesso di un farmaco salvavita e la consapevolezza di potersi trovare a doverlo usare, crea una situazione di tensione e ansia che incidono pesantemente sulla qualità di vita di tutta la famiglia. Oltre a tutto, il solo possedere l'adrenalina non è sufficiente: il farmaco deve essere sempre a portata di mano, la tecnica di somministrazione deve essere messa in atto da persone non esperte e in stato di grande agitazione e, in alcuni casi anche fatali, può accadere che una singola dose non sia sufficiente.



Per i bambini con allergia alimentare che risultino tenacemente positivi al TPO e che abbiano ormai raggiunto una età tale da rendere improbabile l'acquisizione di tolleranza una valida alternativa sembra essere l'ITS.

Un primo tentativo di desensibilizzazione per l'arachide, effettuato mediante iniezioni sottocutanee di estratto acquoso, è stato abbandonato per l'eccessiva frequenza di reazioni avverse sistemiche⁸. La desensibilizzazione per via orale o sublinguale si è subito mostrata promettente ma i primi lavori sono stati disegnati per adulti e bambini insieme e con allergeni diversi, in studi non controllati. La mancanza del braccio placebo ne inficia la significatività, soprattutto nel caso della allergia alimentare che può in ogni momento risolversi spontaneamente e solo in tempi recentissimi sono usciti i primi risultati di studi rigorosi. La pratica desensibilizzante non ha ancora un nome condiviso internazionalmente. L'acronimo SOTI (*Specific Oral Tolerance Induction*), tuttora contestato, rimarca soprattutto l'acquisizione della tolleranza, mentre per altri ricercatori andrebbe data maggior enfasi al concetto di desensibilizzazione.

Uno dei primi studi sull'ITS per latte vaccino è stato pubblicato nel 2004⁹. In questa esperienza il 71% dei bambini sottoposti a desensibilizzazione, di età superiore a 5 anni, fu in grado di assumere 200 ml di latte. Tra questi bambini alcuni non presentarono alcun effetto collaterale, e a distanza di 4 anni erano ancora tutti tolleranti¹⁰. Nel gruppo dei bambini che invece avevano presentato effetti avversi anche lievi durante la fase di desensibilizzazione si è reso talora necessario tornare alla dieta di esclusione. Tuttavia anche in questo studio manca il gruppo di controllo.

Più significativo uno studio recente che ha tentato la desensibilizzazione per l'uovo in undici bambini con reazioni allergiche non anafilattiche. Alla fine del protocollo il TPO in doppio cieco ha confermato che tutti i bambini riuscivano ad assumere una quantità di uovo superiore a quella di partenza e di comunque superiore alla dose di una tipica esposizione accidentale¹¹.

Il gruppo di Berlino ha sottoposto 45 bambini ad un trial di desensibilizzazione orale. I bambini erano allergici al latte vaccino o all'uovo. Lo studio era randomizzato e controllato contro placebo. A distanza di due anni tutti i bambini sono stati sottoposti ad un DBPCFC (*Double-Blind, Placebo-Controlled Food Challenge*). Il 36% dei bambini del gruppo trattato e il 35% dei bambini del gruppo placebo avevano raggiunto la tolleranza, suggerendo che la SOTI non apporti alcun vantaggio rispetto alla semplice dieta. Nel gruppo trattato era peraltro segnalato un sottogruppo di bambini che avevano raggiunto una tolleranza parziale¹². Questi risultati inducono alla prudenza e pongono sul tappeto alcuni punti ancora oscuri. Secondo le conclusioni di Buchanan¹¹, l'aver raggiunto la tolleranza per una dose soglia più alta di alimento in grado di elicitare una reazione di tipo immediato conferisce maggiore sicurezza nei confronti delle assunzioni accidentali, ma restano aperte alcune questioni: il dato verificato nell'ambito di uno studio clinico sarà confermato nella vita reale? E nel tempo non potrà essere pericoloso ritenere di poter tollerare una quota per quanto piccola di un alimento cui si è comunque ancora allergici? Sono tutti quesiti in attesa di risposta.

Più recentemente Longo et al. hanno pubblicato uno studio di grande rilevanza¹³. Hanno reclutato 60 bambini allergici alle proteine del latte, che avevano manifestato reazioni molto gravi anche a quantità minime di alimento e li hanno randomizzati in due gruppi: uno ha seguito un protocollo di desensibilizzazione con latte vaccino, in regime di ricovero ospedaliero per le fasi iniziali, l'altro ha seguito la rigorosa dieta priva di latte e derivati (gruppo di controllo). Dopo 1 anno tutti hanno eseguito DBPCFC. Nel gruppo trattato solo il 10% non era stato in grado di completare il protocollo per effetti collaterali; il 36% dei pazienti aveva raggiunto la tolleranza completa mentre un'ulteriore quota del 54% poteva assumere una quantità di latte variabile da 5 a 150 ml. Per contro, nel gruppo di controllo sottoposto alla dieta di esclusione nessuno aveva raggiunto la tolleranza (challenge positivo).

Anche interessante e promettente lo studio di Caminiti et al. In una popolazione pediatrica con allergia al LV dimostrata mediante positività al TPO è stato valutato uno schema di desensibilizzazione con raddoppio della dose a cadenza settimanale per 18 settimane. La dose iniziale è stata di una goccia di LV diluito 1:25 arrivando ad una dose finale totale di 200 gr. Lo studio prevedeva un braccio "aperto" con 7 bambini e uno in doppio cieco contro placebo con 6 bambini (3 attivo vs. 3 placebo). Dei 3 bambini del gruppo placebo nessuno ha superato il DBPCFC finale. Dei 10 bambini trattati, ad eccezione di 2 che hanno dovuto interrompere il trial per effetti collaterali sistemici (1 nel gruppo aperto ed uno nel gruppo doppio cieco) tutti hanno concluso la desensibilizzazione. Gli autori concludono che si tratta di una procedura semplice da effettuare, poco costosa in termini di tempo e personale dedicato, efficace e che espone i bambini ad un rischio inferiore a quello cui andrebbero incontro nella vita di tutti i giorni.¹⁴ La desensibilizzazione orale per alimenti pertanto sembra finora aprire scenari molto promettenti. A causa della ancora modesta esperienza esistono diverse questioni tuttora aperte¹⁵: esiste una differenza tra la tolleranza acquisita naturalmente e quella indotta dall'ITS? L'effetto dell'ITS è persistente o transitorio? È necessario un'assunzione quotidiana o comunque frequente del cibo per tutta la vita, per non perdere la tolleranza raggiunta? E in questo caso bastano anche quantità minime? Esistono differenze tra cibi (es. tra latte, arachidi, uova eccetera?), e nell'ambito dello stesso alimento è rilevante sapere verso quale molecola o epitopo sia diretta la sensibilizzazione?

A queste incertezze si aggiunge l'assenza di un protocollo condiviso per singolo alimento o per tipologia di paziente.

A Baltimora è attualmente in corso un trial controllato, in doppio cieco, in cui i pazienti (età 6-21 anni) allergici al latte vaccino sono randomizzati in 3 bracci per tre diversi protocolli. Il trial si propone di valutare l'efficacia dell'ITS e anche di valutare la proporzione di pazienti in cui la tolleranza mantiene dopo sospensione del trattamento di 1 e di 6 settimane. I primi risultati sono attesi per l'Agosto 2010¹⁶. Peraltro anche la SIAIP ha avviato, a sua volta, uno studio policentrico sulla ITS per latte vaccino.

5.5.2 Conclusioni

L'ITS per alimenti può rappresentare un approccio alternativo alle allergie alimentari e i primi risultati sono promettenti e potrebbero essere risolutivi, soprattutto per i bambini con elevato rischio di anafilassi in caso di accidentale assunzione di minime quantità di alimento. Sono tuttavia necessari ulteriori studi, finalizzati alla comprensione dei meccanismi immunologici sottesi alla tolleranza indotta e allo studio della efficacia a medio-lungo termine.

Bibliografia

- Beyer K, Wahn U. *Oral immunotherapy for food allergy in children*. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2008;8:553-6.
- Spergel JM, Beausoleil JL, Pawlowski NA. *Resolution of childhood peanut allergy*. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2000;85 (6 Pt 1):473-6.
- Boyano-Martinez T, García-Ara C, Díaz-Pena JM, et al. *Prediction of tolerance on the basis of quantification of egg white-specific IgE antibodies in children with egg allergy*. *J Allergy Clin Immunol* 2002;110:304-9.
- Fiocchi A, Terracciano L, Bouygue GR, et al. *Incremental prognostic factors associated with cow's milk allergy outcomes in infant and child referrals: the Milan Cow's Milk Allergy Cohort study*. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2008;101:166-73.
- Skripak JM, Matsui EC, Mudd K, et al. *The natural history of IgE-mediated cow's milk allergy*. *J Allergy Clin Immunol* 2007;120:1172-7.
- Savage JH, Matsui EC, Skripak JM, et al. *The natural history of IgE-mediated egg allergy*. *J Allergy Clin Immunol* 2007;120:1413-7.
- Chatchatee P, Järvinen KM, Bardina L, et al. *Identification of IgE and IgG binding epitopes on b- and k-casein in cow's milk allergic patients*. *Clin Exp Allergy* 2001;31:1256-62.
- Nelson HS, Lahr J, Rule R, et al. *Treatment of anaphylactic sensitivity to peanuts by immunotherapy with injections of aqueous peanut extract*. *J Allergy Clin Immunol* 1997;99:744-51.
- Meglio P, Bartone E, Plantamura M, et al. *A protocol for oral desensitization in children with IgE-mediated cow's milk allergy*. *Allergy* 2004;59:980-7.



- ¹⁰ Meglio P, Giampietro PG, Gianni S, et al. *Oral desensitization in children with immunoglobulin E-mediated cow's milk allergy – follow-up at 4 yr and 8 months*. *Pediatr Allergy Immunol* 2008;19:412-9.
- ¹¹ Buchanan AD, Green TD, Jones SM, et al. *Egg oral immunotherapy in nonaphylactic children with egg allergy*. *J Allergy Clin Immunol* 2007;119:199-205.
- ¹² Staden U, Rolinck-Werninghaus C, Brewe F, et al. *Specific oral tolerance induction in food allergy in children: efficacy and clinical patterns of reaction*. *Allergy* 2007;62:1261-9.
- ¹³ 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.
- ¹⁴ Caminiti L, Passalacqua G, Barberi S, et al. *A new protocol for specific oral tolerance induction in children with IgE-mediated cow's milk allergy*. *Allergy Asthma Proc* 2009;30:443-8.
- ¹⁵ Niggemann B, Staden U, Rolinck-Werninghaus C, et al. *Specific oral tolerance induction in food allergy*. *Allergy* 2006;61:808-11.
- ¹⁶ http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00732654?term=immunotherapy+allergy*&rank=1.

5.6 Prevenzione di nuove sensibilizzazioni o dello sviluppo di asma

Dal momento in cui la ITS è stata riconosciuta in grado di modificare il decorso della malattia allergica, si è ipotizzato che potesse in qualche misura arrestare la marcia atopica, riducendo il numero di ulteriori sensibilizzazioni e il rischio – imminente per i soggetti rinitici – di sviluppare asma.

Lo sviluppo di asma in una casistica di bambini con rinite allergica in terapia con SLIT è stato oggetto dello studio pubblicato da Novembre et al.¹ Lo studio randomizzato è stato condotto in aperto, valutando il rischio di asma in un gruppo di bambini affetti da rinite allergica da graminacee: 8/45 nel gruppo trattato contro 18/44 dei controlli hanno sviluppato asma con un rischio relativo (RR) di sviluppare asma per i soggetti non sottoposti a SLIT pari a 3,8.

