

RIAP



Organo Ufficiale della Società Italiana
di Allergologia e Immunologia Pediatrica

In questo numero:

editoriale

infettivologia

Otite media acuta in età pediatrica: novità dalle Linee Guida SIP 2019

vaccini

Vaccinazione esaivalente nei nati pretermine

allergologia

La Rete Allergologica Pediatrica in Trentino: esempio di integrazione fra Ospedale e Territorio

**Reflusso gastroesofageo o allergia alle proteine del latte vaccino: un enigma
allergo-gastroenterologico da decifrare**

dermatologia

La nuova frontiera terapeutica della dermatite atopica

caso clinico

**Orticaria cronica in una paziente con immunodeficienza comune variabile:
quale ruolo per l'omalizumab?**

letto e commentato

Risk factors and indicators of severe systemic insect sting reactions

tre 2019 ■ anno XXXIII

www.riaponline.it

PACINI
EDITORE
MEDICINA



Organo Ufficiale della Società Italiana
di Allergologia e Immunologia Pediatrica

RIAP

Rivista di Immunologia e Allergologia Pediatrica

Direttore Editoriale e Scientifico

Giampaolo Ricci

Co-Direttore Editoriale e Scientifico

Salvatore Barberi

Comitato di Redazione

Raffaele Badolato, Ahmad Kantar,
Massimo Landi, Alberto Martelli,
Diego Peroni, Caterina Rizzo

Segreteria Scientifica

Carla Mastrorilli

Direttore Responsabile

Patrizia Alma Pacini

CONSIGLIO DIRETTIVO SIAIP

Presidente

Gian Luigi Marseglia

Past President

Marzia Duse

Vice Presidenti

Domenico Minasi
Michele Miraglia Del Giudice

Tesoriere

Fabio Cardinale

Consiglieri

Carlo Caffarelli, Mauro Calvani, Alberto Martelli,
Giovanni Battista Pajno, Mariangela Tosca

Revisori dei conti

Elena Chiappini, Sara Manti

Edizione

Pacini Editore Srl
Via Gherardesca 1 • 56121 Pisa
Tel. 050 31 30 11 • Fax 050 31 30 300
info@pacineditore.it • www.pacinimedica.it

Marketing Dpt Pacini Editore Medicina

Andrea Tognelli
Medical Project - Marketing Director
Tel. 050 31 30 255 • atognelli@pacineditore.it

Fabio Poponcini
Sales Manager
Tel. 050 31 30 218 • fpoponcini@pacineditore.it

Alessandra Crosato
Junior Sales Manager
Tel. 050 31 30 239 • acrosato@pacineditore.it

Manuela Mori
Advertising Manager
Tel. 050 31 30 217 • mmori@pacineditore.it

Redazione

Lisa Andreazzi
Tel. 050 31 30 285 • landreazzi@pacineditore.it

Segreteria scientifica

Tel. 050 31 30 223 • redazione.riap@pacineditore.it

Grafica e impaginazione

Massimo Arcidiacono
Tel. 050 31 30 231 • marcidiacono@pacineditore.it

Stampa

Industrie Grafiche Pacini • Pisa

Copyright by Società Italiana di Allergologia e Immunologia Pediatrica



Seguici su www.facebook.com/pacinimedica

tre 2019 ■ anno XXXIII

www.riaponline.it

**PACINI
EDITORE
MEDICINA**

editoriale

Giampaolo Ricci, Salvatore Barberi 1

infettivologia

Otite media acuta in età pediatrica: novità dalle Linee Guida SIP 2019

Writing Committee: Martina Ciarcì, Elena Chiappini, Barbara Bortone, Marco Antonio Motisi, Gian Luigi Marseglia, Alberto Villani, Alberto Chiara, Sergio Bottero, Amelia Licari, Mattia Doria, Paola Marchisio 2

vaccini

Vaccinazione esavalente nei nati pretermine

Chiara Petrolini, Elena Chiappini, Carlo Caffarelli, Mauro Calvani, Fabio Cardinale, Marzia Duse, Amelia Licari, Sara Manti, Alberto Martelli, Domenico Minasi, Michele Miraglia Del Giudice, Giovanni B. Pajno, Carlo Pietrasanta, Lorenza Pagni, Mariangela Tosca, Fabio Mosca, Gian Luigi Marseglia 7

allergologia

La Rete Allergologica Pediatrica in Trentino: esempio di integrazione fra Ospedale e Territorio

Manuela Pace, Serena Moser, Mattia Giovannini, Giuseppe Menna, Ugo Pradal, Ermanno Baldo, Rete Allergologica Pediatrica Trentina 24

Reflusso gastroesofageo o allergia alle proteine del latte vaccino: un enigma allergo-gastroenterologico da decifrare

Silvia Salvatore 29

dermatologia

La nuova frontiera terapeutica della dermatite atopica

Elena Carboni, Elena Galli, Elisa Anastasio 35

caso clinico

Orticaria cronica in una paziente con immunodeficienza comune variabile: quale ruolo per l'omalizumab?

Giorgio Costagliola, Pasquale Comberiatì, Niccolò Carli, Rita Consolini, Diego Peroni 41

letto e commentato

da: Andrea Barbalace

Risk factors and indicators of severe systemic insect sting reactions

J. Stoevesandt, G.J. Sturm, P. Bonadonna, et al. 43



OPEN ACCESS

www.riaponline.it





Cari Soci,

La dermatite atopica e l'orticaria colpiscono entrambe circa una persona su cinque. Nel 5-10% della popolazione, si sospetta un'allergia alla penicillina, principalmente a causa di una precedente eruzione cutanea. Le dermatiti da contatto sono una delle principali cause di malattia professionale. L'orticaria può essere il primo segno di anafilassi potenzialmente letale. Ma la pelle arrossata del bambino rimane spesso un quesito di non facile soluzione. Questi aspetti impongono allo specialista, specie se pediatra, una conoscenza approfondita della dermatologia, almeno di quelle condizioni che sono direttamente o indirettamente associate all'allergia. Per questo ci è sembrato opportuno segnalare un'iniziativa dell'Accademia Europea di Allergologia e Immunologia Clinica (EAACI) che ha portato alla produzione di un atlante globale delle allergie cutanee *Global Atlas of Skin Allergy*. In questo atlante, che potete reperire gratuitamente sul sito dell'EAACI, vengono riportati i meccanismi noti, ma anche quelli che sono i fabbisogni insoddisfatti per le principali patologie allergiche cutanee. Il *Global Atlas of Skin Allergy* contiene 113 capitoli scritti da 118 autori con 92 quadri clinici, 105 illustrazioni e 70 tabelle. Copre le basi dell'immunologia e dei meccanismi della pelle. È uno strumento utile sia per il clinico che per il ricercatore: troviamo infatti la sintesi delle conoscenze presenti ad oggi su uno specifico argomento. Vi consigliamo di consultarlo!

In questi numero troverete una sintesi di un documento importante della SIP, già pubblicato per esteso altrove, ma che riteniamo per l'importanza, possa essere utile diffondere ulteriormente: "le novità dalle Linee Guida SIP 2019 sull'otite media acuta in età pediatrica". Bisogna rimanere sempre aggiornati!

Di grande interesse anche l'articolo coordinato da Elena Chiappini sulla vaccinazione nei prematuri. Il rispetto del calendario vaccinale è cruciale per i bambini a maggior rischio di malattie, fra cui proprio i nati pretermine; è popolazione fragile per l'imaturità della loro barriera cutaneo-mucosa e del loro sistema immunitario sia innato che acquisito: devono essere vaccinati anche se con le dovute precauzioni che in questo articolo vengono indicate. La difficoltà a gestire le visite allergologiche pediatriche è una condizione che accomuna moltissime realtà; nel lavoro di Emanuela Pace ed Ermanno Baldo su "La Rete Allergologica Pediatrica in Trentino" si cerca di fornire un esempio di integrazione fra Ospedale e Territorio per garantire il migliore utilizzo delle risorse umane con l'inserimento di specialisti pediatri di libera scelta, in possesso di idonea formazione allergologica, come primo step per caratterizzare le allergie in età pediatrica.

Abbiamo dato spazio anche a uno degli enigmi per il pediatra allergologo e/o gastroenterologo più difficile da dirimere: il reflusso gastroesofageo e l'allergia alle proteine del latte vaccino; condizioni comuni soprattutto nel primo anno di vita, sono tra loro correlate? Risposta non semplice, ma un'attenta lettura della discussione sapientemente organizzata da Silvia Salvatore ci può aiutare a decidere se intraprendere o meno la dieta.

Infine da menzionare anche il lavoro di Elena Carboni "La nuova frontiera terapeutica della dermatite atopica" sulle novità terapeutiche con particolare attenzione ai farmaci biologici. È questa una patologia che ancora dobbiamo scoprire nei diversi fenotipi rilevabili.

Buona lettura a tutti.

Giampaolo e Salvatore

PS

Con questo numero, per sopraggiunti nuovi importanti impegni, lascia la Co-direzione della Rivista Salvatore. Ho condiviso con lui anni stimolanti e ricchi di incontri. Mi mancherà molto e spero che, con le sue conoscenze e acute capacità di ricercatore, mantenga la promessa di contribuire ancora alla rivista. Grazie Salvatore!



Otite media acuta in età pediatrica: novità dalle Linee Guida SIP 2019

Writing Committee:

Martina Ciarcià¹
Elena Chiappini²
Barbara Bortone¹
Marco Antonio Motisi¹
Gian Luigi Marseglia³
Alberto Villani⁴
Alberto Chiara⁵
Sergio Bottero⁶
Amelia Licari³
Mattia Doria⁷
Paola Marchisio⁸

¹ Dipartimento di Scienze della Salute Umana, Università di Firenze;

² SOD Malattie Infettive Pediatriche, Ospedale Universitario Anna Meyer, Dipartimento di Scienze della Salute, Università degli Studi di Firenze; ³ Clinica Pediatrica, Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo, Università di Pavia; ⁴ UOC di Pediatria Generale e Malattie Infettive, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Roma; ⁵ UOC Neonatologia e Terapia Intensiva Neonatale, Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo, Pavia; ⁶ Unità Operativa di Otorinolaringoiatria, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Roma; ⁷ Pediatra di Famiglia, Chioggia, Venezia; ⁸ Dipartimento di Scienze Materno-Infantili, Università degli Studi di Milano, Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico, Milano

Per gli altri membri del Panel, i Revisori esterni e le Società Scientifiche/Associazioni rappresentate vedi pagina 5.

Parole chiave: **otite media acuta, bambini**

Corrispondenza

Elena Chiappini
SOD Malattie Infettive Pediatriche,
Ospedale Universitario Anna Meyer,
Dipartimento di Scienze della Salute,
Università degli Studi di Firenze
E-mail: elena.chiappini@unifi.it

Abstract

Negli ultimi anni vi sono state nuove acquisizioni sulla diagnosi, terapia e prevenzione dell'otite media acuta (OMA) che rappresenta sempre una delle cause più frequenti di prescrizione di antibiotici in età pediatrica, raggiungendo, in alcune casistiche, il 25% del totale. Pertanto, è stata individuata la necessità di un aggiornamento della Linea Guida SIP precedentemente pubblicata nel 2010 coinvolgendo un panel di esperti di pediatria generale, di metodologia della ricerca, di pneumologia, di allergologia, di medicina di urgenza, di epidemiologia, di farmacologia, di microbiologia. La linea guida fornisce raccomandazioni sulla diagnosi, terapia e prevenzione dell'otite media acuta nei bambini di età > 2 mesi, sviluppate e redatte seguendo la metodologia GRADE, destinate a tutte le figure professionali coinvolte nella gestione di bambini con OMA.

Introduzione

L'otite media è la patologia di più frequente riscontro in età pediatrica: oltre l'80% dei bambini al di sotto dei 3 anni di vita presenta almeno un episodio di otite media acuta (OMA) e in circa un terzo dei soggetti si evidenzia una significativa ricorrenza degli episodi. La disponibilità di Linee guida aggiornate con raccomandazioni formulate da un gruppo multidisciplinare di esperti permette una gestione diagnostica, terapeutica e preventiva univoca degli episodi.

Metodi

I quesiti e gli *outcomes* sono stati identificati dal gruppo metodologico e quindi condivisi e discussi con il resto del panel.

La ricerca è stata condotta su Pubmed e sono stati inclusi solo gli studi limitati all'età pediatrica, in lingua inglese e italiana, pubblicati dal 01/01/2010 al 31/12/2018. Un'ulteriore revisione della letteratura è stata effettuata prima della stesura finale. Ogni studio incluso nella revisione è stato riassunto in tabelle (*summary of findings*) e valutato per la metodologia e i contenuti secondo una checklist predeterminata in base alla metodologia GRADE. La valutazione della qualità delle revisioni sistematiche è stata effettuata tramite lo strumento AMSTAR II.

I risultati dell'analisi sono stati poi discussi ed approvati dall'assemblea di tutti i partecipanti alla stesura della linea guida, utilizzando il metodo della Consensus Conference.

Il metodo GRADE si caratterizza per un percorso esplicito a più fasi che devono essere rigorosamente seguite rispettando la sequenzialità proposta:

1. Definizione del quesito clinico sul quale deve essere formulata la raccomandazione.

2. Individuazione di tutti gli *outcomes* relativi al quesito clinico e valutazione della loro importanza relativa per una adeguata valutazione dell'intervento specifico.
3. Ricerca dei dati relativi agli effetti positivi o negativi dei diversi interventi oggetto di valutazione.
4. Sintesi delle prove per singolo *outcome* ritenuto "essenziale" o "importante".
5. Valutazione della qualità delle prove per ciascun *outcome*.
6. Valutazione della qualità globale delle prove.
7. Bilancio tra benefici e danni attribuibili all'intervento.
8. Definizione della forza della raccomandazione.
9. Formulazione della raccomandazione.
10. Implementazione e verifica di impatto.

La graduazione della qualità delle prove è indicata come segue:

Qualità delle prove

- prove di qualità elevata;
- prove di qualità moderata;
- prove di qualità bassa;
- prove di qualità molto bassa.

Forza della raccomandazione

- raccomandazione positiva forte;
- raccomandazione positiva debole;
- raccomandazione negativa debole;
- raccomandazione negativa forte.

Di seguito vi riportiamo un estratto della parte che riguarda la diagnosi, la terapia e la profilassi.

Diagnosi

La diagnosi certa di OMA è fondamentale per poter impostare un corretto iter terapeutico e si basa su sintomi clinici e reperti otoscopici. La letteratura internazionale segnala, tuttavia, l'alto numero di errori diagnostici e come l'otite media effusiva (OME) continui ad essere erroneamente diagnosticata come OMA con conseguente utilizzo scorretto degli antibiotici. Inoltre, non esistono in letteratura degli score validati per definire la gravità dell'episodio di OMA che includano sia sintomi che segni otoscopici. Nell'aggiornamento delle linee guida è stata quindi sottolineata la necessi-

tà di una corretta formazione per la diagnosi di OMA ed è stato introdotto un nuovo score italiano per la definizione di gravità dell'episodio (Tab. I), semplice e di rapido utilizzo che tenga conto sia dei sintomi clinici che dei segni otoscopici.

L'otoscopio pneumatico rimane lo strumento ottimale per la diagnosi, sebbene ancora il suo utilizzo sia limitato nella pratica clinica italiana. In assenza di tale strumento il pediatra potrà fare diagnosi certa di OMA solamente in caso di otorrea, oppure di estroflessione marcata associata a flogosi della membrana timpanica insorte acutamente oppure dovrà avvalersi dell'uso combinato di otoscopio statico e dell'impedenzometro. Di seguito vengono riportate alcuni dei quesiti più rilevanti con le raccomandazioni specifiche del capitolo della diagnosi.

Quesito. Quali sono i criteri per la diagnosi corretta di OMA?

Raccomandazione. La diagnosi di OMA deve essere effettuata solamente in presenza del riscontro contemporaneo di:

- sintomatologia insorta acutamente nelle 48 ore precedenti;
- membrana timpanica con segni evidenti di flogosi;
- presenza di essudato nella cassa timpanica.

Tabella I. Score Italiano Gravità episodio OMA. L'episodio di OMA viene definito grave in caso di un punteggio allo score uguale o superiore a 4.

Temperatura corporea ascellare	
< 38,0°C	0
38,0-38,9°C	1
≥ 39,0°C	2
Compromissione condizioni generali	
Assente	0
Presente	4
Otalgia	
Lieve/moderata	0
Intensa e/o pianto inconsolabile	2
Iperemia della MT	
Lieve/moderata	0
Intensa	2
Estroflessione della MT	
Lieve/moderata	1
Marcata	4

Nota MT: membrana timpanica

Anche la sola presenza di otorrea, non secondaria ad otite esterna, con membrana timpanica perforata spontaneamente deve essere considerata di per sé segno obiettivo certo di OMA (**Raccomandazione positiva forte**).

Quesito. È utile o opportuno avvalersi di uno score clinico per definire la gravità dell'OMA?

Raccomandazione. La gravità dell'episodio può essere stabilita sulla base di un punteggio clinico.

In ogni caso dovrebbero essere valutati la presenza e il grado di segni e sintomi (quali febbre, dolore, irritabilità, iperemia, estroflessione della MT, mobilità, otorrea) (**Raccomandazione positiva debole**).

Quesito. Quali strumenti utilizzare per la diagnosi di otite media acuta?

Raccomandazione. Per effettuare diagnosi di OMA è raccomandata la ricerca di eventuale essudato nell'orecchio medio. Lo strumento ottimale è l'otoscopio pneumatico corredato di una fonte luminosa adeguata e di uno speculum delle dimensioni adatte alle caratteristiche anatomiche del CUE del bambino e non colorato (**Raccomandazione positiva forte**).

Raccomandazione. In assenza dell'otoscopio pneumatico, il pediatra dovrebbe avvalersi dell'uso combinato di otoscopio statico e di impedenzometro, oppure in caso di dubbio diagnostico dovrà rivalutare il paziente entro 48 ore per definire la diagnosi (**Raccomandazione positiva debole**).

Terapia

L'appropriatezza della terapia antibiotica nel bambino con OMA è, ancora oggi, un problema di estrema rilevanza. In varie revisioni sistematiche viene dimostrato come in paesi quali Stati Uniti, Svezia, Inghilterra, Francia, Spagna e Italia, la stesura delle linee guida abbia permesso la riduzione fino al 12% delle prescrizioni antibiotiche errate e un incremento del 58% della correttezza della prescrizione antibiotica in termini di molecola e dosaggio impiegati¹.

Già nelle precedenti linee guida italiane e nelle più recenti americane, veniva evidenziata la possibilità di eseguire la vigile attesa (strategia che prevede di osservare l'andamento clinico del bambino con OMA durante le prime 48-72 ore, trattando esclusivamente i sintomi, senza intraprendere una terapia antibiotica) nei bambini di età inferiore ai due anni con OMA mo-

lateralmente lieve in relazione ai risultati della metanalisi su dati individuali di Rovers del 2006²; due RCT di ottima qualità pubblicati successivamente^{3,4} mostravano, tuttavia, come in questi di bambini il rischio di fallimento terapeutico fosse maggiore nel gruppo che aveva assunto il placebo rispetto alla terapia antibiotica. Alla luce di queste evidenze, il panel ha concluso per indicare la terapia antibiotica immediata anche nei bambini di età inferiore a 24 mesi con OMA monolaterale lieve. Per i bambini di età superiore ai 24 mesi, il panel ha discusso i risultati della revisione sistematica Cochrane⁵ che mostrano la possibilità di eseguire con sicurezza ed efficacia la vigile attesa nella forma di OMA monolaterale grave. Tuttavia, è stato sottolineato come in alcuni casi di OMA particolarmente grave, potrebbe essere preferibile il trattamento antibiotico immediato; pertanto è stato deciso di ammettere l'esecuzione della vigile attesa come suggeriscono le evidenze scientifiche con raccomandazione positiva debole. Nella Tabella II viene riportata la sintesi della strategia terapeutica per l'episodio di OMA.

L'antibiotico di prima linea raccomandato è l'amoxicillina ad alte dosi divisa in 3 somministrazioni e l'amoxicillina + acido clavulanico (80-90 mg /kg/die calcolata su amoxicillina) in coloro che presentano un elevato rischio di patogeni resistenti.

Di seguito vengono riportate alcuni dei quesiti più rilevanti con le raccomandazioni specifiche del capitolo della terapia.

Quesito. Quando e in che modo può essere utilizzata la strategia della vigile attesa? E quando la terapia antibiotica immediata?

Raccomandazione. La terapia antibiotica immediata è raccomandata sempre nei bambini con otorrea, complicanze intracraniche, storia di ricorrenza e nei bambini con OMA di età inferiore ai 6 mesi. Nei bambini fra 6 mesi e 2 anni la terapia antibiotica immediata è raccomandata in tutte le forme di OMA bilaterale (lieve e grave) e nella monolaterale (lieve e grave); la terapia antibiotica immediata è raccomandata inoltre nei bambini di età superiore ai 2 anni con forma bilaterale grave (per la forza delle raccomandazioni vedere Tabella II).

Raccomandazione. La vigile attesa può essere applicata a bambini di età superiore a 2 anni con OMA monolaterale lieve, monolaterale grave e bilaterale lieve (per la forza delle raccomandazioni vedere Tabella II).

Tabella II. Sintesi strategia terapeutica OMA per fasce d'età ed in base alla gravità dell'episodio con relativa forza di raccomandazione.

Lateralità	Bilaterale		Monolaterale	
	Grave	Lieve	Grave	Lieve
Severità Sintomi				
Età < 6 mesi	Antibiotico immediato (raccomandazione positiva forte)	Antibiotico immediato (raccomandazione positiva forte)	Antibiotico immediato (raccomandazione positiva forte)	Antibiotico immediato (raccomandazione positiva forte)
Età 6-24 mesi	Antibiotico immediato (raccomandazione positiva forte)	Antibiotico immediato (raccomandazione positiva forte)	Antibiotico immediato (raccomandazione positiva forte)	Antibiotico immediato (raccomandazione positiva debole)
Età > 24 mesi	Antibiotico immediato (raccomandazione positiva forte)	Attesa vigile (raccomandazione positiva forte)	Attesa vigile (raccomandazione positiva debole)	Attesa vigile (raccomandazione positiva forte)

OMA Prevenzione

Nelle nuove Linee guida è disponibile un capitolo specifico per la prevenzione dell'OMA.

Viene confermata l'importanza dell'eliminazione dei fattori di rischio (esposizione fumo passivo, inquinamento ambientale, uso del succhiotto, obesità, limitazione frequenza comunità infantile) e promozione di allattamento materno e misure igieniche (lavaggi nasali). L'utilizzo di terapia complementari, prebiotici, xilitolo, Vitamina D non è raccomandato.

L'importanza della vaccinazione antipneumococcica nella prevenzione dell'OMA viene ribadita non soltanto per la prevenzione del primo episodio di OMA ma anche per le ricorrenze.