Analoghi favorevoli risultati sono stati evidenziati anche per la SCIT. Lo studio PAT (*Preventive Allergy Treatment*) ha arruolato 147 pazienti di età compresa tra 16 e 25 anni affetti da rinite allergica da pollini². La SCIT è stata condotta con estratti di betulla e/o graminacee per 3 anni; il follow-up a 10 anni dall'inizio della terapia ha rilevato un rischio significativamente minore di sviluppare asma nel gruppo trattato. In particolare i pazienti che hanno sviluppato asma nel gruppo trattato sono stati 16/64 contro 24/53 nel gruppo di controllo, con OR 2,5 (95% CI, da 1,1 a 5,9). L'effetto protettivo valutato dopo correzione per

1.6 Polisensibilizzazione

Se l'immunoterapia specifica è in grado di modificare la storia naturale della reazione allergica¹², andrebbe avviata precocemente e preferibilmente nel soggetto monosensibilizzato. Questa condizione è più frequente nell'età pediatrica, mentre è tipico dell'età adulta il fenomeno della "polisensibilizzazione" ovvero la sensibilizzazione a più allergeni inalanti e/o alimentari: circa l'80% degli adulti è polisensibilizzato³. Tuttavia più recenti indagini epidemiologiche in età pediatrica effettuate presso centri pneumo-allergologici dimostrano che il numero di bambini sensibilizzati a più allergeni è pari a circa il 20% della casistica afferente all'età di 3 anni, al 42% all'età di 7 anni e supera il 60% all'età di 11 anni⁴⁵. In un altro studio, condotto in bambini che avevano presentato *wheezing* nel corso del primo anno di vita e di cui il 24% era monosensibilizzato – nessuno a quell'età era sensibilizzato a più allergeni –, viene riportato che a tre anni il 53% dei soggetti aveva IgE specifiche – il 24% a più allergeni – e a sette anni il 64% con il 57% di polisensibilizzati⁵.

Peraltro, in un studio precedente, era stato segnalato che il numero dei bambini polisensibilizzati era superiore a quello dei rispettivi genitori e che lo sviluppo di allergopatia era più frequente nei figli di genitori con "polisensibilizzazione"⁶. Va comunque sottolineato

IRB e asma all'esordio in tutte le fasi del follow-up ovvero a 3,7 e 10 anni) era fortemente significativo ($p=0.0075$). Nel gruppo trattato con SCIT, l'OR per la condizione di non-asma (quindi la probabilità di non avere asma) era di 4,6 (95% CI, da 1,5 a 13,7).

Ugualmente promettenti sono i risultati ad ora ottenuti con la ITS – sia SCIT che SLIT – per quanto riguarda la comparsa di nuove sensibilizzazioni. Per la SLIT disponiamo di uno studio che ha valutato la comparsa di nuove sensibilizzazioni mediante *prick test* ed ha osservato una netta riduzione di nuove sensibilizzazioni nei soggetti trattati. Il limite della osservazione è metodologico: si tratta di uno studio randomizzato in aperto³.

In analogia, Inal et al. hanno osservato la efficacia della SCIT nella prevenzione di nuove sensibilizzazioni⁴. Sono stati valutati 147 bambini con rinite o asma monosensibilizzati agli acari della polvere: di questi, 45 sono stati trattati con SCIT a base di estratti adsorbiti e 40 di estratti acquosi, mentre 62 pazienti sono stati trattati solo con terapia farmacologica ed hanno costituito il gruppo di controllo. Il trattamento è durato 5 anni alla fine dei quali nel gruppo trattato con SCIT 64/85 pazienti non hanno sviluppato nuove sensibilizzazioni (75,3 %) contro 29/62 (46,7%) nel gruppo di controllo ($p=0.002$).

Gli studi sono scarsi, ma promettenti e si auspica che questi aspetti vengano approfonditi nelle prossime ricerche cliniche.

Se venisse confermata la efficacia della ITS nella prevenzione dell'asma o della comparsa di nuove sensibilizzazioni, potrebbe cambiare radicalmente l'approccio al bambino allergico e la ITS troverebbe applicazione e indicazione già nei primi anni di vita, quando ancora il numero di sensibilizzazioni è modesto e le manifestazioni respiratorie contenute.

Bibliografia

- ¹ Novembre E, Galli E, Landi F, et al. *Seasonal sublingual immunotherapy reduces the development of asthma in children with allergic rhinoconjunctivitis*. *J Allergy Clin Immunol* 2004;114:851-7.
- ² Jacobsen L, Niggemann B, Dreborg S, et al. *Specific immunotherapy has long-term preventive effect of seasonal and perennial asthma: 10 year follow-up on the PAT study*. *Allergy* 2007;62:943-8.
- ³ Marogna M, Spadolini I, Massolo A, et al. *Randomized controlled open study of SLIT for respiratory allergy in real life: clinical efficacy and more*. *Allergy* 2004;59:1205-10.
- ⁴ Inal A, Altintas DU, Yilmaz M, et al. *Prevention of new sensitizations by specific immunotherapy in children with rhinitis and/or asthma monosensitized to house dust mite*. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2007;17:85-91.

che nella gran parte dei casi, molte sensibilizzazioni sono di accompagnamento e non sembrano causare sintomi clinicamente rilevanti.

Dal momento che la possibilità di trovarci di fronte ad un bambino polisensibilizzato è tutt'altro che raro e che l'ITS viene prescritta per uno specifico allergene e non per uno specifico quadro clinico, risulta essenziale stabilire con esattezza la reale rilevanza clinica di ciascuna sensibilizzazione. Come ben sappiamo infatti, non è sufficiente essere sensibilizzato ad uno o più allergeni – come documentato dalla positività ai test cutanei o dalla presenza di IgE specifiche –, per sviluppare risposte clinicamente rilevanti agli allergeni ai quali si risulta sensibilizzati e si può correttamente parlare di "malattia allergica" solo quando è evidente che la sintomatologia clinica è correlabile all'esposizione agli allergeni a cui il soggetto risulta sensibilizzato. Bisogna quindi dimostrare un rapporto causa-effetto: all'esposizione all'allergene deve conseguire la comparsa di una risposta clinica. Per individuare l'allergene causale, oltre all'anamnesi mirata, si può ricorrere a test di provocazione specifici (nasale e/o congiuntivale) al fine di valutare la risposta clinica ad un'esposizione diretta e naturalmente "dosata" all'allergene sospetto e definire così la soglia e il grado di reattività. Il test di provocazione congiuntivale consiste nella instillazione nel sacco congiuntivale di una goccia di soluzione allergenica



in concentrazioni scalari. Il test è positivo se insorgono prurito, bruciore, lacrimazione e/o arrossamento congiuntivale ⁷.

Nella pratica quotidiana, l'ITS viene spesso prescritta anche nei soggetti polisensibilizzati che manifestano sintomi in conseguenza alla esposizione di uno o pochi allergeni, ma la prescrizione in questi casi è in realtà un'opzione terapeutica piuttosto controversa perché mancano ad oggi studi disegnati per valutare l'efficacia dell'ITS in queste peculiari condizioni.

Quando vengono individuati con test di provocazione più allergeni in grado di indurre una risposta clinicamente rilevante si possono seguire diverse opzioni: rinunciare alla ITS e procedere con la sola terapia farmacologica, somministrare un'immunoterapia "singola", ma contenente la miscela di allergeni in gioco, in percentuali diverse (a detrimento dell'efficacia) o somministrare due o più immunoterapie contemporaneamente o in successione. Con il test di provocazione congiuntivale e/o nasale si può stabilire anche la dose soglia di ogni singolo allergene e su questo si sceglie l'allergene da privilegiare.

Da un punto di vista pratico e in assenza di precise indicazioni EBM, si può iniziare a prescrivere la ITS con l'allergene più rilevante e clinicamente importante nel determinare gravità o durata della sintomatologia e successivamente avviare un trattamento per allergeni che causano sintomi meno gravi o per un tempo minore. In questa ottica è fondamentale il giudizio del singolo paziente, ovvero la "percezione" soggettiva del disturbo. Pertanto se il soggetto polisensibilizzato, ad esempio, lamenta una sintomatologia rinitica stagionale particolarmente fastidiosa e sintomi rinitici perenni scarsamente rilevanti, sarà preferibile iniziare un ciclo di immunoterapia pre-costagionale per polline; e, inversamente, un paziente sensibilizzato ad acari e pollini, che presenti prevalentemente sintomi perenni con occasionali e minimi sintomi stagionali, andrà vaccinato inizialmente per acari della polvere, indipendentemente dalla presenza di polisensibilizzazione. La importanza del criterio di percezione soggettiva del paziente nella valutazione di gravità della rinite è stata sancita da un lavoro pubblicato recentemente che ha valutato la correlazione tra la gravità della rinite secondo la classificazione ARIA ed una scala visuo-analogica (VAS) di "percezione" del disturbo ⁸. Vi si dimostra che l'entità del disturbo nasale, percepito dal paziente è in grado di esprimere la "gravità" della rinite allergica, classificata secondo ARIA, in quanto tanto più elevato era lo score VAS di gravità del disturbo nasale percepito dal paziente, tanto più "grave" risultava la rinite classificata secondo ARIA ⁸.

E proprio il Documento ARIA peraltro suggerisce che la prescrizione dell'ITS venga riservata alle forme di rinite persistente e alle forme intermittenti moderato/gravi, ritenute le più "importanti" dal punto di vista clinico, ma non fa alcun riferimento al numero di sensibilizzazioni ⁹.

Se il paziente polisensibilizzato presenta positività a più specie polliniche cross-reagenti tra loro, non ci sono particolari problemi: in genere è sufficiente vaccinare per l'allergene/i più rilevante.

A tal riguardo sono state pubblicate da Weber le indicazioni sul come impostare un'immunoterapia in questo tipo di pazienti, frutto di precedenti studi ben documentati ^{10,11}. Le considerazioni fondamentali dell'autore si basano sul fatto che piante della stessa famiglia presentano epitopi allergenici comuni e che anche famiglie botaniche distanti possono condividere alcuni antigeni (*profiline*, *lipid transfer proteins* ed altre proteine omologhe) che risultano quindi cross-reattivi tra loro. Pertanto è plausibile che vaccinare con un singolo estratto, contenente proteine cross reattive, procuri vantaggi clinici, che vanno oltre il trattamento per quello specifico allergene.

In merito tuttavia le esperienze pubblicate sono veramente scarse, per non dire nulle; un unico lavoro apparso di recente valuta l'effetto clinico e funzionale dell'immunoterapia sublinguale (SLIT) in pazienti polisensibilizzati ¹². Si tratta purtroppo di uno studio in aperto, per motivi etici inerenti la durata dello studio che ha previsto la valutazione finale dei pazienti dopo due anni di trattamento. Nel dettaglio, pazienti sensibilizzati sia alla betulla che alle graminacee sono stati

randomizzati in tre gruppi e trattati con 1. sola terapia farmacologica; 2. terapia farmacologica e SLIT per betulla (o alternativamente SLIT per graminacee) e 3. terapia farmacologica e SLIT per betulla e graminacee (*mixed*). Quest'ultimo gruppo è quello che ha ottenuto i migliori risultati sul piano clinico, sia come controllo dei sintomi che come risparmio di farmaci; tuttavia anche i pazienti trattati con SLIT rispettivamente per betulla o graminacee, hanno comunque ottenuto un beneficio clinico aggiuntivo, rispetto ai pazienti trattati con la sola terapia farmacologica, nei rispettivi periodi di esposizione pollinica. Nel gruppo trattato con terapia farmacologica e vaccinica "mixed" è stato osservato anche una riduzione della flogosi nasale e della risposta al test di provocazione bronchiale con metacolina ¹².

Con queste esperienze si è riaperta la concreta possibilità di trattare i pazienti con preparati miscelati, laddove l'importante esperienza precedente (con differenti preparazioni allergeniche, va sottolineato) pubblicata da Adkinson aveva dimostrato il totale fallimento della ITS nel trattamento di pazienti polisensibilizzati. In questo lavoro non era emerso alcun beneficio clinico, nessun risparmio di farmaci e nessuna variazione della risposta al test di provocazione bronchiale con metacolina a seguito dell'immunoterapia somministrata per via iniettiva (SCIT) con più aeroallergeni (fino a 7 estratti) in bambini con asma moderato-grave ¹³. Va aggiunto che si trattava di pazienti con asma cronico di particolare gravità e già in trattamento farmacologico per cui era parzialmente prevedibile un insuccesso. Tuttavia, anche in casi così "difficili", veniva registrata una modesta, statisticamente non significativa, remissione dell'asma nel 31% dei soggetti trattati con SCIT ¹³.

Un altro studio, condotto in campo pediatrico, ha valutato l'efficacia del trattamento con Omalizumab (anti-IgE), associato ad ITS per betulla e/o graminacee ¹⁴, con risultati diversi sul piano dell'efficacia a seconda dell'allergene. In un altro trial è stata invece valutata l'efficacia del trattamento con SCIT per cane e per gatto, singolarmente o in associazione. Tali allergeni non sono del tutto confrontabili, per la scarsa potenza dell'estratto per cane; si dimostrava efficace solo la SCIT per gatto. Si tratta comunque di dati sporadici, che si pongono obiettivi diversi e poco confrontabili e infine sono poco significativi per l'esiguità del campione considerato ¹⁵.