In questo aggiornamento sono stati aggiunti dei quesiti specifici sull'efficacia dei tubi timpanostomici e sulla profilassi antibiotica.

Quesito. Qual è il ruolo della timpanostomia?

Raccomandazione. Il posizionamento di tubi timpanostomici può essere effettuato in casi selezionati di OMA ricorrente che non abbiano risposto a tutte le altre strategie preventive (**Raccomandazione positiva debole**).

Quesito. Qual è il ruolo della profilassi antibiotica?

Raccomandazione. La profilassi antibiotica non è raccomandata nella prevenzione di OMA ricorrente tranne in casi selezionati (**Raccomandazione negativa debole**).

Altri membri del Panel

Paolo Becherucci, Luisa Galli, Roberto Mattina, Ma-

ria Carmen Verga, Sara Torretta, Salvatore De Masi, Martina Picca, Maria Enrica Bettinelli, Marisa Bonino, Alfonso Varricchio, Attilio Varricchio, Fabio Cardinale, Grazia Fenu, Giorgio Piacentini, Sergio Bottero, Guido Castelli Gattinara, Claudio Vicini, Paolo Biasci, Andrea Novelli, Riccardo Lubrano, Lorenzo Pignataro, Giovanni Felisati, Luciano Pinto, Giuseppe Di Mauro.

Revisori esterni

Maurizio de Martino, Firenze
Renato Cutrera, Roma
Nicola Mansi, Napoli

Società Scientifiche/ Associazioni rappresentate

Società Italiana di Pediatria (SIP), Società Italiana delle Cure Primarie Pediatriche (SICuPP), Società Italiana di Pediatria Preventiva e Sociale (SIPPS), Società Italiana di Otorinolaringologia Pediatrica (SIOP), Società Italiana di Infettivologia Pediatrica (SITIP), Società Italiana di Allergologia e Immunologia Pediatrica (SIAIP), Società Italiana Malattie Respiratorie Infantili (SIMRI), Società Italiana di Otorinolaringoiatria (SIO), Federazione Italiana Medici Pediatri (FIMP), Società Italiana di Microbiologia (SIM), Società Italiana di Chemioterapia (SIC), Società Italiana di Medicina Emergenza Urgenza Pediatrica (SIMEUP), Società Italiana di Promozione della Salute (SIPS), Associazioni dei Genitori e Cittadini.

Bibliografia

- 1 Deniz Y, van Uum RT, de Hoog MLA, et al. Impact of acute otitis media clinical practice guidelines on antibiotic and analgesic prescriptions: a systematic review. Arch Dis Child 2018;103:597-602.
- 2 Rovers MM, Glasziou P, Appelman Cl. Antibiotics for acute otitis media: a metaanalysis with individual patient data. Lancet 2006;368:1429-35.
- 3 Hoberman A, Paradise JL, Rockette HE, et al. Treatment of acute otitis media in children under 2 years of age. N Engl J Med 2011;364:105-15.
- 4 Tähtinen PA, Laine MK, Huovinen P, et al. A placebo-controlled trial of antimicrobial treatment for acute otitis media. N Engl J Med 2011;364:116-26.
- 5 Venekamp RP, Sanders SL, Glasziou PP, et al. Antibiotics for acute otitis media in children Cochrane Database Syst Rev 2015;(6):CD000219.

L'articolo è open access e divulgato sulla base della licenza "Creative Commons Attribution Non Commercial (CC BY-NC 4.0)", che consente agli utenti di distribuire, rielaborare, adattare, utilizzare i contenuti pubblicati per scopi non commerciali; consente inoltre di realizzare prodotti derivati comunque e sempre solo a fini non commerciali, citando propriamente fonte e crediti di copyright e indicando con chiarezza eventuali modifiche apportate ai testi originali.



Vaccinazione esavalente nei nati pretermine

Chiara Petrolini¹
Elena Chiappini²
Carlo Caffarelli³
Mauro Calvani⁴
Fabio Cardinale⁵
Marzia Duse⁶
Amelia Licari⁷
Sara Manti⁸
Alberto Martelli⁹
Domenico Minasi¹⁰
Michele Miraglia Del Giudice¹¹
Giovanni B. Pajno¹²
Carlo Pietrasanta¹³
Lorenza Pugini¹³
Mariangela Tosca¹⁴
Fabio Mosca¹³
Gian Luigi Marseglia⁷

Parole chiave: **pretermine, vaccinazione esavalente, immunogenicità, sicurezza**

Abstract

La vaccinazione esavalente è la tipologia vaccinale più frequentemente utilizzata in Europa data la capacità di immunizzare il bambino verso multipli agenti infettivi in un'unica somministrazione, determinando elevate proporzioni di sieroprotezione anche quando co-somministrata con altre tipologie vaccinali comprese nel nostro calendario nazionale (ad es. vaccinazione anti-pneumococcica e anti-rotavirus). In questo modo, la vaccinazione esavalente permette una riduzione dei trend epidemiologici delle 6 malattie bersaglio, insieme a un buon profilo di sicurezza, che di solito registra solo una modica frequenza di eventi avversi transitori, prevalentemente reazioni locali e febbre. La vaccinazione esavalente diventa ancora più importante per i nati pretermine, a maggiore rischio di infezioni prevenibili con i vaccini, considerando anche il ritardo nell'intraprendere le vaccinazioni spesso rilevato in questa categoria a rischio. Tutti e tre i vaccini esavalenti attualmente autorizzati e disponibili in Italia possono essere impiegati nei pretermine. In aggiunta, le ultime evidenze in letteratura riguardo la vaccinazione esavalente mostrano un'incidenza di eventi avversi simile o minore nei nati pretermine rispetto ai nati a termine, verosimilmente per la minore risposta del sistema immunitario e la ridotta capacità di indurre una risposta infiammatoria nel pretermine. Episodi di apnea sono gli eventi avversi che possono talvolta verificarsi alla prima vaccinazione nei nati pretermine più gravi e/o con storia di insufficienza respiratoria, per i quali deve essere previsto un monitoraggio cardio-saturimetrico di 48-72 ore. Il rischio di sviluppare episodi di apnea dopo la vaccinazione sembra, tuttavia, correlato a una minore età gestazionale e a un minore peso alla nascita, supportando l'ipotesi che queste manifestazioni cliniche rappresentino una risposta aspecifica del pretermine agli stimoli più differenti. La vaccinazione esavalente è in grado di determinare alte proporzioni di sieroprotezione per *H. influenzae* di tipo b (Hib), epatite B (HBV) e poliovirus (IPV) anche nei pretermine, anche se una minore età gestazionale sembra essere associata a una minore concentrazione anticorpale media specifica verso alcune tipologie vaccinali (ad es. HBV, Hib, IPV sierotipo 1 e pertosse), indipendentemente dal tipo di esavalente impiegato. In attesa di studi di effectiveness su ampie casistiche di nati pretermine, la vaccinazione esavalente deve essere somministrata in questa categoria di soggetti secondo la stessa scheda applicata nei nati a termine, osservando la sola età anagrafica e garantendo un adeguato monitoraggio clinico e cardio-saturimetrico nelle 48-72 ore successive la vaccinazione, soprattutto per quanto riguarda i soggetti a rischio di ricorrenza di apnea.

Corrispondenza

Elena Chiappini
SOD Malattie Infettive Pediatriche,
Ospedale Universitario Anna Meyer,
Dipartimento di Scienze della Salute,
Università degli Studi di Firenze
E-mail: elena.chiappini@unifi.it

¹ Dipartimento di Scienze della Salute, Università di Firenze; ² SOD Malattie Infettive Pediatriche, Ospedale Universitario Anna Meyer, Dipartimento di Scienze della Salute, Università degli Studi di Firenze; ³ Clinica Pediatrica, Dipartimento di Medicina e Chirurgia, Università di Parma; ⁴ Dipartimento di Pediatria, Ospedale S. Camillo-Forlanini, Roma; ⁵ UOC Pediatria, Servizio di Allergologia e Pneumologia Pediatrica, Azienda Ospedaliera-Universitaria "Consorziale-Policlinico", Ospedale Pediatrico Giovanni XXIII, Bari; ⁶ Dipartimento di Pediatria, Policlinico Umberto I, Sapienza Università di Roma; ⁷ Clinica Pediatrica, Fondazione IRCCS Policlinico "S. Matteo", Università di Pavia; ⁸ Dipartimento di Pediatria, Unità di Genetica e Immunologia Pediatrica, Università di Messina; ⁹ UOC Pediatria, Azienda Ospedaliera G. Salvini, Ospedali di Garbagnate Milanese e Bollate, Milano; ¹⁰ Unità Pediatrica, Ospedale di Polistena, Reggio Calabria; ¹¹ Dipartimento della Donna, del Bambino e di Chirurgia Generale e Specialistica, Università della Campania "Luigi Vanvitelli", Napoli; ¹² Dipartimento di Pediatria, Unità di Allergologia, Università di Messina; ¹³ Terapia Intensiva Neonatale, Fondazione IRCCS "Ca' Granda", Ospedale Maggiore Policlinico; Dipartimento di Scienze Cliniche e di Comunità, Università di Milano; ¹⁴ Allergologia Pediatrica, Istituto Giannina Gaslini, Genova

Introduzione

I vaccini combinati sono uno dei principali strumenti di Sanità Pubblica in grado di conferire una protezione efficace verso multipli agenti infettivi in un'unica somministrazione¹⁻⁶.

In Italia, così come nella maggior parte delle nazioni europee, la vaccinazione esavalente combinata che comprende il vaccino anti-difterite-tetano-pertosse acellulare (DTPa), anti-polio inattivato (*inactivated poliovirus vaccine*, IPV), anti-*H. influenzae* di tipo b (Hib), anti-epatite B (HBV), disponibile in commercio ormai da oltre 15 anni, è il vaccino più frequentemente impiegato in età pediatrica. La somministrazione del vaccino combinato permette, infatti, di ridurre il numero di iniezioni necessarie e pertanto il numero di possibili reazioni avverse. Il profilo di sicurezza del programma vaccinale che include i vaccini combinati è quindi migliore, complessivamente, rispetto a quello dei programmi che includono solamente vaccini mono-valenti. La riduzione del numero di sedute vaccinali si associa anche a una riduzione dei costi e a un'aumentata aderenza della famiglia al calendario vaccinale sia in termini di numero di dosi che di tempistica^{7,8}. Nelle nazioni che hanno adottato un programma basato sulla vaccinazione esavalente, infatti, i tassi di copertura nel primo anno di vita sono elevati (dal 90 al 99%) e maggiori di quelli ottenuti nei paesi che prevedono l'impiego di altri vaccini multivalenti come unica opzione o in alternativa alla vaccinazione esavalente (70-90%)⁸.

Come previsto dal calendario del Piano Nazionale Prevenzione Vaccinale (PNPV) 2017-2019 (Fig. 1), il ciclo di immunizzazione primaria con esavalente in Italia prevede 3 dosi, da somministrare a 3-5-11 mesi di età anagrafica, seguite da dosi di richiamo in età prescolare (a 6 anni) con vaccinazione anti-difterite, tetano, pertosse acellulare e polio inattivato (DTPa-IPV), in età adolescenziale (tra i 12-18 anni) con vaccinazione anti-difterite, tetano, pertosse acellulare e polio inattivato a quantità antigenica ridotta (dTpa-IPV), in età adulta, dai 19 anni, con vaccinazione anti-difterite, tetano, pertosse acellulare a quantità antigenica ridotta (dTpa) da ripetersi ogni 10 anni⁹. Grazie a questa strategia si è assistito a una drammatica riduzione dei casi delle patologie infettive bersaglio della vaccinazione esavalente¹⁰.