Le basi teoriche però che potrebbero supportare la indicazione alla ITS con miscele di allergeni non mancano e rendono l'argomento molto interessante sia dal punto di vista speculativo che dal punto di vista pratico-applicativo. Si potrebbe ipotizzare che trattare per un singolo allergene possa avere un effetto di "trascinamento" anche sulla risposta protettiva, con meccanismi di "immunodeviiazione" o di induzione di "tolleranza" verso altri allergeni a cui il soggetto è sensibilizzato, non necessariamente cross-reattivi tra loro.

È già stato ampiamente dimostrato che l'immunoterapia per via iniettiva è in grado di stimolare risposte "T regolatorie" ¹⁶, ovvero di induzione della tolleranza nei confronti dell'allergene causale. Sappiamo che le cellule T definite regolatorie (T reg) appartengono alla popolazione CD4+CD25+ e sono in grado, nel soggetto sano, di sopprimere la produzione di IL-5 ed IL-13, indotte dall'allergene durante la stagione pollinica. Nel paziente con rinite da pollini, la proliferazione di tali cellule risulta ridotta ¹⁷.

Questi dati suggeriscono che un difetto a carico di questa popolazione cellulare, può "permettere" l'instaurarsi di processi infiammatori in risposta all'esposizione allergenica. La produzione di citochine inibitorie (IL-10 e TGF- β): IL-10 riduce la produzione di IgE a favore di un aumento della produzione di IgG4 da parte di linfociti B e inibisce la attivazione dei linfociti Th2 allergene-specifici con diminuzione della produzione di citochine pro-flogogene rilasciate dai mastociti attivati. Analogamente il TGF- β diminuisce la sintesi di IgE e stimola lo switch anticorpale verso l'isotipo IgA. Entrambe le citochine, infine, agiscono direttamente o indirettamente sulle vie respiratorie limitando la secrezione di muco ed inibendo l'iperreattività bronchiale ¹⁸.



Come descritto nella sezione specifica la ITS sembra restaurare la situazione di normale tolleranza immunologica, deviando le risposte T-cellulari dalla polarizzazione Th2 a quella Th1 (cosiddetta "immunodeviazione" correlata ad un' aumentata produzione di IFN- γ e di IL-2) e restaurando le fisiologiche risposte T reg (con produzione di IL-10 e di TGF- β)¹⁹.

La SCIT sembra in grado di stimolare risposte T regolatorie, in grado di sopprimere specificatamente la risposta allergene-specifica, a seguito della produzione di IL-10^{17,19} e di TGF- β e proprio quest'ultima è stata vista aumentare dopo un anno di ITS, solo nei pazienti "responders"¹⁹.

Recentemente è stato dimostrato che anche la via sublinguale è in grado di indurre la produzione di citochine di origine T regolatoria, quali la IL-10²⁰, che addirittura è stata indicata come possibile marker predittivo precoce di risposta favorevole all'ITS^{21,22}.

Infine, ormai numerosi studi hanno confermato che anche la SLIT è in grado di aumentare la produzione di IFN- γ allergene-specifico^{23,24} e uno in particolare ha recentemente osservato che un ciclo di SLIT per pollini aveva indotto non solo un aumento significativo della produzione di IFN- γ allergene-specifico (normalmente deficitaria nel soggetto allergico)²⁵, ma anche della produzione di IFN- γ non allergene-specifico (in questo caso specifico per *dermatofagoides*). Potrebbe trattarsi di un fenomeno di carry-over ovvero di "trascinamento" della risposta immune (in questo caso protettiva e Th1 orientata) verso altri allergeni²⁶. Si tratta di ipotesi affascinanti, che aprirebbero strategie terapeutiche di tipo diverso, per cui vaccinando un paziente per uno specifico allergene, potremmo ottenere ipoteticamente, ma come dimostrato da questi dati appena pubblicati, un effetto di immunodeviazione (orientato in senso Th1) anche per altri allergeni a cui il paziente è allergico.

In questo senso anche la biologia molecolare ha ulteriormente confortato queste ipotesi:

Non dimentichiamo che è stato avviato uno studio di prevenzione primaria dell'allergia, in cui si vaccinano bambini ad alto rischio di allergopatia, con un mix di allergeni "base" a cui non risultano essere ancora sensibilizzati. L'individuazione di singoli epitopi allergenici, comuni a più allergeni – e a più famiglie botaniche –, i cosiddetti pan-allergeni, supporta l'ipotesi che il trattamento con un estratto polinico, contenente uno o più pan allergeni, possa orientare la risposta immunologica verso la tolleranza non ad uno, ma a più allergeni, aventi in comune lo stesso pan-allergene²⁷. Inoltre è probabile che, non appena potremo disporre di preparati di sintesi (vaccini "molecolari") mirati verso il singolo epitopo – o più epitopi – comune a più allergeni responsabili della sintomatologia allergica, potremo utilizzarli per il trattamento del paziente "polisensibile". Tipico esempio è l'allergia al polline di betulla: oltre il 95% dei pazienti con pollinosi da betulla è sensibilizzato all'allergene maggiore Bet v1, una *pathogenesis-related protein*. Proteine omologhe di Bet v1 sono presenti in un ampio spettro di alimenti vegetali (*Rosaceae*, *Apiaceae*, nocciola, noce e kiwi). Frequentemente questi pazienti presentano manifestazioni cliniche tipiche della Sindrome Orale Allergica (SOA). Inoltre un'elevata percentuale di pazienti "polisensibilizzati" a pollini possiedono IgE specifiche per la Profilina (Bet v2), proteina altamente conservata nel citoscheletro degli eucarioti e pertanto responsabile di fenomeni di cross-reattività tra inalanti ed, in varia misura, di manifestazioni di tipo allergico alimentare per vegetali di famiglie diverse. Tre studi hanno valutato l'efficacia dell'ITS nel ridurre l'allergia alimentare associata al polline di betulla. Nello studio più datato era stata osservata una modesta riduzione delle reazioni avverse da alimenti in un gruppo di bambini sottoposti a SCIT per betulla, con una scarsa significatività statistica²⁸, mentre nei 2 studi successivi, sempre sottoposti a SCIT, è stato segnalato un miglioramento significativo del quadro di allergia alimentare^{29,30}.

Altri studi hanno valutato l'efficacia della SCIT con pollini diversi dalla betulla in pazienti sensibilizzati alla profilina e con SOA da alimenti

non betulla correlati e hanno segnalato remissione dei sintomi legati all'allergia alimentare, oltre ovviamente al miglioramento dei sintomi respiratori^{31,32}.

Tutti questi dati, incoraggianti ma frammentari e lacunosi, suggeriscono la necessità di disegnare studi rigorosi che valutino l'efficacia della ITS variamente combinata (preparati miscelati o singoli, variamente associati) nei pazienti polisensibilizzati in modo da avere indicazioni EBM per una terapia che ha già ampia applicazione nella pratica. In ogni caso, le nuove tecniche di bio-tecnologia molecolare aprono la possibilità di avere in futuro a disposizione ITS mirate verso i singoli epitopi, comuni a più allergeni inalanti ed alimentari e di risolvere così in gran misura il problema dei pazienti polisensibilizzati.

Bibliografia

- 1 Romagnani S. *Regulatory T cells: which role in the pathogenesis and treatment of allergic disorders?* Allergy 2006;61:3-14.
- 2 Bousquet J, Lockey R, Malling HJ, et al. *Allergen immunotherapy: therapeutic vaccines for allergic diseases*. World Health Organization. American academy of Allergy, Asthma and Immunology. Ann Allergy Asthma Immunol 1998;81(5 Pt 1):401-5.
- 3 Ciprandi G, Cirillo I, Vizzaccaro A, et al. *Seasonal and perennial allergic rhinitis: is this classification adherent to real life?* Allergy 2005;60:882-7.
- 4 Fasce L, Tosca MA, Olcese R, et al. *Natural history The natural history of allergy: the development of new sensitizations in asthmatic children*. Immunol Lett 2004;93:45-50.
- 5 Fasce L, Tosca MA, Baroffio M, et al. *Atopy in wheezing infants always starts with monosensitization*. Allergy Asthma Proc 2007;28:449-53.
- 6 Silvestri M, Oddera S, Crimi P, et al. *Frequency and specific sensitization to inhaled allergens within nuclear families of children with asthma and/or rhinitis*. Ann Allergy Asthma Immunol 1997;79:512-6.
- 7 Ciprandi G, Buscaglia S, Pesce G, et al. *Allergic subjects express intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1 or CD54) on epithelial cells of conjunctiva after allergen challenge*. JACI 1993;91:783-92.
- 8 Bousquet PJ, Combescurie C, Neukirch F, et al. *Visual analog scales can assess the severity of rhinitis graded according to ARIA guidelines*. Allergy 2007;62:367-72.
- 9 Bousquet J, Khaltaev N, Cruz AA, et al.; World Health Organization; GA(2)LEN; AllerGen. *Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) 2008 update (in collaboration with the World Health Organization, GA(2)LEN and AllerGen)*. Allergy 2008;63 (Suppl. 86):8-160.
- 10 Weber RW. *Guidelines for using pollen cross-reactivity in formulating allergen immunotherapy*. J Allergy Clin Immunol 2008;122:219-21.
- 11 Weber RW. *Cross-reactivity of pollen allergens: impact on allergen immunotherapy*. Ann Allergy Asthma Immunol 2007;99:203-11; quiz 212-3, 231.
- 12 Marogna M, Spadolini I, Massolo A, et al. *Effects of sublingual immunotherapy for multiple or single allergens in polysensitized patients*. Ann Allergy Asthma Immunol 2007;98:274-80.
- 13 Adkinson NF Jr, Eggleston PA, Eney D, et al. *A controlled trial of immunotherapy for asthma in allergic children*. N Engl J Med 1997;336:324-31.
- 14 Kuehr J, Brauburger J, Zielen S, et al. *Efficacy of combination treatment with anti-IgE plus specific immunotherapy in polysensitized children and adolescents with seasonal allergic rhinitis*. JACI 2002;109:274-80.
- 15 Haugaard L, Dahl R. *Immunotherapy in patients allergic to cat and dog dander. I. Clinical results*. Allergy 1992;47:249-54.
- 16 James LK, Durham SR. *Update on mechanism of allergen injection immunotherapy*. Clin Exp Allergy 2008;38:1074-88.
- 17 Ling EM, Smith T, Nguyen XD, et al. *Relation of CD4CD25+ regulatory T cells-suppression of allergen-driven T cells activation to atopic status and expression of allergic disease*. Lancet 2004;363:608-15.
- 18 Ciprandi G, Marseglia GL, Tosca MA. *Allergen-specific immunotherapy: an update on immunological mechanisms of action*. Monaldi Arch Chest Dis 2006;65:34-7.
- 19 Jutel M, Akdis M, Budak F et al. *IL-10 and TGF- β cooperate in the regulatory T cell response to mucosal allergen in normal immunity and specific immunotherapy*. Ur J Immunol 2003;33:1205-14.
- 20 Ciprandi G, Fenoglio D, Cirillo I, et al. *Induction of interleukin 10 by sublingual immunotherapy for house dust mites: a preliminary report*. Ann Allergy Asthma Immunol 2005;95:38-44.
- 21 Ciprandi G, Fenoglio D, Cirillo I, et al. *Sublingual immunotherapy and regulatory T cells*. Allergy 2006;61:511-3.
- 22 Ciprandi G, Fenoglio D, Cirillo I, et al. *Sublingual immunotherapy: an update on immunologic and functional effects*. Allergy Asthma Proc 2007;28:40-3.
- 23 Arkan C, Bahceciler NN, Deniz G, et al. *Bacillus Calmette-guerin-induced interleukin-12 did not additionally improve clinical and immunological pa-*



rameters in asthmatic children treated with sublingual immunotherapy. *Clin Exp Allergy* 2004;34:398-45.

- ²⁴ Cosmi L, Santarasci V, Angeli L, et al. *Sublingual immunotherapy with Dermatophagoides monomeric allergoid down-regulates allergen specific immunoglobulin E and increase both interferon- γ and interleukin-10 production.* *Clin Exp Allergy* 2006;36:261-72.
- ²⁵ Fenoglio D, Ferrera A, Ferrera F, et al. *Patients with allergic rhinitis show an allergen-specific interferon-gamma defect.* *Eur J Inflamm* (in press)
- ²⁶ Ciprandi G, Sormani MP, Filaci G, Fenoglio D. *Carry-over effect on IFN-gamma production induced by allergen-specific immunotherapy.* *Int Immunopharmacol* 2008;8:1622-5.
- ²⁷ Ferreira F, Harranek T, Gruber P, et al. *Allergenic cross-reactivity: from gene to the clinic.* *Allergy* 2004; 59:243-67.

- ²⁸ Moller C. *Effect of pollen immunotherapy on food hypersensitivity in children with birch pollinosis.* *Ann Allergy* 1989;62:343-5.
- ²⁹ Hermann D, Henzgen M, Frank E. *Effect of hyposensitization for tree pollinosis on associated apple allergy.* *J Invest Allergol Clin Immunol* 1995;5:259-67.
- ³⁰ Asero R. *Effect of birch-pollen specific immunotherapy on apple allergy in birch pollen-hypersensitive patients.* *Clin Exp Allergy* 2003;58:435-8.
- ³¹ Kelso JM, Jones RT. *Oral allergy syndrome successfully treated with pollen immunotherapy.* *Ann Allergy Asthma Immunol* 1995;74:391-6.
- ³² Asero R. *Fennel, cucumber and melon allergy successfully treated with pollen specific injection immunotherapy.* *Ann Allergy Asthma Immunol* 2000;84:460-2.

1.7 Effetti collaterali

Gli effetti avversi dell'immunoterapia vengono classificati a seconda della gravità con misure diverse, ma coincidenti nella sostanza. L'EAACI (*European Academy of Allergy and Clinical Immunology*) raccomanda di definire la gravità per gradi: grado 1 per reazioni aspecifiche, grado 2 per reazioni di modesta gravità, grado 3 per reazioni sistemiche o gravi che non mettono in pericolo la vita del paziente, grado 4 per lo shock anafilattico ¹. Nella pratica clinica, in accordo ai dettami della GCP (*Good Clinical Practice*) gli episodi avversi si considerano gravi, moderati o lievi ²; si considerano gravi gli episodi che potenzialmente mettono a rischio la vita del soggetto e portano a ospedalizzazione: se ne parla quando compaiono sintomi sistemici o generalizzati, come l'ipotensione, lo shock anafilattico e l'orticaria generalizzata o gravi come l'insufficienza respiratoria da asma grave o da edema laringeo (corrispondenti al grado 4 o grado 3). Vengono considerati moderati (corrispondenti al grado 2) gli effetti collaterali che richiedono un intervento terapeutico o una modifica nel trattamento, senza necessità di ospedalizzazione o di osservazione in pronto soccorso; si tratta di sintomi gastrointestinali (dolore addominale, sintomi dispeptici), sintomi cutanei (orticaria localizzata, prurito cutaneo) e respiratori (asma) o si intende in generale il peggioramento dei sintomi allergici per cui il paziente è trattato. Sono considerati lievi (grado 1), i sintomi localizzati che si risolvono spontaneamente e in breve tempo senza alcun intervento. Tipici della SLIT sono i sintomi orali (principalmente prurito e senso di bruciore della mucosa orale e/o edema delle labbra che si verificano all'incirca nel 75% dei casi) e della SCIT, eritema e gonfiore nel sito di iniezione.

Molti degli studi sulla efficacia della ITS hanno valutato anche frequenza e eventuali fattori di rischio per lo sviluppo di eventi avversi in corso di SCIT: i risultati sono disomogenei perché si riferiscono all'impiego di preparati diversi nella purezza, nella preparazione e soprattutto nella composizione. A seconda della natura dell'allergene in causa, infatti, può variare molto la reattività individuale. Nella desensibilizzazione al veleno di imenotteri, la frequenza di eventi avversi viene riportata intorno allo 0,8% delle iniezioni per le reazioni locali e allo 0,27% per le reazioni sistemiche e coinvolge il 5% dei pazienti ³; per gli aeroallergeni la frequenza è minore, pur riguardando la medesima percentuale di pazienti vaccinati (5%) e viene riportata essere pari a 0,093% delle iniezioni. Il rischio di eventi avversi sarebbe maggiore in caso di asma ($p < 0,01$) e nella fase di induzione ($p < 0,05$) ⁴. In un altro studio viene riferita una frequenza superiore per le graminacee (3,3% delle iniezioni), rispetto alla betulla che darebbe una frequenza di eventi avversi dello 0,9 delle iniezioni coinvolgendo il 3% dei pazienti ⁵. Molto di recente uno studio multicentrico di 11 centri allergologici italiani per un totale di 1738 pazienti sottoposti a oltre 60.700 iniezioni ha riscontrato una frequenza media di eventi avversi di 1,5 per 1000 iniezioni, che riguardava 4,1% dei pazienti con asma e 1,1 dei pazienti con altra patologia confermando che l'asma è un importante fattore di rischio. Nessun caso fatale viene comunque riferito ⁶.

Una altrettanto recente segnalazione è di un gruppo canadese, che segnala una frequenza ancora minore di eventi avversi con gli ultimi

preparati disponibili: 2 eventi fatali su 4,7 milioni di iniezioni praticate, 3,5 eventi di grado moderato su 100.000 iniezioni, 7,6/10000 di grado modesto ⁷. Anche con i più recenti preparati dunque, la SCIT può causare eventi avversi anche fatali: per questi motivi deve essere somministrata in ambiente protetto, con personale in grado non solo di riconoscere ma anche di documentare e trattare nel modo più opportuno le reazioni.

Resta qualche preoccupazione anche la cinetica degli eventi avversi, che solitamente si considerano insorgere entro 30 minuti dalla somministrazione: Rank et al. segnalano che quasi il 50% degli eventi registrati tra il 2004 e il 2006 per oltre 10.000 iniezioni si è verificato oltre i 30 minuti, comunque entro i 190 minuti dalla iniezione ⁸.

Questa osservazione, insieme alla segnalazione di Stephen et al. è inquietante. L'autore riferisce una casistica personale di soggetti che a seguito della SCIT ha presentato reazioni bifasiche: alla risoluzione dell'evento avverso occorso immediatamente dopo la iniezione, è succeduta la ricomparsa dei sintomi a distanza di 6-8 ore ⁹. Le reazioni, di lieve entità e autolimitanti, si sono verificate tuttavia in pazienti a rischio, anche se non è stato identificato un sintomo specifico predittivo della reazione ritardata. Queste segnalazioni suggeriscono di essere estremamente prudenti nella conduzione della SCIT e di considerare la opportunità di allungare i tempi di osservazione dopo la iniezione o di dare informazioni dettagliate e possibilmente scritte sul comportamento da tenere e i farmaci da assumere in caso di reazione ritardata.

Non stupisce quindi che, a fronte di queste esperienze, si siano cercate altre vie di somministrazione più sicure e si implementasse quindi la SLIT, che si è imposta come alternativa, in quanto scevra di reazioni avverse maggiori o sistemiche gravi, tanto che le stesse Linee Guida ARIA consigliano di utilizzare la SLIT nei casi in cui la SCIT abbia causato effetti collaterali sistemici ¹⁰.

Proprio su questo aspetto una piccola nota di cautela viene avanzata in una segnalazione su *Allergy-net* relativa a due pazienti, precedentemente in SCIT, che hanno presentato eventi avversi alla immunoterapia specifica per via sublinguale ¹¹. Il primo caso si riferisce a un paziente di 13 anni sottoposto a SCIT per betulla e graminacee che aveva dovuto interrompere la somministrazione di estratto di graminacee già in fase di induzione per la comparsa di reazioni locali e orticaria diffusa. Ha proseguito solo la SCIT per betulla per un anno, decidendo infine di riprendere anche la terapia per graminacee, questa volta per SLIT. Quindici minuti dopo la prima dose, sono comparsi irritazione orale, tumefazione della lingua, angioedema peripalpebrale e orticaria generalizzata. L'altro caso si riferisce a un giovane di 27 anni con rinite allergica stagionale, precedentemente in terapia con SCIT per graminacee e betulla. Anche in questo caso la terapia per graminacee veniva interrotta in fase di induzione per comparsa di asma e ripresa per via sublinguale: alla prima dose, il paziente ha manifestato immediatamente asma, prurito generalizzato, astenia e dolori addominali ingravescenti con comparsa di ipotensione e dispnea grave, risoltasi solo con adrenalina. Si trattava comunque di schemi di SLIT *ultrarush*. Altri due bambini precedentemente con gravi reazioni sistemiche in



corso di SCIT sono stati segnalati successivamente da Cochard ed Eigenmann per peggioramento dei sintomi (rispettivamente di asma in uno e di rinite nell'altro)¹².

Pur trattandosi di segnalazioni sporadiche, in casi analoghi è prudente iniziare la terapia desensibilizzante per via sublinguale con molta cautela e in ambiente protetto, almeno per le prime dosi, soprattutto se si applicano schemi accelerati (rush e ultrarush).

Con l'eccezione di queste veramente sporadiche segnalazioni, tutti gli studi di efficacia della SLIT hanno dimostrato che è ottimamente tollerata e gli effetti collaterali sono lievi, di breve durata e molto frequentemente locali.

Gidaro et al. nel 2005 hanno pubblicato la prima revisione sistematica sulla sicurezza della SLIT, focalizzando l'attenzione sulla possibile correlazione tra dose allergenica e frequenza di effetti indesiderati¹³. La considerazione conclusiva è che, indipendentemente dalla dose di farmaco utilizzata, non si sono registrati eventi avversi gravi, ma solamente reazioni locali lievi come il prurito orale, di gran lunga il più frequente (77% casi) soprattutto nei pazienti che avevano assunto basse dosi di vaccino. Gli AA spiegano l'apparente paradosso – maggiore frequenza di reazioni locali in pazienti trattati con basse dosi di vaccino – ipotizzando che l'interazione di poche molecole con la mucosa orale – e con le IgE specifiche – mimi la reale esposizione di un soggetto allergico senza riuscire a sviluppare la condizione di tolleranza. Globalmente la frequenza di eventi avversi era del 17%. Una più recente revisione della letteratura conferma sostanzialmente questi dati: circa il 21% dei pazienti ha presentato effetti avversi, vs. l'11,7% dei pazienti trattati con placebo². Il valore è approssimativo, perché è difficile una valutazione comparata, essendo molto disomogenei i fattori correlati: dal numero di dosi somministrate, alla durata del trattamento, dal tipo di vaccino all'allergene in gioco. In effetti le uniche due segnalazioni di effetti collaterali gravi riguardano rispettivamente una terapia con miscela non standardizzata di allergeni e una *rush therapy* con lattice.

I più recenti studi DBPC hanno tenuto in grande considerazione gli aspetti di sicurezza della SLIT. Malling et al. hanno valutato 628 pazienti con rinocongiuntivite da allergia alle graminacee, trattati con compresse sublinguali dosate a 100 IR (index of reactivity), 300 IR o 500 IR, oppure con placebo¹⁴. Gli effetti avversi erano locali e di modesta entità – prurito o irritazione in gola – con frequenza ugualmente distribuita nei tre gruppi: solo la durata delle reazioni sembrava correlata alla dose, essendo minima (5 gg) nel gruppo trattato con 300 IR. La presenza o meno di altre sensibilizzazioni era del tutto ininfluenza su frequenza e gravità degli eventi avversi¹⁵.

I due importanti studi pediatrici con compresse sublinguali hanno sostanzialmente confermato i dati di sicurezza della SLIT: *Bufe* riporta nessun evento avverso fatale, reazioni gravi nel 31% vs. 24% del placebo, moderate nel 62% vs. 69% del placebo, lieve 7% vs. 7% del placebo: non vi sono quindi differenze significative e gran parte degli eventi non sono direttamente collegabili alla terapia¹⁶. Whan et al. segnalano 89% dei pazienti che ha dovuto far ricorso a farmaci per sospetta reazione avversa vs. 82% del gruppo placebo. Anche in questo lavoro la relazione tra terapia e evento avverso è molto labile e non significativa, tra pazienti attivi e placebo¹⁷.

Infine, anche lo schema posologico sembra non influenzare la frequenza di reazioni avverse, in quanto anche gli schemi *rush* e *ultra-rush* ad alto dosaggio della SLIT in bambini con asma non

provocano effetti avversi gravi né riducono la aderenza terapeutica¹⁸.

Un rapido e doveroso accenno alla immunoterapia orale (OIT), una promettente opzione terapeutica ampiamente sperimentale. Viene applicata ormai estensivamente nella allergia alle proteine del latte vaccino e alle arachidi con discreti risultati, ma anche con una considerevole frequenza di effetti collaterali anche importanti, soprattutto nelle fasi di incremento della dose. Ad esempio, per la allergia alla arachide, *Hofmann* et al. riportano che il 93% dei pazienti ha manifestato sintomi: 79% sintomi respiratori delle alte vie aeree, 68% sintomi addominali, 61% cutanei; del tutto analoghe le frequenze riportate per la desensibilizzazione alle PLV.

I dati sono comunque troppo preliminari per una valutazione definitiva.