Attualmente in Italia sono disponibili tre vaccini esavalenti, Infanrix Hexa®, Hexyon® e Vaxelis®, i quali possono essere somministrati nei nati pretermine e le cui specifiche modalità di impiego sono descritte in RCP al paragrafo

4.4. L'EMA ha autorizzato l'impiego dei tre vaccini esavalenti anche nei nati pretermine più gravi, utilizzando lo stesso testo nelle schede tecniche dei vaccini¹¹⁻¹³ (Fig. 2). Inoltre, i tre vaccini esavalenti hanno dimostrato di essere non inferiori l'un l'altro per immunogenicità e sicurezza, anche in co-somministrazione con vaccinazione anti-pneumococcica e anti-rotavirus¹¹⁻¹⁵. Sono disponibili anche vastissimi studi di efficacia clinica ottenuti "sul campo" (*effectiveness*), condotti in nazioni come Svezia, Danimarca e Germania, per quanto riguarda patologie come la pertosse e le malattie invasive da *H. influenzae* di tipo B¹⁶⁻¹⁸.

I dati di sicurezza raccolti negli studi clinici sulla vaccinazione esavalente hanno dimostrato inoltre una buona tollerabilità di questi vaccini, confermata dai sistemi di sorveglianza post-commercializzazione di fase IV, riportando una percentuale più elevata, anche se non statisticamente significativa, di febbre e sintomi locali lievi-moderati transitori rispetto ai vaccini con minore numero di componenti^{11-13, 19-20}.

Un panel di esperti italiani delle società scientifiche SITI (Società Italiana di Igiene e Medicina Preventiva), SIP (Società Italiana di Pediatria) e FIMP (Federazione Italiana dei Medici Pediatri) ha revisionato le predette evidenze di letteratura e, insieme a un'analisi degli RCP, ha ribadito che i tre vaccini esavalenti hanno le stesse indicazioni e possono essere impiegati nei nati pretermine⁷ (Tab. I).

Infine, in una recente indagine è stato stimato che a livello globale nel 2018 circa 500 mila nati pretermine sono stati vaccinati con l'esavalente Hexyon®, mentre un simile numero di pretermine nati nello stesso anno sono stati vaccinati con Infanrix Hexa® e Vaxelis®⁸. Date le evidenze della letteratura, non può essere giustificabile, pertanto, nessun ritardo nell'intraprendere il calendario nazionale vaccinale e nessun timore nella co-somministrazione di altre tipologie vaccinali. Una volta escluse le controindicazioni assolute l'unico riferimento per l'operatore sanitario dovrà essere l'età anagrafica del bambino^{6,21}.

L'importanza di vaccinare i nati pretermine

L'OMS definisce come pretermine il bambino nato prima della 37^a settimana di gestazione; inoltre, la pre-

Vaccino	0gg-30gg	3° mese	4° mese	5° mese	6° mese	7° mese	11° mese	13° mese	15° mese	6° anno	12°-18° anno	19-49 anni	50-64 anni	> 64 anni	Soggetti ad aumentato rischio	
DTPa**		DTPa		DTPa			DTPa			DTPa***	dTpaIPV	1 dose dTpa**** ogni 10 anni			(1)	
IPV		IPV		IPV			IPV			IPV						
Epatite B	EpB-EpB*	Ep B		Ep B			Ep B								(2)	
Hib		Hib		Hib			Hib								(3)	
Pneumococco		PCV		PCV			PCV							PCV+PPSV	(4) ^^	
MPRV								MPRV		MPRV					(6) ^	
MPR								oppure MPR		oppure MPR					(5) *****	
Varicella								+ V		+ V					(6)^	
Meningococco C								Men C [§]			Men ACWY coniugato				(7)	
Meningococco B**^		Men B	Men B		Men B			Men B								
HPV											HPV [¶] : 2-3 dosi (in funzione di età e vaccino)				(8)	
Influenza														1 dose all'anno	(9) °°	
Herpes Zoster														1 dose#	(10)	
Rotavirus		Rotavirus## (due o tre dosi a seconda del tipo di vaccino)														
Epatite A															(11)	

■ Co-somministrare nella stessa seduta ■ Somministrare in seduta separata ■ Vaccini per categorie a rischio

IPV: vaccino anti-polio inattivato; Ep B: vaccino contro il virus dell'epatite B; Hib: vaccino contro le infezioni invasive da *Haemophilus influenzae* tipo b; DTPa: vaccino antidifterite-tetano-pertosse acellulare; dTpa: vaccino antidifterite-tetano-pertosse acellulare, formulazione per adulti; dTpa-IPV: vaccino anti-difterite-tetano-pertosse acellulare e polio inattivato, formulazione per adulti; MPRV: vaccino tetravalente per morbillo, parotite, rosolia e varicella; MPR: vaccino trivalente per morbillo, parotite, rosolia; V: vaccino contro la varicella; PCV: vaccino pneumococcico coniugato; PPSV: vaccino pneumococcico polisaccaridico; MenC: vaccino contro il meningococco C coniugato; MenB: vaccino contro il meningococco B; HPV: vaccino contro i papillomavirus; Influenza: vaccino contro l'influenza stagionale; Rotavirus: vaccino contro i rotavirus

Figura 1. Calendario vaccinale del PNPV 2017-2019.

maturità si distingue in lieve, media e grave in base all'età gestazionale alla nascita (Tab. II). Il rispetto del calendario vaccinale è cruciale per i bambini a maggior rischio di malattie prevenibili con le vaccinazioni, fra cui i nati pretermine, popolazione fragile per l'imaturità della loro barriera cutaneo-mucosa e del loro sistema immunitario sia innato che acquisito, in grado di determinare una funzione subottimale dei linfociti B e T ²²⁻²⁴. È nota in letteratura infatti un'incrementata incidenza di quadri clinici come sepsi ²⁵⁻²⁸, pertosse ²⁹, infezioni invasive da pneumococco ³⁰ e influenza ³¹ nei nati pretermine, indipendentemente dal tipo di vaccino esavalente impiegato. Anche

il minore passaggio transplacentare di anticorpi IgG di origine materna nei nati pretermine rappresenta un ulteriore fattore di rischio per infezioni ²². Nonostante una immunizzazione nei confronti delle malattie prevenibili con i vaccini sia auspicabile per i nati pretermine e prevista dalle raccomandazioni internazionali, diversi studi hanno mostrato, tuttavia, bassi livelli di copertura vaccinale e ritardi nell'intraprendere il calendario nei nati pretermine ³²⁻³⁵. Un'indagine preliminare di uno studio di sorveglianza post-commercializzazione sulla vaccinazione esavalente, in cui sono stati impiegati i vaccini Infanrix Hexa[®] ed Hexyon[®], ha mostrato come solo il 57,6% dei nati pretermine della

Infanrix Hexa® ¹¹	Hexyon® ¹²	Vaxelis® ¹³
<p>Quando l'immunizzazione primaria viene effettuata in neonati molto pretermine (nati a 28 settimane di gestazione o prima), e in particolare per i neonati con una precedente storia di insufficienza respiratoria, deve essere considerato il rischio potenziale di insorgenza di apnea e la necessità di monitorare la respirazione per le 48-72 ore successive alla vaccinazione. Poiché il beneficio della vaccinazione in questi neonati è elevato, la vaccinazione non deve essere sospesa o rimandata.</p>	<p>Quando si somministrano i cicli per l'immunizzazione primaria a neonati molto prematuri (nati dopo un periodo di gestazione ≤ 28 settimane) e in particolare ai neonati con anamnesi di insufficienza respiratoria, si deve prendere in considerazione il potenziale rischio di apnea e la necessità di un monitoraggio respiratorio per 48-72 ore. Poiché il beneficio della vaccinazione è elevato in questo gruppo di neonati, la vaccinazione non deve essere sospesa o rinviata.</p>	<p>Quando si somministrano i cicli per l'immunizzazione primaria a neonati molto prematuri (nati dopo un periodo di gestazione ≤ 28 settimane) e, in particolare, a neonati con anamnesi di insufficienza respiratoria, deve essere considerato il potenziale rischio di apnea e la necessità di un monitoraggio respiratorio per 48-72 ore. Poiché il beneficio della vaccinazione è elevato in questo gruppo di neonati, la vaccinazione non deve essere sospesa o rinviata.</p>

Figura 2. Infanrix Hexa®, Hexyon® e Vaxelis®. RCP, paragrafo 4.4 relativo alle specifiche modalità d'impiego dei vaccini nei nati pretermine più gravi, cioè nati con ≤ 28 settimane di gestazione e recente storia di insufficienza respiratoria¹¹⁻¹³.

Tabella I. Confronto indicazioni e impiego dei tre vaccini esavalenti (da Orsi et al., 2018⁷, mod.).

	Infanrix Hexa® ¹¹	Hexyon® ¹²	Vaxelis® ¹³
Hib -PRP	10 µg coniugato a tossoide tetanico	12 µg coniugato a tossoide tetanico	3 µg coniugato a proteina di membrana meningococco (OMP)
Pertosse	PT 25 µg FHA 25 µg PRN 8 µg	PT 25 µg FHA 25 µg	PT 20 µg FHA 20 µg PRN3 µg FIM type 2,3: 5 µg
Tossoide difterico	Non meno di 30 UI * valore medio	Non meno di 20 UI * limite inferiore IC 95%	Non meno di 20 UI * limite inferiore IC 95%
Tossoide tetanico	Non meno di 40 UI	Non meno di 40 UI	Non meno di 40 UI
IPV polio	Virus inattivato Tipi 1, 2, 3	Virus inattivato Tipi 1, 2, 3	Virus inattivato Tipi 1, 2, 3
Epatite B - HBsAg prodotto in	<i>Saccharomyces cerevisiae</i>	<i>Hansenula polymorpha</i>	<i>Saccharomyces cerevisiae</i>
Pronto all'uso	No	Sì	Sì
Co-somministrazioni calendario PNPV	Sì	Sì	Sì
Pretermine	Sì	Sì	Sì
Età minima	Non specificato	6 settimane	6 settimane
Età massima	Nessun limite	Nessun limite	Nessun limite
Follow-up studi di persistenza anticorpale	Sì	Sì	Sì
Dati di <i>effectiveness</i>	Sì	Sì	Al momento non disponibili

Tabella II. Classificazione dei nati pretermine in settimane di gestazione (Fonte: World Health Organization. *Preterm birth. Fact sheet. 2016. www.who.int/mediacentre/factsheets/fs363/en/*).

Classificazione prematurità	Settimane di gestazione
Lieve	da 32 a < 37
Media	da 28 a 32
Grave	< 28

regione Puglia nel 2017 fosse stato vaccinato entro il 90° giorno di vita³⁶. L'*ACTION follow-up project* (Accesso alle Cure e Terapie Intensive Ostetrico Neonatali, *Access to Obstetrical and Neonatological Intensive Care follow-up project*) che ha valutato i pretermine nati a 22-31 settimane di età gestazionale (EG) in 5 regioni italiane nel triennio 2003-2005 (Friuli-Venezia-Giulia, Toscana, Marche, Lazio, Calabria) ha mostrato come il ritardo nell'intraprendere i calendari vaccinali sia correlabile a un minore peso ed EG alla nascita, a una seconda ospedalizzazione dopo la dimissione dal reparto di terapia intensiva neonatale (TIN), alla disoccupazione materna/paterna, all'aumentare del numero di figli nel nucleo familiare, a più basse condizioni socio-economiche, alla presenza in anamnesi di paralisi cerebrale infantile e all'appartenenza a etnie diverse da quella caucasica³³. Alcune possibili ragioni alla base di un ritardo nell'intraprendere il calendario vaccinale sembrano essere il timore di una minore efficacia del vaccino o di una maggiore incidenza o gravità di eventuali eventi avversi nei nati pretermine³⁷⁻⁴⁰. Diversi studi hanno dimostrato una risposta immunitaria protettiva nella gran parte dei bambini nati pretermine con diversi tipi di vaccini combinati, inclusi gli esavalenti⁴¹⁻⁴². Una recente revisione sistematica della letteratura ha mostrato che la proporzione di bambini nati pretermine in grado di sviluppare una risposta umorale specifica è generalmente simile a quella dei nati a termine per la maggior parte dei vaccini, con dati contrastanti per la vaccinazione anti-pneumococcica (PCV) anche se PCV7 ha mostrato un'*effectiveness* ottimale sul campo in uno studio tedesco⁴³⁻⁴⁴. Una buona proporzione di sieroprotezione è stata riscontrata dopo la vaccinazione nei confronti di Hib, meningococco C (MenC), HBV, influenza e poliovirus nei bambini nati pretermine, anche se una minore età

gestazionale è risultata essere associata a una minore concentrazione anticorpale media specifica verso alcune tipologie vaccinali (ad es. HBV, Hib, IPV, influenza, PCV e pertosse), suggerendo una minore immunogenicità nei nati pretermine⁴³. Anche se è stato ipotizzato un possibile deficit della risposta Th1 nei bambini nati pretermine²², diversi studi hanno osservato un'appropriata risposta cellulo-mediata nei confronti di numerose tipologie vaccinali (ad es. vaccino con bacillo di Calmette Guérin, pertosse, IPV)⁴³. Solo 4 articoli hanno valutato l'*effectiveness* del vaccino per rotavirus, influenza, PCV e pertosse⁴⁴⁻⁴⁷. È importante sottolineare, comunque, che fino a oggi gli studi di popolazione disponibili non hanno documentato nessuna differenza di *effectiveness* fra nati a termine e pretermine.

Per quanto riguarda la sicurezza delle vaccinazioni nei nati pretermine invece l'iperemia e la tumefazione nella sede di inoculo sono gli eventi avversi locali più frequentemente riportati⁴³, mentre le apnee e le alterazioni della reattività (ad es. sopore, irritabilità e riduzione dell'alimentazione) sono gli eventi avversi sistemici più frequentemente riscontrati⁴³. Il rischio di sviluppare episodi di apnea dopo la vaccinazione sembra, tuttavia, correlato a una minore EG e a un minore peso alla nascita, supportando l'ipotesi che queste manifestazioni cliniche rappresentino una risposta aspecifica del pretermine agli stimoli più differenti. Le apnee nei pretermine sono infatti evenienze comuni durante molte altre procedure mediche³⁹⁻⁴²⁻⁴⁸⁻⁵¹. Nel complesso i vaccini inattivati e vivi attenuati sembrano essere sicuri, ben tollerati ed efficaci nei bambini nati pretermine, per cui le linee guida internazionali raccomandano di adottare nel bambino nato pretermine lo stesso calendario vaccinale dei nati a termine, considerando la sola età anagrafica del bambino senza necessità di ridurre o frazionare le dosi della schedula vaccinale⁵²⁻⁵⁷.

Metodi

È stata effettuata una ricerca sistematica della letteratura pubblicata dall'1 gennaio 2008 al 30 giugno 2019 consultando i database PubMed MEDLINE e Cochrane Library, utilizzando la seguente espressione booleana ("infant, preterm"[MeSH Terms]) AND "vaccination"[MeSH terms] e selezionando solo articoli pubblicati in lingua inglese. Sono state esaminate

inoltre le bibliografie degli articoli identificati con la strategia di ricerca al fine di recuperare eventuali ulteriori pubblicazioni pertinenti. Un primo screening degli articoli identificati con la strategia di ricerca è stato effettuato sulla base del titolo e dell'abstract, includendo solo studi prospettici o retrospettivi osservazionali e trial clinici riguardanti la vaccinazione esavalente nei nati a termine e i pretermine. Sono stati inclusi anche gli studi nei quali la vaccinazione esavalente veniva co-somministrata con altre tipologie vaccinali (ad es. PCV, anti-rotavirus, anti-VRS, antinfluenzale). Sono stati esclusi gli articoli non pertinenti, i commentaries, le lettere, i case series riguardanti una casistica < 10 bambini, le reviews, i duplicati e gli articoli non scritti in lingua inglese. Per ogni studio sono stati valutati e riassunti in tabelle i seguenti dati: l'anno di pubblicazione, la tipologia dello studio, l'EG della popolazione, il numero di bambini inclusi nello studio, la tipologia di vaccinazione somministrata, l'outcome dello studio (ad es. parametri di laboratorio per l'immunogenicità, indicatori clinici per l'effectiveness e gli eventi avversi riportati per la sicurezza), il periodo di follow-up ed eventuali bias/limiti dello studio.

Risultati

Sono stati identificati 16 articoli in merito alla vaccinazione esavalente nei nati pretermine, dei quali 13 e 5 riguardanti rispettivamente la sicurezza^{39 40 51 58-67} (Tab. III) e l'immunogenicità^{59 61 68-70} (Tab. IV) di questo tipo di vaccino somministrato secondo il ciclo primario vaccinale a 3 dosi, come raccomandato dal *Centers for Disease Control and Prevention*⁷¹. Fra i 13 studi di sicurezza 11 presentavano come obiettivo primario la vaccinazione esavalente^{39 40 51 59-60 62-67}, mentre 2^{58 61} avevano come obiettivo primario altre tipologie vaccinali (PCV e anti-rotavirus) in co-somministrazione con l'esavalente. In 9 su 11 studi di sicurezza sulla vaccinazione esavalente veniva effettuata la co-somministrazione di altre tipologie vaccinali^{39 40 59 60 62-67} nella stessa seduta vaccinale.

Per quanto riguarda la sicurezza della vaccinazione esavalente, diversi studi^{59,62} hanno mostrato una simile o minore incidenza di eventi avversi sia locali che siste-

mici correlabili alla vaccinazione nei nati pretermine rispetto ai nati a termine, verosimilmente per la minore capacità di indurre una risposta infiammatoria nei nati pretermine, anche in co-somministrazione con PCV. Nessuno dei gravi eventi avversi osservati negli studi è stato considerato causalmente correlato alla vaccinazione⁶¹⁻⁶³. Le apnee e le alterazioni della reattività nei bambini pretermine sono stati gli eventi avversi più frequentemente riportati^{62 64}. Numerosi studi hanno mostrato soprattutto un incremento dell'incidenza di apnee nei nati pretermine dopo la vaccinazione esavalente^{40 57 62-67}. I bambini nati pretermine che hanno manifestato episodi di apnea dopo la vaccinazione esavalente sono generalmente coloro che hanno mostrato condizioni cliniche più critiche (ad es. per pregresse sepsi a esordio tardivo), che hanno necessitato di un maggiore supporto mediante *Continuous Positive Airway Pressure* (CPAP) e che presentano anamnesi positive per analoghi episodi, particolarmente nelle 24 ore precedenti la somministrazione della vaccinazione^{40 57 62-67}. Un minore peso alla nascita (< 2 kg), una minore età gestazionale (≤ 31 settimane EG) ed età cronologica (< 67 giorni), l'anamnesi positiva per episodi analoghi e l'ospedalizzazione per complicanze correlate alla prematurità rappresentano fattori di rischio di ricorrenza di apnee post-vaccinali^{40 67} anche alla seconda dose della schedula vaccinale con percentuale variabile nelle casistiche (4,4-18%)^{39 40}. Una relazione causale fra il vaccino e la comparsa di eventi cardio-respiratori continua a essere, tuttavia, ampiamente dibattuta. Gli studi a nostra disposizione sono spesso di natura retrospettiva, senza gruppo di controllo e con campioni troppo limitati per dimostrare una differenza statisticamente significativa nell'incidenza di questi eventi nei nati pretermine. Diventa spesso difficile, inoltre, distinguere le apnee correlabili alla vaccinazione rispetto a quelle dovute all'instabilità clinica del nato pretermine per altre comorbidità associate (ad es. l'emorragia periventricolare, la displasia broncopolmonare e sepsi a esordio tardivo). L'unico studio prospettico controllato randomizzato a nostra disposizione di Carbone et al.⁵¹ suggerisce, infatti, che il vaccino non contribuisca direttamente agli eventi cardio-respiratori, non mostrando alcuna differenza nella frequenza e nella gravità di apnee/bradicardie in coloro che avevano ricevuto la vaccinazione rispetto ai controlli. Dato il potenziale rischio di apnea riportato in diversi studi, tuttavia, i nati pretermine ancora

ricoverati ai 2 mesi di vita dovrebbero essere vaccinati prima della dimissione dalla TIN con un monitoraggio clinico e cardio-saturimetrico per le 48-72 ore successive la vaccinazione, soprattutto per quanto riguarda i pretermine *Very Low Birth Weight* (VLBW) con un'anamnesi positiva per eventi cardio-respiratori, se specialmente nelle 24 ore precedenti la somministrazione del vaccino⁴³. Nel caso si sia verificato un episodio cardio-respiratorio dopo la prima dose vaccinale, la seconda dose dovrebbe essere somministrata in ambiente protetto in quegli individui ad alto rischio di ricorrenza.

Soffermandoci invece sull'immunogenicità della vaccinazione esavalente sono descritte in letteratura alte proporzioni di sieroprotezione^{59 61 68-70}, anche se una minore EG sembra essere associata a una minore concentrazione anticorpale media specifica verso alcune tipologie vaccinali (ad es. HBV, Hib, IPV sierotipo 1 e pertosse)^{59 68-70}. Tali dati sono concordi con studi precedenti nei quali le proporzioni di avvenuta sieroprotezione raggiungevano il 98,7-100% dei bambini nati pretermine⁷¹⁻⁷³. Proporzioni minori, anche se elevate, sono descritte nei confronti della pertosse e Hib (92,4 e del 92,5% rispettivamente dei nati pretermine)⁷². Sebbene EG e peso alla nascita sembrano essere associati a una minore concentrazione anticorpale media di anticorpi anti-Hib, una dose booster di vaccino esavalente è in grado, tuttavia, di determinare una sieroconversione degli anticorpi anti-PRP (anti-poliribosil ribitol fosfato) >1 mcg/ml nel 98,2% dei nati pretermine, suggerendo una memoria immunologica adeguata anche in questa popolazione⁷⁴. È ancora dibattuta, invece, in letteratura la capacità dei nati pretermine di indurre un'adeguata risposta umorale nei confronti della vaccinazione per HBV: la proporzione di sieroconversione per HBV si è mostrata simile nei VLBW e nei LBW (93,7 vs 94,9% rispettivamente), sebbene la percentuale di sieropositività si sia mostrata inferiore dopo il ciclo primario e dopo la dose booster nei VLBW^{69 70 72}. Al contrario, Omenaca et al. non hanno riportato differenze statisticamente significative della risposta umorale alla vaccinazione HBV nei nati pretermine di minore EG e peso alla nascita né dopo ciclo primario né dopo richiamo⁷⁵. Per quanto riguarda la risposta cellulo-mediata nei nati pretermine abbiamo a disposizione solo lo studio di Klein et al., che ha mostrato livelli comparabili di risposta delle cellule T

della memoria per IPV nei nati a termine e nei pretermine dopo vaccinazione combinata esavalente, mentre questi ultimi presentavano in minore misura una risposta proliferativa linfomonocitica al test di stimolazione⁵⁹.