Bibliografia

- 1 *Allergen immunotherapy: a practice parameter. American Academy of Allergy, Asthma and Immunology. American College of Allergy, Asthma and Immunology.* Ann Allergy Asthma Immunol, 2003;90(Suppl. 1):S1-S540.
- 2 Cox LS, Larenas Linnemann D, Nolte H, et al. *Sublingual immunotherapy: a comprehensive review.* J Allergy Clin Immunol 2006;117:1021-35.
- 3 Gastaminza G, Algorta J, Audicana M, et al. *Systemic reactions to immunotherapy: influence of composition and manufacturer.* Clin Exp Allergy 2003;33:470-4.
- 4 Nettis E, Giordano D, Ferrannini A, et al. *Systemic reactions to allergen immunotherapy: a review of the literature.* Immunopharmacol Immunotoxicol 2003;25:1-11.
- 5 Winther L, Malling HJ, Mosbech H. *Allergen-specific immunotherapy in birch and grass-pollen-allergic rhinitis, II: side-effects.* Allergy 2000;55:827-35.
- 6 Bernstein DI, Murphy K, Liss GM. *Systemic Reactions (SR) and anaphylaxis associated with subcutaneous allergen immunotherapy (AIT): a national annual surveillance study.* J Allergy Clin Immunol 2009;123:727.
- 7 Schiappoli M, Ridolo E, Senna G, et al. *A prospective Italian survey on the safety of subcutaneous immunotherapy for respiratory allergy.* Clin Exp Allergy 2009;39:1569-74.
- 8 Rank MA, Oslie CL, Krogman JL, et al. *Nearly Half of Systemic Reactions (SRs) to Allergen Immunotherapy (AIT) Occurred More Than 30 Minutes After the Injection.* J Allergy Clin Immunol 2008;121:S142.
- 9 Scranton SE, Gonzalez EG, Waibel KH. *Incidence and characteristics of biphasic reactions after allergen immunotherapy.* J Allergy Clin Immunol 2009;123:493-8.
- 10 *Allergic rhinitis and its impact on asthma (ARIA).* Allergy 2008;63(suppl 86).
- 11 de Groot H, Bijl A. *Anaphylactic reaction after the first dose of sublingual immunotherapy with grass pollen tablet.* Allergy 2009;64:963-4.
- 12 Cochard MM, Eigenmann PA. *Sublingual immunotherapy is not always a safe alternative to subcutaneous immunotherapy.* J Allergy Clin Immunol 2009;124:378-9.
- 13 Gidaro GB, Marcucci F, Sensi L, et al. *The safety of sublingual-swallow immunotherapy: an analysis of published studies.* Clin Exp Allergy 2005;35:565-71.
- 14 Malling HJ, Montagut A, Melac M, et al. *Efficacy and safety of 5-grass pollen sublingual immunotherapy tablets in patients with different clinical profiles of allergic rhinoconjunctivitis.* Clin Exp Allergy 2009;39:387-93.
- 15 Agostinis F, Foglia C, Landi M, et al. *The safety of sublingual immunotherapy with one or multiple pollen allergens in children.* Allergy 2008;63:1637-9.
- 16 Bufo A, Eberle P, Franke-Beckmann E, et al. *Safety and efficacy in children of an SQ-standardized grass allergen tablet for sublingual immunotherapy J Allergy Clin Immunol 2009;123:167-73.*
- 17 Wahn U, Tabar A, Kuna P, et al. *Efficacy and safety of 5-grass-pollen sublingual immunotherapy tablets in pediatric allergic rhinoconjunctivitis J Allergy Clin Immunol 2009;123:160-6.*
- 18 Stelmach I, Kaczmarek-Wozniak J, Majak P, et al. *Efficacy and safety of high-doses sublingual immunotherapy in ultra-rush scheme in children allergic to grass pollen.* Clin Exp Allergy 2009;39:401-8.

I.8 Analisi costi benefici

Il forte incremento dei costi dell'assistenza sanitaria, la scarsità delle risorse disponibili e l'esigenza di razionalizzare la spesa sono alcuni dei fattori alla base del crescente interesse nei paesi industrializzati per i temi di economia sanitaria e della necessità di applicare, anche in questo settore, le tecniche di valutazione tipiche dell'analisi economica ¹. Il calcolo dei costi delle malattie (COI - *Cost of Illness*) infatti consente non solo di valutare le ricadute economiche delle stesse sull'intero sistema sanitario e di definire una più efficiente allocazione delle risorse senza che venga meno l'esigenza fondamentale di assicurare ad ogni cittadino un adeguato livello di salute, ma permette altresì di aiutare il medico a prendere coscienza degli effetti economici di ogni sua decisione nell'ambito delle scelte relative alle diverse opzioni diagnostiche e terapeutiche utilizzate per gestire la malattia. Il medico è uno dei principali attori nei processi di spesa sanitaria e farmaceutica ed è pertanto indispensabile che sia coinvolto nelle analisi di farmaco economia (Tab. I), o che almeno ne acquisisca gli elementi fondamentali, per poter operare le scelte relative alla cura dei propri pazienti non soltanto in funzione dell'efficacia del trattamento ma anche in considerazione del miglior rapporto costo-beneficio ²⁻⁴.

Questo può determinare un miglioramento delle capacità prescrittive e, di conseguenza, una riqualificazione della spesa farmaceutica nel contesto più ampio della spesa sanitaria globale. In tal senso quindi una particolare attenzione dovrebbe essere prestata nella gestione terapeutica delle malattie, soprattutto di quelle ad elevato impatto sociale come ad esempio l'asma e la rinite allergica. La spesa per queste malattie, come dimostrano studi recenti, è difatti molto elevata specie per quanto riguarda i *costi diretti* (farmaci, visite mediche, test diagnostici, ricorso a Pronto Soccorso (PS), ricovero (ordinario o day hospital) stimati negli USA tra i 2 ed i 5 miliardi di dollari ⁵⁻⁶. Se a questi costi si aggiungono quelli *indiretti* (assenza da scuola/lavoro, ridotto rendimento a scuola/lavoro) queste cifre possono addirittura raddoppiare, senza considerare poi i *costi intangibili* legati alla riduzione della qualità della vita ⁷⁻¹⁰. È pertanto evidente che ogni strategia preventiva finalizzata a ridurre la severità delle allergopatie respiratorie ha come effetto quello di diminuire la spesa per le cure. L'ITS è l'unico trattamento che può modificare la storia naturale delle malattie respiratorie allergiche ed è stata associata ad un miglioramento dei sintomi in pazienti con rinite allergica e asma, ad una riduzione statisticamente significativa del rischio di comparsa di asma in bambini con rinite allergica, alla riduzione della comparsa di nuove sensibilizzazioni o ad entrambe. I suoi effetti benefici persistono da 3 a 12 anni dopo la sospensione del trattamento. L'ITS limitando nel lungo periodo i sintomi delle allergopatie respiratorie ed il consumo dei farmaci è pertanto in grado di ridurre i costi ¹¹⁻²⁴. Recenti studi hanno affrontato questa problematica applicando all'ITS i diversi tipi di analisi farmaco economica, in particolare quella costo efficacia. La metodologia dell'analisi costo-efficacia è riconosciuta a livello internazionale come uno strumento utilizzabile per valutare il costo di un intervento sanitario in rapporto alla sua efficacia. Il disegno dell'analisi costo-efficacia è di tipo incrementale e consiste nel valutare il costo aggiuntivo (costo incrementale) e l'efficacia aggiuntiva (efficacia incrementale) che un intervento nuovo apporta in confronto con il precedente intervento riconosciuto come standard. L'analisi costo efficacia può essere definita come il rapporto incrementale costo beneficio (ICER - *Incremental Cost/Effectiveness Ratio*) tra l'intervento terapeutico innovativo A e quello di riferimento B (detto anche comparator) secondo la formula:

$$ICER = \frac{\text{Costo di A} - \text{Costo di B}}{\text{Efficacia di A} - \text{Efficacia di B}}$$

Ai fini della stima dell'efficacia, gli end-points che possono essere utilizzati nell'analisi costo-efficacia sono diversi come ad esempio la qualità della vita, misurata come "utilità" e/o QALYs (*quality-adjusted life years*), nel caso ad esempio in cui l'intervento innovativo migliori la qualità della vita rispetto all'intervento di riferimento o un end-point patologia specifico. Naturalmente sono gli studi clinici che definiscono quale sia l'intervento innovativo A e quale l'intervento di riferimento B ed identificano gli end-points da utilizzare per quantificare il beneficio clinico ²⁵⁻²⁶.

8.1 Analisi di mercato

Dopo un periodo di sostanziale stasi negli anni 2002-2003-2004, il mercato globale dell'ITS in Italia ha evidenziato nel periodo 2005-2007 un incremento della spesa. In particolare l'aumento è stato 8,8% nell'anno 2005, 8,5% nel 2006, più modesto, 4,8%, nel 2007. L'analisi delle singole voci di spesa evidenzia tuttavia che il vero incremento della spesa ha riguardato esclusivamente la SLIT (+13,6% nel 2005, 12,6% nel 2006, 7,6% nel 2007) mentre per la SCIT il calo è stato progressivo (-4,1% nel 2005, -5,1% nel 2006, -5,9% nel 2007) così come per gli allergoidi (-4,2% nel 2005, 4,3% nel 2006, 4,4% nel 2007). Se nel periodo considerato la crescita del mercato dell'ITS in termini di valori è comunque apprezzabile, altrettanto non si può dire per i volumi (quantità) la cui crescita appare trascurabile (Fig. 1).

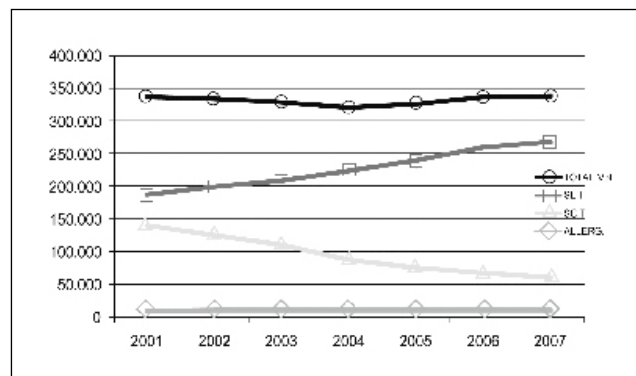


Fig. 1. Immunoterapia specifica andamento del mercato 2001-2007 - Volumi (quantità). (Dati Assobiomedica 2007).

Anche in questo caso la crescita è sostenuta quasi esclusivamente dalla SLIT (2005 +7,6%, 2006 +7,9%, 2007 +3,4%) ed in misura minore dagli allergoidi (2005 +1,5%, 2006 +1,5%, 2007 +1,9%), mentre per la SCIT i dati sono complessivamente negativi (2005 -13%, 2006 -11%, 2007 -10%), ad eccezione che per la ITS per veleno di imenotteri che rappresenta circa il 6-7% del mercato globale di tutta l'ITS ed è stabile (Fig. 2).

Nel 2006 sono state vendute 21.336 terapie per un totale di 2.602.500 mil/euro. Nei primi sei mesi del 2007 invece i dati relativi ai volumi sono 11.850 per un controvalore di 1.473.992 mil/euro.

La quota di fatturato dell'ITS resta comunque non molto elevata specie se confrontata con i dati di spesa dei farmaci dell'apparato respiratorio (Tab. II). In Italia, nell'anno 2007, il mercato dei farmaci per le malattie dell'apparato respiratorio è stato fra i pochissimi a registrare un incremento, anche se modesto, sia della spesa (+0,5%) sia delle

Tab. I.

Principali tecniche dell'analisi farmaco economica.

Analisi di minimizzazione dei costi (CMA - <i>Cost Minimization Analysis</i>)
Analisi costo/efficacia (CEA - <i>Cost Effectiveness Analysis</i>)
Analisi costo/beneficio (CBA - <i>Cost Benefit Analysis</i>)
Analisi costo/utilità (CUA - <i>Cost Utility Analysis</i>)

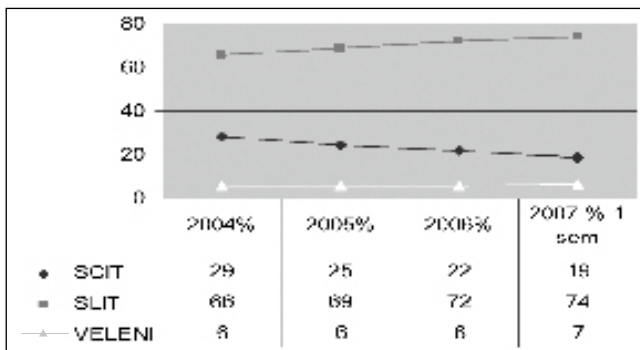


Fig. 2. Quote percentuali di mercato SCIT, SLIT, veleno imenotteri.

quantità prescritte (+0,7%), con uno spostamento della prescrizione verso farmaci più costosi (effetto mix +5,4%).

L'aumento di prescrizione si osserva in particolare per le associazioni tra beta2-adrenergici e steroidi inalatori (+3,5%), gli antistaminici (+4,2%) e per gli antagonisti dei recettori dei leucotrieni (+7,5%). Da sottolineare che il maggior incremento di spesa si ha per i broncodilatatori anticolinergici(+13,6%) con un forte effetto mix (+22%) legato principalmente al maggior utilizzo del tiotropio (+33,8% delle DDD). In questo contesto la quota dell'ITS si colloca poco al di sotto di quella degli antagonisti recettoriali dei leucotrieni.

La valutazione dei dati complessivi del mercato nazionale dell'ITS mette in evidenza dunque che sebbene le malattie allergiche siano in aumento, i volumi di vendita sono stazionari.

Le cause sono certamente complesse, ma incide in misura rilevante certamente il costo elevato della ITS che è interamente a carico del

paziente in quasi tutte le regioni italiane (Tab. III), al contrario dei farmaci che invece sono per larga parte a carico del SSN.

Inoltre vi è scarsa informazione sulla importanza di curare le malattie allergiche, spesso sottovalutate, o vengono amplificate dai media notizie relative a cure alternative non supportate da evidenze scientifiche, alimentando la disinformazione e la confusione.

Anche i medici non specialisti possono talvolta giocare un ruolo negativo sulla diffusione dell'ITS poiché non sempre hanno conoscenze adeguate ed aggiornate o non considerano l'ITS alla stessa stregua dei farmaci, mentre attualmente almeno due preparati sono distribuiti come farmaci e hanno superato la approvazione dell'AIFA. In effetti il dato che emerge da questa analisi è l'aumento della spesa totale nonostante non si evidenzino una corrispondente crescita dei volumi delle vendite, da attribuire sostanzialmente ad un aumento dei prezzi decisi dalle aziende e, almeno in parte, legate al recupero dell'inflazione.

8.2 Farmaco economia

Gli studi di farmaco economia dell'ITS non sono numerosi, sono in gran parte analisi costo efficacia e riguardano prevalentemente casistiche di pazienti adulti. Di questi alcuni si riferiscono all'ITS per via sottocutanea e solo i più recenti riguardano la SLIT.

Canonica et al.²⁷ hanno condotto in quattro paesi europei (Spagna, Francia, Italia e Austria) l'analisi farmacoeconomica costo-efficacia del primo preparato riconosciuto come farmaco (Grazax) nella SLIT in pazienti adulti con rinocongiuntivite allergica. End-point primario era la qualità della vita. Nelle analisi farmaco economiche, la qualità della vita è misurata secondo un approccio valutativo dello stato di salute del paziente mediante le così dette "misure di utilità/preferenza HRQoL (Health Related Quality of Life)". L'utilità è un indicatore che esprime la "percezione soggettiva" della propria qualità della vita, ponendola

Tab. II. Effetto consumi, prezzi e "mix" sulla variazione della spesa farmaceutica territoriale di classe A-SSN: rapporto OSMED 2007.

Sottogruppi	Spesa lorda 2007	Spesa Differenza % 2006/7	DDD Differenza % 2006/7	Prezzi Differenza % 2006/7	Mix Differenza % 2006/7	Costo medio DDD Differenza % 2006/7
-0	741	0,5	0,7	-5,4	5,4	-0,2
Associazioni	302	5,1	3,5	5,0	6,9	1,6
Cortison. inal.	142	-7,3	-1,1	-5,3	-0,9	-6,3
Anticolinerg	89	13,6	0,6	8,1	22,8	12,9
Beta 2 agonist	72	-10,2	-1,3	-3,3	-5,9	-9,0
Antistamin	71	-3,8	4,2	-7,7	0,0	-7,7
Antileucotr	52	3,5	7,5	-4,9	1,2	-3,8
Teofillinici	9	-11,3	-12,2	-0,1	1,2	1,1
Cromoni	3	-11,6	6,1	-5,5	-0,3	5,8
Altri	1	-7,4	-3,9	-0,4	-3,2	-3,6

Tab. III. ITS - Stato del rimborso nelle regioni italiane.

Regione	Rimborsabilità	Regione	Rimborsabilità
Piemonte	50% rimborso diretto	Umbria	No
Valle d'Aosta	Rimborso indiretto	Marche	No
Lombardia	Rimborso diretto	Abruzzo	No
Trentino	No	Lazio	No
Veneto	No	Puglia	Rimb. indir. (reddito < 20.000)
Friuli Venezia Giulia	50 eur per unità a carico pz	Campania	No
Emilia Romagna	No	Calabria	No
Liguria	Rimb. indir. (reddito < 30.000)	Basilicata	No
Toscana	parziale	Molise	No
Sicilia	Rimborso indiretto	Sardegna	No



Tab. IV.

Misure di utilità/preferenza della HRQoL nelle valutazioni farmaco economiche (metodi diretti).

Rating scale
Si chiede all'intervistato di ordinare gli stati di salute dal meno preferito al più preferito su una scala compresa tra 0 e 1 in modo tale che la distanza tra ogni coppia di stati di salute corrisponda alla differenza di preferenza tra i due stati di salute considerati.
Time trade-off
Si basa sulla scelta tra riduzione di sopravvivenza nello stato di salute attuale in cambio di un incremento della qualità di vita il valore di preferenza richiesto per lo stato di salute rappresenta il valore che il paziente attribuisce al proprio stato di salute, maggiore è la disponibilità a rinunciare (in termini di anni di vita da dovere ancor vivere nell'attuale stato di salute) minore è il valore dato all'attuale qualità di vita
Standard gamble
Si basa sull'accettazione del rischio, i pazienti scelgono fra uno specifico stato patologico e la scommessa di ottenere una completa guarigione o la morte. Le probabilità fra le due alternative variano fino a che il paziente è indifferente ad entrambe le opzioni. Il valore di p che viene determinato è il peso che esprime la preferenza per lo stato di salute attuale

in scala da 1 (perfetta salute o miglior stato possibile di salute) a 0 (morte o peggiore stato di salute^{28 29}).

I metodi di misurazione dell'utilità possono essere diretti (Tab. IV) o non diretti. In questi ultimi la valutazione quantitativa è resa più semplice dall'utilizzo di sistemi multiattributo basati su classificazione di stati di salute multidimensionali e con preferenze già incorporate nello strumento e misurate in precedenza in via campionaria come ad esempio *EuroQOL-5D* o *The Quality of Well-Being Scale*.

EuroQOL-5D è uno strumento standard, molto diffuso, utilizzato per descrivere e valutare la *HRQoL* nella generalità delle patologie, che considera soltanto le dimensioni di misure generiche dello stato di salute: a. capacità di movimento; b. cura della persona; c. attività abituali; d. dolore e fastidio; e. ansia o depressione. Ad ogni dimensione sono associati 3 diversi livelli di risposta. Azione ha il vantaggio di consentire il calcolo del QALYs (*quality-adjusted life years*), un indice ottenuto moltiplicando il punteggio di utilità per il numero di anni trascorsi in quel determinato stato di salute. Il vantaggio nell'utilizzo dei QALYs è che permette di avere contemporaneamente una misura della riduzione sia della morbilità (in termini di qualità di vita) che della mortalità. Un QALY valuta: 1 anno di vita in piena salute come 1 QALY, 1 anno di vita non in piena salute come meno di 1 QALY, l'essere morto come zero QALY.

Nel lavoro di Canonica la qualità della vita dei pazienti con rinite allergica espressa in QALYs è risultata migliore nei pazienti trattati con ITS rispetto a quelli con trattamento farmacologico esclusivo così come gli altri *end-points* di efficacia considerati (riduzione dei sintomi, ridotto consumo dei farmaci, minor numero di ore perse al lavoro). L'analisi farmacoeconomica ha quindi dimostrato che la SLIT è un intervento costo-efficace se confrontato con il trattamento tradizionale.

Questi risultati sono stati confermati anche da Nasser et al., che ha concluso che per ogni QALY vi è un risparmio di 4319 sterline, con netto bilancio positivo tra costi/efficacia³⁰.

Un recente studio costo-efficacia condotto in Italia ha valutato i costi e le conseguenze della SLIT ad alte dosi associata con trattamenti sintomatici cronici nella rinite ed asma allergiche rispetto al solo trattamento farmacologico³¹. Lo studio, condotto in 25 Centri italiani su 2230 pazienti con rinite (68%) ed asma (32%) per 6 anni, ha evidenziato che i costi per i pazienti che eseguivano terapia farmacologica associata alla SLIT rispetto a quelli in esclusivo trattamento farmacologico erano rispettivamente € 2400 e € 3026 per i costi diretti, € 1913 e € 3400 per quelli indiretti. L'utilizzo della SLIT risulta

pertanto economicamente più vantaggioso rispetto alla sola terapia con farmaci sintomatici con un *break even point* a 3 anni e mezzo dall'inizio della terapia. Il costo della terapia con SLIT è più oneroso rispetto alla terapia farmacologica sia nei pazienti con sola rinite allergica, che nei pazienti con asma e rinite, ma viene ampiamente compensato dai costi indiretti e dal risparmio di farmaci che risulta pari al 22% nella rinite e al 34% nella rinite e asma già nel primo anno di trattamento³².

Analoghe considerazioni vengono fatte in uno studio che valuta il costo di SLIT e SCIT in una popolazione di soggetti con rinocongiuntivite: il costo della SCIT è inferiore a quello della SLIT, ma necessita per la somministrazione di supporti sanitari che ne aumentano il costo sociale. Per la spesa sanitaria quindi è più vantaggiosa la SLIT, ma attualmente, per il singolo paziente, risulta più onerosa, per lo meno nel breve termine³³.

Anche per la SCIT i dati sono incoraggianti: un importante studio multicentrico realizzato in alcuni paesi del nord Europa ha effettuato un'analisi costo-efficacia del trattamento con ITS per via sottocutanea su un gruppo di pazienti con rinite allergica stagionale³⁴. Vi si dimostra che la SCIT è costo-efficace con un controvalore economico stimato tra 10.000 e 25.000 euro/QALY.

Schadlich ha condotto uno studio in Germania per determinare, in un follow-up di 10 anni, le conseguenze economiche di tre anni di trattamento con ITS vs. la terapia sintomatica in pazienti adulti con rinite allergica da acari o pollini³⁵. Sono stati calcolati i costi diretti ed indiretti, il *break even point* dei costi totali, il rapporto incrementale costo-beneficio (ICER) per i pazienti senza sintomi di asma. Il *break even point* veniva raggiunto 6-8 anni dopo l'inizio della terapia con un risparmio calcolato intorno ai 650-1190 marchi tedeschi per paziente dopo 10 anni, mentre l'ICER dell'ITS era compreso tra 3640 e 7410 marchi a seconda del tipo di allergia, dimostrando così che il trattamento per 3 anni con ITS può essere economicamente vantaggioso nell'arco di 10 anni per i pazienti con rinite da pollini o acari che non controllano adeguatamente i sintomi con l'uso continuo di farmaci.

Anche Ariano e coll hanno confrontato l'immunoterapia allergene specifica per via sottocutanea con i farmaci sintomatici in un gruppo di pazienti adulti con rinite allergica³⁶. Già dopo un anno una significativa differenza di costi era evidente nel gruppo dell'immunoterapia associata al trattamento farmacologico rispetto a quello della sola terapia farmacologica usuale (-15%). A partire dal terzo anno la riduzione diventa evidente e significativa (-48%) per arrivare all'80% al sesto anno, tre anni dopo l'interruzione dell'ITS il risparmio netto per ogni paziente allo fine dello studio è stato valutato in € 623/anno.

Non sono molti gli studi ad oggi di farmacoeconomia applicata all'immunoterapia allergene specifica in confronto con i farmaci sintomatici in bambini con rinite allergica e asma. Due importanti revisioni della letteratura, una sulla SCIT ed una sulla SLIT hanno compreso studi di adulti e bambini, concludendo che la SCIT aveva dati sufficienti per confermarne la economicità, mentre per la SLIT i dati erano incoraggianti, ma ancora scarsi^{37 38}. Gli studi tuttavia precedono la pubblicazione dei più recenti e casisticamente rappresentativi *trials* sulla SLIT.