L'immunogenicità della vaccinazione esavalente in co-somministrazione con altre tipologie vaccinali è stata valutata in particolar modo dallo studio di Omenaca et al.^{61 76}. In questo studio su 286 bambini la proporzione di sieroprotezione dopo ciclo primario di esavalente co-somministrato con vaccino antipneumococcico ha raggiunto il 100% per ciascun vaccino contenuto nell'esavalente, mostrando inoltre un evidente incremento della concentrazione media anticorpale dopo dose booster per tutti gli agenti infettivi compresi nei vaccini^{61 76}.

Dobbiamo tuttavia evidenziare come siano molto scarsi al momento i dati di *effectiveness* riguardo l'uso dell'esavalente nei nati pretermine. Negli studi a nostra disposizione, inoltre, è stata applicata una schedula vaccinale caratterizzata dalla schedula 3+1 come raccomandato dal *Centers for Disease Control and Prevention*⁷⁷, mentre in alcuni paesi europei, fra i quali l'Italia, viene applicata una schedula vaccinale ridotta (2 + 1). Ulteriori studi sono necessari al fine di definire con maggior dettaglio l'immunogenicità e l'*effectiveness* della vaccinazione esavalente con schedula ridotta nei nati pretermine, cercando di analizzare anche le potenziali differenze nei sottogruppi di nati pretermine, ad esempio negli estremi pretermine (< 29 settimane di EG), al fine di valutare la necessità di dosi vaccinali aggiuntive o di una somministrazione anticipata delle dosi booster.

Date le ultime evidenze scientifiche sia le linee guida internazionali che il PNPV non consigliano alcuna differenza di gestione tra i nati a termine e pretermine per la schedula vaccinale. Anche i riassunti delle caratteristiche dei prodotti (RCP) esavalenti disponibili in commercio in Italia^{11 13} non presentano indicazioni specifiche per i nati pretermine. Due di questi prodotti riportano in scheda tecnica dati clinici su casistiche di numero limitato di pretermine, mentre il terzo¹² non riporta dati specifici in questa categoria di bambini, sebbene siano stati raccolti dati di utilizzo e di *effectiveness* in un programma di sorveglianza epidemiologica in Toscana⁷⁸.

Fra le precauzioni di impiego riportate nei RCP delle 3 tipologie di esavalente attualmente in commercio viene

annoverato il noto rischio di potenziale insorgenza di apnea soprattutto per i nati < 28 settimane EG e con anamnesi positiva di insufficienza respiratoria, indicando un monitoraggio in ambito ospedaliero per le 48-72 ore successive alla somministrazione vaccinale.

Conclusioni

La vaccinazione combinata esavalente mostra un profilo di sicurezza e immunogenicità clinicamente accettabile anche quando somministrata ai nati pretermine e insieme ad altre tipologie vaccinali del nostro calendario nazionale. Inoltre, relativamente alla vaccinazione esavalente nei pretermine:

- i tre vaccini esavalenti disponibili in Italia hanno le stesse indicazioni e possono essere somministrati nei nati pretermine;
- sebbene siano necessari ulteriori studi riguardo l'*effectiveness*, non è giustificabile nessun ritardo di somministrazione nei pretermine clinicamente stabili;
- i pretermine devono essere immunizzati in accordo alla sola età anagrafica, negli stessi tempi e modi dei nati a termine;
- i pretermine più gravi e che risultano ancora ricoverati al momento in cui dovrebbero intraprendere le vaccinazioni devono ricevere la prima dose vaccinale in regime di ricovero, particolarmente in caso di pretermine nati ≤ 31 settimane di EG, con un peso alla nascita < 2 kg, con precedenti episodi di apnea/bradicardia prima della vaccinazione e/o con grave displasia broncopolmonare, al fine di garantire un monitoraggio clinico e cardio-saturimetrico per le 48-72 ore successive la vaccinazione;
- nel caso si sia verificato un episodio cardio-respiratorio dopo la prima dose vaccinale, la seconda dose dovrebbe essere somministrata in ambiente protetto;
- le specifiche modalità di somministrazione dei vaccini esavalenti nei pretermine più gravi, cioè nati dopo ≤ 28 settimane di gestazione e con recente storia di insufficienza respiratoria, sono riportate con lo stesso testo in ciascun RCP al paragrafo 4.4, e cioè prevedono un monitoraggio aggiuntivo della respirazione per le 48-72 ore successive alla prima vaccinazione.

Tabella III. Studi riguardo la sicurezza della vaccinazione esavalente co-somministrata con altre tipologie vaccinali nei pretermine.

Autore (anno)	Disegno dello studio	Numero di bambini	Età gestazionale (EG) in settimane (s)	Sede	Vaccino	Obiettivo	Follow-up (FU) dopo il vaccino	Risultati	Bias
Wilińska et al. (2016) ⁶²	Prospettico osservazionale	138	73 ≤ 28 s 65 > 28 s	Polonia	DTPa, IPV, HBV, Hib, Co-somministrazione: PCV7	Valutare incidenza di eventi avversi dopo il vaccino monitorando i parametri CR e la temperatura corporea	72 ore	<ul style="list-style-type: none"> Le apnee e le alterazioni della reattività sono gli eventi avversi più frequenti (4 e 9% rispettivamente) I nati pretermine che presentano apnee hanno sperimentato in maniera statisticamente più frequente sepsi a esordio tardivo (p = 0,028) e un uso più prolungato di <i>continuous positive air pressure</i> (CPAP) (p = 0,033) 	<ul style="list-style-type: none"> Nessun gruppo di controllo Campione limitato
De Meo et al. (2015) ⁶⁵	Retrospectivo di coorte multicentrico	13.926	≤ 28 s	Stati Uniti d'America	DTPa, IPV, HBV, Hib Co-somministrazione: PCV7	Valutare il numero di accertamenti per sepsi (prelievo di emocolture), l'aumentato fabbisogno di supporto respiratorio, convulsioni e morte nei 3 gg successivi la vaccinazione	3 gg	<ul style="list-style-type: none"> L'incidenza di accertamenti per sepsi e il fabbisogno di supporto respiratorio aumenta dopo la vaccinazione Bambini con un'EG di 23-24 settimane dimostrano un'aumentata incidenza di accertamenti per sepsi e un'aumentata necessità di supporto respiratorio rispetto a bambini con EG maggiore (27-28 settimane) Un'anamnesi positiva per sepsi da Gram+ è associata a un'aumentata frequenza di accertamenti per sepsi dopo la somministrazione del vaccino 	<ul style="list-style-type: none"> Effetto <i>healthy vaccinated</i> Clinici documentano più facilmente eventi avversi che accadono nelle immediate vicinanze della somministrazione del vaccino
McCrosan et al. (2015) ⁶⁰	Retrospectivo	344	< 37 s	Irlanda	DTPa, IPV, HBV, Hib, Co-somministrazione: PCV7	Valutare la sicurezza dei vaccini nei pretermine		Nessun bambino ha presentato eventi avversi	<ul style="list-style-type: none"> Studio retrospettivo Non chiaro il periodo di follow-up
Anderson et al. (2012) ⁶³	Retrospectivo	203	≤ 28 s	Australia	DTPa, IPV, HBV, Hib, Co-somministrazione: PCV7	Valutare le apnee nelle 48 ore successive la vaccinazione ai 2 mesi di vita	48 ore	<ul style="list-style-type: none"> 17 pretermine hanno presentato un quadro clinico compatibile con apnea (incidenza 8,4%) dopo la vaccinazione ai 2 mesi I bambini che hanno sperimentato un'apnea ai 2 mesi di vita hanno in maniera statisticamente significativa una minore EG e un minore peso alla nascita Nessuna reazione alle successive dosi vaccinali 	<ul style="list-style-type: none"> Campione limitato Mancanza di monitoraggio cardiocaturimetrico nel 50% dei casi alla dose vaccinale dei 4 mesi

(continua)

Tabella III (segue). Studi riguardo la sicurezza della vaccinazione esavalente co-somministrata con altre tipologie vaccinali nei pretermine.

Autore (anno)	Disegno dello studio	Numero di bambini	Età gestazionale (EG) in settimane (s)	Sede	Vaccino	Obiettivo	Follow-up (FU) dopo il vaccino	Risultati	Bias
Clifford V et al. (2011) ³⁹	Retrospectivo osservazionale	46	38 < 37 s 8 ≥ 37 s	Austria	DTPa, IPV, HBV, HiB, Co-somministrazione: PCV7, rotavirus	<ul style="list-style-type: none"> Valutare la ricorrenza di eventi avversi nelle 48 ore successive il vaccino ai 2 e 4 mesi di vita Indagare eventuali fattori di rischio di ricorrenza di apnea 	48 ore	<ul style="list-style-type: none"> 35/38 pretermine ha un'apnea dopo il vaccino ai 2 mesi, 3/38 dopo il vaccino ai 4 mesi 7/38 (18%) pretermine ha una ricorrenza delle apnee Un minore peso alla nascita ($p = 0,04$) e l'ospedalizzazione per complicanze correlate alla prematurità ($p = 0,01$) incrementano il rischio di ricorrenza di apnea Nessun bambino con apnee post-vaccinali ricorrenti ai 4 mesi ha presentato un'apnea dopo la terza dose vaccinale ai 6 mesi 	<ul style="list-style-type: none"> Campione limitato Studio retrospettivo
Furck et al. (2010) ⁶⁴	Prospettico osservazionale	473	< 37 s	Germania	DTPa, Hib, HBV, IPV Co-somministrazione: PCV7	Valutare gli eventi avversi nelle 48 ore successive il vaccino	48 ore	<ul style="list-style-type: none"> La frequenza di eventi avversi è 10,8 e 2,8% rispettivamente per apnea/bradicardia e reazioni locali/febbre Incidenza di apnea/bradicardia aumenta in co-somministrazione con PCV7, ma non in maniera statisticamente significativa Il rischio di andare incontro a episodi di apnea si riduce con l'aumentare dell'EG La febbre è statisticamente più significativa nei bambini con emorragia cerebrale di grado 3-4 o con leucomalacia periventricolare (OR 8,7 e 8,2 rispettivamente) 	<ul style="list-style-type: none"> I 3 gruppi non hanno lo stesso numero di bambini L'EG al momento della vaccinazione si riduce con l'avanzare degli anni
Hacking et al. (2010) ⁶⁶	Retrospectivo di coorte	411	27 s	Austria	DTPa, Hib, HBV, IPV Co-somministrazione: PCV7, rotavirus	Valutare la necessità di supporto respiratorio (CPAP) o di ventilazione a pressione positiva intermittente (IPPV) nei 7 gg successivi il vaccino ai 2 mesi	7 gg	<ul style="list-style-type: none"> 22/411 (5%) pretermine sperimentano un peggioramento respiratorio nei 3 gg successivi il vaccino, attribuibile solamente all'immunizzazione I bambini che hanno necessità di un supporto respiratorio dopo il vaccino hanno una maggiore incidenza pregressa di sepsi ($p = 0,02$) e un maggiore tempo cumulativo medio di uso di CPAP prima del vaccino ($p = 0,03$) 	<ul style="list-style-type: none"> Studio retrospettivo

(continua)

Tabella III (segue). Studi riguardo la sicurezza della vaccinazione esavalente co-somministrata con altre tipologie vaccinali nei pretermine.