Per la SCIT, uno studio condotto recentemente in USA ha valutato i *patterns* di cura, l'utilizzo di farmaci ed i costi diretti in un gruppo di bambini con rinite allergica, prima e dopo il trattamento con SCIT³⁹. In questi soggetti, nei 6 mesi successivi al periodo di cura, il consumo dei farmaci (\$ 330 vs. \$ 60) ($p < .0001$) ed il ricorso a visite specialistiche (\$ 735 vs. \$ 270) ($p < .0001$) è stato significativamente minore rispetto a quello dei mesi antecedenti. Anche i costi totali (compresi quelli per l'ITS) sono risultati ridotti (\$ 1850 vs. \$ 1635) ($p < .0001$). Per la SLIT, uno studio italiano, ha valutato l'impatto economico del trattamento con alte dosi di allergene in un gruppo di bambini con rinite allergica ed asma da almeno un anno sia senza trattamento con SLIT che nei tre anni successivi di trattamento⁴⁰.



Sono stati valutati i costi diretti (spesa per farmaci, visite specialistiche, SLIT) e indiretti (i costi risultanti dalle assenze dal lavoro dei familiari legate alle assenze da scuola dei ragazzi) di 135 pazienti, 46 con allergie perenni e 89 con allergie stagionali comparabili per sesso ed età. Durante il trattamento con SLIT i costi indiretti medi per anno per paziente sono risultati meno onerosi rispetto al pre-trattamento (€ 506 vs. 224) e la somma complessiva dei costi diretti ed indiretti è stata 3 volte più bassa (€ 629 vs. 2.672).

Gli studi sono ancora scarsi per dare una risposta definitiva, ma i risultati ad oggi pubblicati sono certamente incoraggianti e indicano un rapporto costi/benefici decisamente favorevole.

Bibliografia

- Marini A, Colombo GL, Panà A, et al. *Il costo sociale delle malattie*. Rivista di Igiene e Sanità Pubblica Volume LVIII N. 5 Settembre / Ottobre 2002.
- Arrigo C. *Epidemiology and economics of allergy treatment*. Clin Exp All Rev 2005;5:36-9.
- Malone DC, Lawson KA, Smith DH, et al. *A cost of illness study of allergic rhinitis in the United States*. Allergy Clin Immunol 1997;99:22-7.
- Sullivan SD, Weiss KB. *The Health economics of asthma and rhinitis. II Assessing the value of interventions*. J Allergy Clin Immunol 2001;107:203-10.
- Reed SD, Lee TA, McCrory DC. *The economic burden of allergic rhinitis: a critical evaluation of the literature*. Pharmacoeconomics 2004;22:345-61.
- Law AW, Reed SD, Sundry JS, et al. *Direct costs of allergic rhinitis in the United States: estimates from the 1996 Medical Expenditure Panel Survey*. J Allergy Clin Immunol 2003;111:296-300.
- Cisternas MG, Blanc PD, Yen IH, et al. *A comprehensive study of the direct and indirect costs of adult asthma*. J Allergy Clin Immunol 2003;111:1212-8.
- Schramm B, Ehken B, Smala A, et al. *Cost of illness of atopic asthma and seasonal allergic rhinitis in Germany: 1-year retrospective study*. Eur Respir J 2003;21:116-22.
- Greenberger PA, Ballow M, Casale TB, et al. *Sublingual immunotherapy and subcutaneous immunotherapy: issues in the United States*. J Allergy Clin Immunol 2007;120:1466-8.
- Ray NF, Baroniuk JN, Thamer M, et al. *Direct expenditures for the treatment of allergic rhinoconjunctivitis in 1996, including the contributions of related airway illnesses*. J Allergy Clin Immunol 1999;103:401-7.
- Joint Task Force on Practice Parameters. *Allergen immunotherapy: a practice parameter*. American Academy of Allergy, Asthma and Immunology. American College of Allergy, Asthma and Immunology. Ann Allergy Asthma Immunol 2003;90:1-40.
- Novembre E, Galli E, Landi F, et al. *Coseasonal sublingual immunotherapy reduces the development of asthma in children with allergic rhinoconjunctivitis*. J Allergy Clin Immunol 2004;114:851-7.
- Møller C, Dreborg S, Ferdousi HA, et al. *Pollen immunotherapy reduces the development of asthma in children with seasonal rhinoconjunctivitis (the PAT-study)*. J Allergy Clin Immunol 2002;109:251-6.
- Niggemann B, Jacobsen L, Dreborg S, et al. *Five year follow-up on the PAT study: specific immunotherapy and long-term prevention of asthma in children*. Allergy 2006;61:855-9.
- Des Roches A, Paradis L, Menardo JL, et al. *Immunotherapy with a standardized Dermatophagoides pteronyssinus extract. VI. Specific immunotherapy prevents the onset of new sensitizations in children*. J Allergy Clin Immunol 1997;99:450-3.
- Marogna M, Spadolini I, Massolo A, et al. *Randomized controlled open study of sublingual immunotherapy for respiratory allergy in real-life: clinical efficacy and more*. Allergy 2004;59:1205-10.
- Eng PA, Reinhold M, Gnehm HP. *Long-term efficacy of preseasonal grass pollen immunotherapy in children*. Allergy 2002;57:306-12.
- Valovirta E, Jacobsen L, Niggemann B, et al. *A 3-year course of subcutaneous specific immunotherapy results in long-term prevention of asthma in children. Ten year follow-up on the PAT-study*. J Allergy Clin Immunol 2006;117:721.
- Eng PA, Borer-Reinhold M, Heijnen IA, et al. *Twelve-year follow-up after discontinuation of preseasonal grass pollen immunotherapy in childhood*. Allergy 2006;61:198-201.
- Pajno GB, Barberio G, De Luca F, et al. *Prevention of new sensitizations in asthmatic children monosensitized to house dust mite by specific immunotherapy. A six-year follow-up study*. Clin Exp Allergy 2001;31:1392-7.
- Di Rienzo V, Marcucci F, Puccinelli P, et al. *Long-lasting effect of sublingual immunotherapy in children with asthma due to house dust mite: a 10-year prospective study*. Clin Exp Allergy 2003;33:206-10.
- Marogna M, Bruno M, Massolo A, et al. *Long-Lasting effects of sublingual immunotherapy for house dust mites in allergic rhinitis with bronchial hyperreactivity: a long-term (13-year) retrospective study in real life*. Int Arch Allergy Immunol 2007;142:70-8.
- Mauro M, Russello M, Alesina R, et al. *Safety and pharmacoeconomics of a cluster administration of mite immunotherapy compared to the traditional one*. Allerg Immunol (Paris) 2006;38:31-4.
- Cox L. *Sublingual immunotherapy in pediatric allergic rhinitis and asthma: efficacy, safety, and practical considerations*. Curr Allergy Asthma Rep 2007;7:410-20.
- Trippoli S, Santarlaschi B, Messori A, et al. *L'analisi costo-efficacia come strumento per la definizione del prezzo dei prodotti innovativi: cenni metodologici ed esempio di applicazione ai dispositivi medici*. Giornale italiano di Farmacia clinica 2006;20:4.
- Weinstein MC, Siegel JE, Gold MR, et al. *Recommendations of the panel on cost-effectiveness in health and medicine*. JAMA 1996;276:1253-8.
- Canonica GW, Poulsen PB, Vestenbæk U. *Cost-effectiveness of GRAZAXs for prevention of grass pollen induced rhinoconjunctivitis in Southern Europe*. Respir Med 2007;101:1885-94.
- Rak S, Yang WH, Pedersen MR, et al. *Once-daily sublingual allergen-specific immunotherapy improves quality of life in patients with grass pollen-induced allergic rhinoconjunctivitis: a double-blind, randomised study*. Qual Life Res 2007;16:191-201.
- Schoenwetter WF, Dupclay L, Appajosyula S, et al. *Economic impact and quality-of-life burden of allergic rhinitis*. Curr Med Res Opin 2004;20:305-17.
- Nasser S, Vestenbaek U, Beriot-Mathiot A, et al. *Cost-effectiveness of specific immunotherapy with Grazax in allergic rhinitis co-existing with asthma*. Allergy 2008;63:1624-9.
- Berto P, Passalacqua G, Crimi N, et al. *Economic evaluation of sublingual immunotherapy vs. symptomatic treatment in adults with pollen-induced respiratory allergy: the Sublingual Immunotherapy Pollen Allergy Italy (SPAI) study*. Ann Allergy Asthma Immunol 2006;97:615-21.
- Berto P, Frati F, Incorvaia C, et al. *Comparison of costs of sublingual immunotherapy and drug treatment in grass-pollen induced allergy: results from the SIMAP database study*. Curr Med Res Opin 2008;24:261-6.
- Pokladnikova J, Krcmova I, Vlcek J. *Economic evaluation of sublingual vs. subcutaneous allergen immunotherapy*. Ann Allergy Asthma Immunol 2008;100:482-9.
- Keiding H, Jørgensen KP. *A cost-effectiveness analysis of immunotherapy with SQ allergen extract for patients with seasonal allergic rhinoconjunctivitis in selected European countries*. Curr Med Res Opin 2007;23:1113-20.
- Schädlich PK, Brecht LG. *Economic evaluation of specific immunotherapy vs. symptomatic treatment of allergic rhinitis in Germany*. Pharmacoeconomics 2000;17:37-52.
- Ariano R, Berto P, Tracci D, et al. *Pharmacoeconomics of allergen immunotherapy compared with symptomatic drug treatment in patients with allergic rhinitis and asthma*. Allergy Asthma Proc 2006;27:159-63.
- Ciprandi G, Agostinis F, Amoroso S, et al. *Economic evaluation of sublingual immunotherapy: an analysis of literature*. Eur Ann Allergy Clin Immunol 2007;39:21-6.
- Incorvaia C, Agostinis F, Amoroso S, et al. *Pharmacoeconomics of subcutaneous allergen immunotherapy*. Eur Ann Allergy Clin Immunol 2007;39:17-20.
- Hankin CS, Cox L, Lang D, et al. *Allergy immunotherapy among Medicaid-enrolled children with allergic rhinitis: Patterns of care, resource use, and costs*. J Allergy Clin Immunol 2008;121:227-30.
- Berto P, Bassi M, Incorvaia C, et al. *Cost effectiveness of sublingual immunotherapy in children with allergic rhinitis and asthma*. Allerg Immunol (Paris) 2005;37:303-8.

Parte II - La pratica

In questa parte si riprendono in riassunto tutte le conseguenze cliniche pratiche che derivano dalla revisione della letteratura sviluppata nella prima parte.

II.1 La comunicazione

Molte delle controversie e delle incertezze sulla ITS derivano dalla scarsa chiarezza delle prospettive e dall'eccessivo ottimismo delle aspettative e dei risultati ottenibili.

Innanzitutto una premessa: il coinvolgimento del paziente è fondamentale, ma sappiamo di avere a che fare con pazienti in età critica, difficilmente coinvolgibili in un programma terapeutico così lungo, che dovrebbe durare anni per ottenere il massimo di efficacia.

Ovviamente, se i sintomi del piccolo sono stati molto gravi (ad esempio: anafilassi) o sono molto fastidiosi e penalizzanti (ad esempio: rinite persistente), avremo facilmente la sua entusiastica approvazione iniziale. Ma, non appena la terapia dovesse ottenere buoni risultati, è facile che il bambino perda le motivazioni e si dimentichi di assumere regolarmente la terapia, con scarsa aderenza e perdita di efficacia. Anche l'adolescente, pur avendo uguali e anche più forti motivazioni, difficilmente ha una consapevolezza e maturità tali da poter condurre autonomamente la terapia.

Presupposto imprescindibile per iniziare la ITS è quindi di coinvolgere l'intera famiglia e soprattutto di ottenere la disponibilità dei genitori a farsi carico della somministrazione della terapia o del controllo della regolare assunzione da parte del figlio. Anche il genitore perciò deve essere motivato e deve discutere il piano terapeutico, dopo aver compreso tutti i passaggi logici: dalla certezza della diagnosi, alle opzioni terapeutiche con illustrazione dei dati più aggiornati sulla efficacia della ITS. Deve conoscerne il costo, i possibili effetti collaterali, fino alla spiegazione della conduzione della terapia, dei controlli previsti e deve soprattutto avere aspettative proporzionali alle prove di efficacia attualmente disponibili.

È opportuno quindi:

a) premettere che la ITS (sia SLIT che SCIT) è un intervento:

- i. impegnativo;
- ii. costoso;
- iii. lungo.