Autore (anno)	Disegno dello studio	Numero di bambini	Età gestazionale (EG) in settimane (s)	Sede	Vaccino	Obiettivo	Follow-up (FU) dopo il vaccino	Risultati	Bias
Klein et al. (2010) ⁵⁹	Prospettico <i>self-controlled case series approach</i>	83	33 < 37s 50 ≥ 37s	Stati Uniti d'America	DTPa, Hib, HBV, IPV Co-somministrazione: PCV7	Descrivere gli eventi avversi 30 gg dopo ogni dose vaccinale confrontandone la frequenza nei pretermine e nei nati a termine	30 gg	<ul style="list-style-type: none"> Nessun evento avverso riportato nei 2 gruppi L'analisi <i>self-controlled case series</i> non ha mostrato incremento degli eventi avversi nei nati a termine e nei pretermine dopo nessuna somministrazione vaccinale 	Campione limitato
Carbone et al. (2008) ⁵¹	Prospettico, randomizzato, controllato, doppio cieco, multicentrico	197	< 37 s	Stati Uniti d'America	DTPa, IPV, Hib, HBV	Valutare l'incremento di eventi CR dopo vaccinazione nei pretermine	48 ore	Nessun incremento di eventi CR nel gruppo dei vaccinati rispetto al gruppo di controllo	Nessun follow-up a lungo termine nei Gruppo dei controlli
Flatz-Jequier et al. (2008) ⁴⁰	Retrospectivo	135	< 32 s	Svizzera	DTPa, IPV, Hib, HBV Co-somministrazione: PCV7, anti VRS	Valutare la frequenza di eventi CR dopo vaccinazione esavalente nei bambini VLBW nelle 48 ore successive la seconda dose di vaccino	48 ore	<ul style="list-style-type: none"> 34/135 VLBW (25%) hanno presentato evento CR dopo dose vaccinale a 2 mesi 6/33 che avevano presentato reazione dopo la 1ª dose vaccinale hanno necessitato un intervento medico (ad es. supplementazione di ossigeno, stimolazione tattile, ventilazione con maschera) dopo il vaccino a 4 mesi Nessun bambino ha mostrato un evento CR dopo la terza dose vaccinale Un analogo pregresso evento CR post-vaccinale è fattore di rischio di ricorrenza 	Studio retrospettivo
Klein et al. (2008) ⁶⁷	Retrospectivo	497	456 ≤ 30 s 41 31-41 s	Stati Uniti d'America	DTPa, IPV, HBV, Hib Co-somministrazione: PCV, influenza	Valutare i fattori associate con le apnee post-vaccinali	48 ore	<ul style="list-style-type: none"> 95% apnee post-vaccinali (62/65) accade in pretermine nati ≤ 31 settimane di EG L'analisi bivariata mostra che la presenza di apnee pre-vaccinale è marcatamente associata alla comparsa di apnee post-vaccinali (p < 0,0001) L'analisi multivariate ha riscontrato che uno SNAP-II > 10 (AOR: 4.2; 95% IC: 1,2-14,3), l'età cronologica < 67 gg (AOR: 2,3; 95% IC: 1,1-4,8) e il peso < 2 kg (AOR: 2,1; 95% IC: 1-4,5) sono associati con le apnee post-vaccinali 	

(continua)

Tabella III (segue). Studi riguardo la sicurezza della vaccinazione esavalente co-somministrata con altre tipologie vaccinali nei pretermine.

Autore (anno)	Disegno dello studio	Numero di bambini	Età gestazionale (EG) in settimane (s)	Sede	Vaccino	Obiettivo	Follow-up (FU) dopo il vaccino	Risultati	Bias
Omenaca et al. (2012) ⁵⁸	Trial prospettico, multicentrico, randomizzato, controllato, in doppio cieco	250	≥ 27 < 37	Francia, Portogallo, Polonia, Spagna	Rotavirus Co-somministrazione: DTPa, IPV, Hib, HBV	Valutare l'incidenza di eventi avversi a 15 e 31 gg dopo la vaccinazione e gli eventuali eventi avversi gravi	31 gg	<ul style="list-style-type: none"> • Frequenza simile di eventi avversi riportati nel gruppo dei vaccinati e nel gruppo placebo ($p = 0,266$) • Nei 31 gg successivi la dose vaccinale è stato riportato almeno un evento avverso sia nel gruppo dei vaccinati per rotavirus che nel gruppo placebo • La percentuale di tutti gli eventi avversi compresi quelli di grado 3 riportata a 15 gg dal vaccino è simile in entrambi i gruppi ($p > 0,05$) con l'irritabilità come evento più comune 	
Omeñaca et al. (2011) ⁶¹	Trial prospettico	286	50 27-30 s 87 31-36 s 149 ≥ 37 s	Spagna, Grecia	PHID-CV Co-somministrazione con DTPa, IPV, Hib, HBV	Valutare la sicurezza di PHID-CV e dei vaccini co-somministrati ai 2-4-6 mesi e 16-18 mesi Valutare gli eventi avversi locali e sistemici 31 gg dopo la dose vaccinale e gli eventi avversi gravi nei 6 mesi successivi la dose booster	31 gg (6 mesi per gli eventi avversi severi)	<ul style="list-style-type: none"> • Gli eventi avversi sistemici più frequentemente osservati sono l'irritabilità, il sopore, la febbre e la perdita di appetito, ma l'incidenza di eventi avversi sistemici di alto grado è bassa (ad es 0,8-1,5% per quanto riguarda la febbre > 39°C nei 4 gg successivi le dosi del ciclo primari, 7,1% per quanto riguarda quella successiva la dose booster) • L'incidenza di eventi avversi locali di grado 3 è bassa (< 5,3%) in entrambi i gruppi ma maggiore dopo la dose booster nei nati a termine • Nessun evento avverso severo è stato considerato correlabile causalmente al vaccino • È stato osservato un episodio di apnea in un pretermine dopo la prima dose di vaccino, ma non è stato considerato correlabile al vaccino e non ha lasciato sequele 	

DTPa: difterite, tetano, pertosse acellulare; IPV: vaccino inattivato anti-polio; HBV: vaccino anti-epatite B; PCV7: vaccino antipneumococcico eptavalente; PCV13: vaccino antipneumococcico 13valente; Hib: vaccino per *H. influenzae* di tipo b; SNAP-II: *Score for Neonatal Acute Physiology II*; VLBW: *Very Low Birth Weight*; PHID-CV: vaccino antipneumococcico decavalente (PCV10) coniugato alla proteina D di *H. influenzae* non tipizzabile; CR: cardio-respiratorio; gg: giorni.

Tabella IV. Studi riguardanti l'immunogenicità della vaccinazione esavalente nei pretermine.

Autore (anno)	Studio	Numero di bambini	Età gestazionale (EG) in settimane (s)	Sede	Vaccino	Obiettivo	Risultati	Bias
Vermeulen et al. (2013) ⁶⁸	Osservazionale prospettico di coorte	68 <ul style="list-style-type: none"> • 22 immunizzati con vaccino cellulare (Pw) • 24 immunizzati con vaccino acellulare a 2 componenti (Pa-2) • 22 immunizzati con vaccino acellulare a 3 componenti (Pa-3) 	< 31 s	Belgio	3 tipi: Pw, Pa-2, Pa-3	Valutare la risposta cellulare specifica a 1 anno nei pretermine attraverso la secrezione di citochine dopo stimolazione antigenica	<ul style="list-style-type: none"> • Più della metà dei pretermine vaccinati con Pw o Pa-2 sviluppa ai 3 e 6 mesi una risposta • IFN-γ a FHA e PT • Nessun effetto della dose booster sulla secrezione di IFN-γ indotta da FHA o PT nei 3 gruppi • Il vaccino Pa induce una maggiore secrezione di citochine Th2 in risposta a FHA e PT, rispetto ai bambini vaccinati con Pw 	Campione limitato
Omeñaca et al. (2011) ⁶¹	Prospettico	286	<ul style="list-style-type: none"> • Gruppo I: 27-30 s • Gruppo II: 31-36 s • Gruppo III: ≥ 37 s 	Spagna, Grecia	PHiD-CV Co-somministrazione DTPa, IPV, HBV, Hib, PCV	Valutare l'immunogenicità di PHiD-CV a 2, 4, 6 mesi valutando il titolo anticorpale come OPA o GMC 1 mese dopo il ciclo primario vaccinale e 1 mese dopo la dose booster	Un mese dopo il ciclo primario vaccinale e la dose booster, tutti i bambini erano sieroprotetti nei confronti degli antigeni dei vaccini cosomministrati	
Omeñaca et al. (2011) ⁶⁹	Prospettico di fase IIIb, controllato, multicentrico	309	<ul style="list-style-type: none"> • 56 gruppo I: ≤ 31 s • 107 gruppo II: 32-36 s • 150 gruppo III: ≥ 37 s 	Spagna	Hib-MenC-TT ai 2, 4, 6 mesi e ai 16-18 mesi Co-somministrazione DTPa, IPV, HBV, Hib, PCV, rotavirus	Valutare l'immunogenicità di Hib-MenC-TT nei pretermine misurando il titolo anticorpale specifico 1 mese dopo la terza dose e 1 mese dopo la dose booster	<ul style="list-style-type: none"> • La percentuale di soggetti con concentrazione di anticorpi anti-PRP compatibili con sieroprotezione è $\geq 99\%$ in tutti i gruppi • La dose booster induce un incremento marcato della GCM anti-PRP, dopo una riduzione della percentuale di soggetti con titoli sieroprotettivi prima della dose booster • Almeno il 97,5% dei soggetti in ciascun gruppo ha concentrazioni di anticorpi anti-HBs >10 mIU/mL a 1 mese dopo la terza dose vaccinale • Il titolo di anticorpi anti-HBV dopo la dose 3 è significativamente minore nei pretermine del gruppo I rispetto ai nati con EG maggiori 	

(continua)

Tabella IV (segue). Studi riguardanti l'immunogenicità della vaccinazione esavalente nei pretermine.

Autore (anno)	Studio	Numero di bambini	Età gestazionale (EG) in settimane (s)	Sede	Vaccino	Obiettivo	Risultati	Bias
Klein et al. (2010) ⁵⁹	Prospettico osservazionale	88 33 ≤ 33 s 50 ≥ 37 s	≤ 31,3-39,5 s	Stati Uniti d'America	DTPa, IPV, HBV, Hib Co-somministrazione PCV	Confrontare la risposta umorale e cellulare dei pretermine vs nati a termine dopo il ciclo primario vaccinale	<ul style="list-style-type: none"> • I pretermine e i nati a termine sviluppano livelli comparabili di risposta delle cellule T della memoria verso i poliovirus di tipo 3 • Per quanto riguarda la proliferazione linfo-monocellulare i pretermine presentano meno frequentemente un indice di stimolazione positivo rispetto ai nati a termine (p = 0,03) • Tutti i soggetti hanno titoli anticorpali sieroprotettivi per i 3 tipi di poliovirus • La GMC verso il sierotipo 1 della polio è significativamente minore nei pretermine rispetto ai nati a termine 	
Omeñaca et al. (2010) ⁷⁰	Trial prospettico	182	93 < 37 s 89 ≥ 37 s	Spagna	DTPa, IPV, HBV, Hib	Valutare la risposta verso il vaccino dell'epatite B nei pretermine dopo il ciclo vaccinale primario e la dose booster	<ul style="list-style-type: none"> • Il 93,4 e il 95,2% dei pretermine e dei nati a termine rispettivamente mostra sieroprotezione nei confronti di HBV dopo il ciclo primario vaccinale • Le GMCs per HBV dopo ciclo primario sono più basse nel gruppo dei nati pretermine rispetto al gruppo dei nati a termine, sebbene non in maniera statisticamente significativa • 6 pretermine (6,59%) non rispondono né al ciclo primario né alla dose booster • I non responders hanno un'EG ≤ 31 s di cui 2 sono gravi IUGR 	

DTaP: difterite, tetano, pertosse acellulare; IPV: vaccino inattivato anti-polio; HBV: vaccino anti-epatite B; PCV7: vaccino antipneumococcico eptavalente; PCV13: vaccino antipneumococcico 13valente; Hib: vaccino per *H. influenzae* di tipo b; Hib-MenC-TT: vaccino per *H. influenzae* di tipo B-Neisseria meningitidis sierogruppo di tipo C; PHID-CV: vaccino antipneumococcico decavalente (PCV10) coniugato alla proteina D di *H. influenzae* non tipizzabile; SNAP-II: *Score for Neonatal Acute Physiology II*; PT: tossina della pertosse; FHA: fitoemoagglutinina; OPA: attività opsonofagocitica; GMCs: concentrazione media geometrica; PRP: antipoliribosilribitolfosfate.