Andrà discussa a fondo la diagnosi eziologica. A differenza della terapia sintomatica, che ovviamente è efficace indipendentemente dall'allergene in causa, la ITS è una terapia mirata che dovrebbe, almeno nelle intenzioni, rendere il soggetto che la pratica tollerante verso quell'allergene. È perciò premessa indispensabile alla prescrizione o all'offerta della ITS che il Pediatra non nutra alcun dubbio sulla etiologia dei sintomi che motivano l'intervento; l'anamnesi riferita dal paziente/famiglia di rapporto causa/effetto tra esposizione all'allergene e comparsa dei sintomi deve essere scevra da dubbi e confermata dalla osservazione clinica. Il Pediatra prescrittore dovrebbe avere anche una ragionevole sicurezza che altri allergeni non interferiscano nella corte sintomatologica del paziente: se qualche dubbio esiste, deve essere esplicitato e soppesato con la famiglia e il bambino/ragazzo. Potrà essere così scelta l'opzione più consona e con aspettative di efficacia proporzionali: si potrà procedere alla ITS con la consapevolezza che la terapia farmacologica dovrà essere continuata, seppure a dosi inferiori (*add on therapy*) oppure potrà essere scelto di attendere per chiarire meglio la diagnosi oppure ancora si potrà decidere di procedere a desensibilizzazioni multiple.

b) Farmaci: è bene spiegare il rationale della terapia farmacologica: l'impiego dei soli farmaci ha una efficacia accettabile/buona/eccellente a seconda del paziente, ma si limita a controllare i sintomi e non agisce sul decorso naturale della malattia. È bene altresì spiegare

che le manifestazioni allergiche in età pediatrica possono attenuarsi anche spontaneamente e per lunghi periodi – anche anni –, ma che poi nella gran parte dei casi la sintomatologia ricompare nella stessa o in diversa forma. Va infine sottolineato che per la singola famiglia, i costi sono più alti per l'ITS (sia che venga praticata la SCIT che la SLIT) rispetto ai farmaci usuali, ovviamente questo nelle regioni in cui non è previsto il rimborso da parte del SSN.

c) Obiettivi: vanno individuati insieme al paziente e alla famiglia, specificando che non si dovranno attendere la completa guarigione, ma che l'obiettivo ragionevole, probabile e osservato nelle esperienze cliniche fino ad ora condotte è quello di ottenere un sensibile miglioramento dei sintomi e la riduzione del ricorso ai farmaci sintomatici. Con molta cautela andrà soppesata con la famiglia l'opportunità di iniziare la ITS anche nei casi più lievi con l'obiettivo – a questo punto prioritario – di prevenire lo sviluppo di asma o di nuove sensibilizzazioni: in questo senso andranno onestamente esposti i pochi ma confortanti dati disponibili in letteratura.

d) Effetti collaterali: andranno illustrati in dettaglio i possibili effetti collaterali, spiegati i rischi del sovradosaggio e della discontinuità della terapia. Andrà raccomandato che si segnali l'insorgenza di asma o *wheezing* per decidere il prosieguo della terapia e di ogni manifestazione "insolita" che dovesse comparire, soprattutto se temporalmente legata alla assunzione della terapia. I pochi casi di anafilassi segnalati si riferiscono a intossicazioni, assunzione di preparati polivalenti o a casi che avevano manifestato precedentemente anafilassi alla SCIT.

e) Scelta del preparato e del piano terapeutico: Se la decisione di procedere all'ITS viene concordata, al momento non vi sono indicazioni alla preferenza della SLIT alla SCIT, se non per una questione di sicurezza e di scarsità di effetti collaterali. Anche lo schema terapeutico andrà concordato: terapia continuativa, terapia costagionale, rush e ultrarush terapia andranno valutate e scelte sulla base della maggior esperienza personale del Pediatra prescrittore e della tipologia del paziente, ma anche della scheda tecnica specifica del prodotto. Con un piccolo appunto: *rush* e *ultrarush* terapia hanno un maggior numero di effetti collaterali ed hanno un impiego limitato. Simili schemi accelerati trovano indicazione soprattutto nelle VIT, in cui può essere un intervento salva-vita.

Una volta iniziata, la ITS va comunque coordinata e condotta con rigore, con controlli periodici e continui richiami e sollecitazioni a mantenere aderenza terapeutica.

Il colloquio quindi non si esaurisce, ma deve continuare con costanza e regolarità per tutta la durata della terapia.

II.2 Indicazioni (quando offrire l'ITS)

1. Rinite perenne o stagionale alla diagnosi, anche solo per una delle seguenti motivazioni:

- a. Quando la rinite
 - ha carattere di cronicità;
 - interferisce con le attività quotidiane o il rendimento scolastico;
 - richiede la somministrazione continua di farmaci;
 - presenta scarsa risposta al trattamento;
 - persiste per scarsa *compliance* al trattamento.
- b. quando si intende prevenire lo sviluppo di asma





2. Asma intermittente o persistente lieve/moderato che rispondano ai seguenti requisiti:
 - stabilità clinica;
 - normalità delle prove di funzionalità respiratoria nel bambino collaborante. Questo criterio è fortemente raccomandato in quanto unico strumento che identifica con certezza una condizione di bronco-ostruzione;
 - quando si vuole:
 - prevenire le riacutizzazioni;
 - diminuire il consumo di farmaci;
 - ridurre gli effetti collaterali da steroidi e da farmaci;
 - prevenire la cronicizzazione e il *remodelling*.
3. Asma e rinite. Quando il bambino presenta asma e rinite associate, valgono i criteri sovraindicati per ciascuna delle due condizioni.
4. Reazioni generalizzate gravi (orticaria e edema generalizzato) o sistemiche fino allo *shock* anafilattico alle punture di insetti. Trattandosi di trattamento salva-vita, la terapia può essere iniziata anche al di sotto dei cinque anni.

II.3 Scelta dell'allergene/i

La scelta verrà operata su:

- attenta anamnesi;
- *prick test* o dosaggio IgE specifiche;
- dimostrazione del ruolo causale dell'allergene/i.

In caso di polisensibilizzazione è necessario stabilire il ruolo causale dei singoli allergeni, scegliendo per la terapia solo quelli più rilevanti da un punto di vista clinico.

In caso di discordanza tra la storia clinica e le sensibilizzazioni presentate sarà opportuno eseguire un test di provocazione specifico per i singoli allergeni.

La terapia con più allergeni può essere somministrata preferibilmente con estratti diversi somministrati in successione. La miscela di più allergeni è consentita per gli allergeni appartenenti a famiglie botaniche cross reattive.

II.4 Schema terapeutico e durata della terapia

Per lo schema terapeutico, valgono le singole indicazioni dell'estratto commerciale utilizzato. Quanto alla posologia, appare sempre più evidente la correlazione dose-risposta clinica per cui si prediligono ormai schemi terapeutici a alto dosaggio di allergene maggiore che assicurano una migliore e più rapida risposta clinica.

Inoltre esistono possibili scelte tra lo schema pre-costagionale e continuativo e la somministrazione accelerata (*rush e ultrarush*) che hanno dimostrato buona tollerabilità ma che non hanno alcun vantaggio pratico o di efficacia e che in genere hanno comunque un maggior rischio di effetti collaterali.

Gli schemi accelerati hanno indicazione soprattutto nella VIT, quando si vuol ottenere una protezione in tempi brevi, per il rischio imminente di puntura di imenotteri e precedenti sintomi gravi di anafilassi.

II.5 Conduzione della terapia

5.1 SCIT

La SCIT deve essere praticata da personale esperto in un ambiente ospedaliero o in un ambulatorio attrezzato per far fronte alle emergenze. Precise indicazioni riguardo alla dotazione necessaria e alle pre-

cauzioni da adottare sono dettagliate nel Memorandum della SIAIC sulla ITS, cui si può far riferimento. In breve:

- deve essere a pronta disponibilità epinefrina in fiale o in siringhe auto iniettabili, ossigeno con mascherina o cannule nasali, corticosteroidi somministrabili per via parenterale e ambu per ventilazione assistita, ossimetro e se possibile, monitor cardiaco e defibrillatore;
- è **mandatorio** che dopo la esecuzione della iniezione sottocutanea, i pazienti rimangano in osservazione per 30-45 minuti per evitare il rischio di eventi collaterali avversi e che non pratichino sport o facciano sforzi fisici nelle ore a seguire.

In caso si verificano eventi avversi, il bambino deve essere stabilizzato in ambulatorio e trasferito in PS solo quando è stabile.

5.2 SLIT

È consigliabile eseguire la/e prima/e somministrazione/i sotto osservazione del medico prescrittore, in ospedale o in ambulatorio, anche se non vi sono segnalazioni di effetti collaterali di rilievo. La osservazione clinica è obbligatoria se vi sono precedenti di reazioni avverse gravi alla SCIT. In seguito la terapia potrà essere condotta a domicilio e viene suggerito e raccomandato di consegnare un diario dei sintomi dove registrare tutte le manifestazioni apparentemente correlate o non correlate con l'assunzione di ITS.

È consigliabile di mantenere un orario fisso di somministrazione per favorire l'automatismo della assunzione: al mattino è preferibile, a stomaco vuoto, preferibilmente prima di colazione – o di pranzo – in modo da avere la possibilità di evidenziare i possibili effetti collaterali.

5.3 Modifiche della posologia

- Asma: modifiche della terapia o temporanee sospensioni sono previste nelle forme di asma non compensato o di attacco acuto che ha richiesto l'intervento farmacologico o l'accesso in PS. In questi casi la terapia può essere ripresa solo dopo valutazione spirometrica.
- Febbre: non esistono controindicazioni formali alla prosecuzione della terapia in caso di febbre < 38°C. Sopra questi valori o in corso di infezione è prevista la sospensione momentanea, fino a risoluzione del quadro clinico.
- Esercizio fisico: è preferibile evitare lo sforzo fisico intenso nelle ore successive.
- Effetti avversi: se di lieve entità, la terapia può essere proseguita, purché siano effetti collaterali locali, che possono ridursi fino a scomparire con il prosieguo della terapia. In caso di eventi avversi persistenti, valutare la possibilità di proseguire con dosi ridotte o la sospensione.

Se le reazioni sono di entità maggiore, proseguire solo sotto controllo (assunzione in ambulatorio o ospedale con verifica clinica dell'evento ed eventuale sospensione).

- Vaccinazioni: non vengono date indicazioni in merito. Ragionevolmente va evitata la somministrazione contemporanea. La somministrazione può essere differita di qualche giorno.
- Malattie croniche: costituiscono una controindicazione formale alla ITS.
- Sospensione prolungata del trattamento: il trattamento va ripreso senza problemi se la sospensione è stata relativamente breve (10-15 giorni). In caso di sospensioni più prolungate, la terapia deve essere ripresa con le stesse condizioni iniziali (osservazione clinica).

II.6 Controindicazioni

Le controindicazioni assolute sono la presenza di malattie croniche, tumori, malattie immuno-mediate e immunodeficienze.

Controindicazioni temporanee sono interventi odontoiatrici, ferite e aftosi del cavo orale, stomatiti (SLIT). Febbre, infezioni intercorrenti,

asma acuto o peggioramento dei sintomi sono descritti nel paragrafo precedente.

II.7 Monitoraggio dell'efficacia

Il monitoraggio della efficacia deve essere effettuato misurando diversi parametri:

Clinici: si consiglia un controllo ogni 3-6 mesi, a seconda della patologia di base e delle caratteristiche e della attendibilità del paziente/famiglia.

Funzionali: i test di funzionalità respiratoria sono fondamentali per la conduzione terapeutica del bambino con asma e sono obbligatori in

caso di ricadute, per decidere il proseguimento della terapia. Sono fortemente consigliati anche nella rinite allergica, per valutare il coinvolgimento polmonare e per monitorare l'efficacia della ITS.

Esami: non sono richiesti esami particolari da eseguire. Utile la valutazione delle IgE specifiche, da monitorare prima e al termine della terapia, in vivo (SPT) o in vitro al fine di controllare l'efficacia della terapia sia per la sensibilizzazione che si tratta sia per lo sviluppo di nuove.

Citologia nasale e congiuntivale: è un esame accessorio, che può essere utile sia a fini di ricerca che a fini diagnostici, se insorge un quadro poco chiaro che merita di essere differenziato tra forma allergica (fallimento terapeutico) e non allergica (patologia intercorrente in corso di terapia peraltro efficace).



Finito di stampare nel mese di aprile 2010
presso le Industrie Grafiche della Pacini Editore S.p.A.
Via A. Gherardesca • 56121 Ospedaletto • Pisa
Telefono 050 313011 • Telefax 050 3130300
www.pacinimedica.it