Bibliografia

- 1 Agenzia Italiana del Farmaco. Vaccinazioni come strumento di sanità pubblica: le conclusioni del Consiglio UE. Disponibile online al link: www.aifa.gov.it/content/vaccinazioni-come-strumento-di-sanit%C3%A0-pubblica-le-conclusioni-del-consiglio-ue.
- 2 Skibinski D, Baudner B, Singh MO, et al. Combination vaccines. *J Global Infect Dis* 2011;3:63-72.
- 3 Decker MD. Principles of pediatric combination vaccines and practical issues related to use in clinical practice. *Pediatr Infect Dis J* 2001;20:10-8.
- 4 Maman K, Zollner Y, Greco D, et al. The value of childhood combination vaccines: from beliefs to evidence. *Hum Vaccin Immunother* 2015;11:2132-41.
- 5 Vidor E, Soubeyrand B. Manufacturing DTaP-based combination vaccines: industrial challenges around essential public health tools. *Expert Rev Vaccines* 2016;15:1575-82.
- 6 Obando-Pacheco P, Rivero-Calle I, Gomez-Rial J, et al. New perspectives for hexavalent vaccines. *Vaccine* 2018;36:5485-94.
- 7 Orsi A, Azzari C, Bozzola E, et al. Hexavalent vaccines: characteristics of available products and practical considerations from a panel of Italian experts. *J Prev Med Hyg* 2018;59:E107-19.
- 8 A white paper to understand the market structure of pediatric pertussis combination vaccines. Disponibile online al link: www.reportlinker.com/insight/white-paper-understand-market-structure-pediatric-pertussis-combination-vaccines.html.
- 9 Ministero della Salute. Piano Nazionale Prevenzione Vaccinale 2017-2019.
- 10 Pezzotti P, Bellino S, Prestinaci F, et al. The impact of immunization programs on 10 vaccine preventable diseases in Italy: 1900-2015. *Vaccine* 2018;36:1435-43.
- 11 Infanrix Hexa®, RCP. Disponibile sul sito AIFA al link: https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/aifa/servlet/PdfDownloadServlet?pdfFileName=footer_000231_034960_RCP.pdf&retry=0&sys=m0b113.
- 12 Hexyon®, RCP. Disponibile sul sito AIFA al link: https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/aifa/servlet/PdfDownloadServlet?pdfFileName=footer_000737_042817_FL.pdf&retry=0&sys=m0b113.
- 13 Vaxelis®, RCP. Disponibile sul sito EMA al link: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/vaxelis-epar-product-information_it.pdf.
- 14 Vesikari T, Silfverdal S, Jordanov E, et al. A randomized controlled study of DTaP-IPV-HB-PRP-T, a fully liquid hexavalent vaccine administered in a 3, 5 and 11 to 12 month schedule. *Pediatr Infect Dis J* 2017;36:87-93.
- 15 Silfverdal S, Icardi G, Vesikari T, et al. A phase III randomized double blind clinical trial of an investigational hexavalent vaccine given at 2,4 and 11-12 months. *Vaccine* 2016;34:3810-6.
- 16 Hviid A, Stellfeld M, Andersen P, et al. Impact of routine vaccination with a pertussis toxoid vaccine in Denmark. *Vaccine* 2004;22:3530-4.
- 17 Thiorry-Carstensen B, Dalby T, Stevner M, et al. Experience with monocomponent acellular pertussis combination vaccines for infants, children, adolescents and adults-a review of safety, immunogenicity, efficacy and effectiveness studies and 15 years of field experience. *Vaccine* 2013;31:5178-91.
- 18 Kalies H, Grote V, Sielder A, et al. Effectiveness of hexavalent vaccines against invasive *Haemophilus influenzae* type b disease. Germany's experience after 5 years of licensure. *Vaccine* 2008;26:2545-52.
- 19 Zepp F, Schmitt H, Cleerhout J, et al. Review of 8 years of experience with Infanrix Hexa TM (DTPa-HBV-IPV/Hib hexavalent vaccine). *Expert Rev Vaccines* 2009;8:663-78.
- 20 AIFA. Rapporto sulla sorveglianza post marketing dei vaccini in Italia 2016. www.aifa.gov.it/sites/default/files/Rapporto_Vaccini_2016.pdf.
- 21 Greenberg D, Feldman S. Vaccine interchangeability. *Clin Pediatr* 2003;42:93-9.
- 22 Esposito S, Fumagalli M, Principi N. Immunogenicity, safety and tolerability of vaccinations in premature infants. *Expert Rev Vaccines* 2012;11:1199-209.
- 23 Crawford NW, Bines JE, Royle J, et al. Optimizing immunization in pediatric special risk groups. *Expert Rev Vaccines* 2011;10:175-86.
- 24 Palmeira P, Quinello C, Silveira-Lessa AL, et al. IgG placental transfer in healthy and pathological pregnancies. *Clin Dev Immunol* 2012;2012:985646.
- 25 Siegrist CA, Córdova M, Brandt C, et al. Determinants of infant responses to vaccines in presence of maternal antibodies. *Vaccine* 1998;16:1409-14.
- 26 Bonhoeffer J, Siegrist CA, Heath PT. Immunisation of premature infants. *Arch Dis Child* 2006;91:929-35.
- 27 Lawn JE, Osrin D, Adler A, et al. Four million neonatal deaths: counting and attribution of cause of death. *Paediatr Perinat Epidemiol* 2008;22:410-6.
- 28 Stoll BJ, Hansen N, Fanaroff AA, et al. Late-onset sepsis in very low birth weight neonates: the experience of the NICHD Neonatal Research Network. *Pediatrics* 2002;110:285-91.
- 29 Langkamp DL, Davis JP. Increased risk of reported pertussis and hospitalization associated with pertussis in low birth weight children. *J Pediatr* 1996;128:654-9.
- 30 Shinefield H, Black S, Ray P, et al. Efficacy, immunogenicity and safety of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine in low birth weight and preterm infants. *Pediatr Infect Dis J* 2002;21:182-6.
- 31 Grohskopf LA, Sokolow LZ, Broder KR, et al. Prevention and control of seasonal influenza with vaccines: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices-United States, 2018-19 Influenza Season. *MMWR Recomm Rep* 2018;67:1-20.
- 32 Sisson H, Gardiner E, Watson R. Vaccination timeliness in preterm infants: an integrative review of the literature. *J Clin Nurs* 2017;26:4094-104.
- 33 Tozzi AE, Piga S, Corchia C, et al. Timeliness of routine immunization in a population-based Italian cohort of very preterm infants: results of the ACTION follow-up project. *Vaccine* 2014;32:793-9.
- 34 Gopal SH, Edwards KM, Creech B, et al. Variability in immunization practices for preterm infants. *Am J Perinatol* 2018;35:1394-8.
- 35 Laforgia N, Di Mauro A, Bianchi FP, et al. Are pre-terms born timely and right immunized? Results of an Italian cohort study. *Hum Vaccin Immunother* 2018;14:1398-402.

- 36 Moffa L, Fortunato F, Del Matto G, et al. Risultati preliminari di uno studio di sorveglianza postmarketing dei vaccini esavalenti nei bambini nati pretermine in Puglia nel 2017. 51° Congresso Nazionale SITI 2018 (abstract code: SIT9123-47). <http://www.igienistionline.it/docs/2018/41abstract.pdf>.
- 37 Moss SJ, Fenton AC, Toomey JA, et al. Responses to a conjugate pneumococcal vaccine in preterm infants immunized at 2, 3, and 4 months of age. *Clin Vaccine Immunol* 2010;17:1810-6.
- 38 Vázquez L, Garcia F, Rüttimann R, et al. Immunogenicity and reactogenicity of DTPa-HBV-IPV/Hib vaccine as primary and booster vaccination in low-birth-weight premature infants. *Acta Paediatr* 2008;97:1243-9.
- 39 Clifford V, Crawford NW, Royle J, et al. Recurrent apnoea post immunisation: informing re-immunisation policy. *Vaccine* 2011;29:5681-7.
- 40 Flatz-Jequier A, Posfay-Barbe KM, Pfister RE, et al. Recurrence of cardiorespiratory events following repeat DTaP-based combined immunization in very low birth weight premature infants. *J Pediatr* 2008;153:429-31.
- 41 Rückinger S, van der Linden M, von Kries R. Effect of heptavalent pneumococcal conjugate vaccination on invasive pneumococcal disease in preterm born infants. *BMC Infect Dis* 2010;10:12.
- 42 D'Angio CT, Boohene PA, Mowrer A, et al. Measles-mumps-rubella and varicella vaccine responses in extremely preterm infants. *Pediatrics* 2007;119:e574-9.
- 43 Chiappini E, Petrolini C, Sandini E, et al. Update on vaccination of preterm infants: a systematic review about safety and efficacy/effectiveness. Proposal for a position statement by Italian Society of Pediatric Allergology and Immunology jointly with the Italian Society of Neonatology. *Expert Rev Vaccines* 2019;18:523-45.
- 44 Rückinger S, Van der Linden M, Von Kries R. Effect of heptavalent pneumococcal conjugate vaccination on invasive pneumococcal disease in preterm born infants. *BMC Infect Dis* 2010;10:12-6.
- 45 Roué JM, Nowak E, Le Gal G, et al. Impact of rotavirus vaccine on premature infants. *Clin Vaccine Immunol* 2014;21:1404-09.
- 46 Shen S, Campitelli MA, Calzavara A, et al. Seasonal influenza vaccine effectiveness in pre- and full-term children aged 6-23 months over multiple seasons. *Vaccine* 2013;31:2974-8.
- 47 Hviid A. Effectiveness of two pertussis vaccines in preterm Danish children. *Vaccine* 2009;27:3035-8.
- 48 Schulzke S, Heininger U, Lücking-Famira M, et al. Apnoea and bradycardia in preterm infants following immunisation with pentavalent or hexavalent vaccines. *Eur J Pediatr* 2005;164:432-5.
- 49 Faldella G, Galletti S, Corvaglia L, et al. Safety of DTaP-IPV-Hib-HBV hexavalent vaccine in very premature infants. *Vaccine* 2007;25:1036-42.
- 50 Lee J, Robinson JL, Spady DW. Frequency of apnea, bradycardia, and desaturations following first diphtheria-tetanus-pertussis-inactivated polio-Haemophilus influenzae type B immunization in hospitalized preterm infants. *BMC Pediatr* 2006;6:20.
- 51 Carbone T, McEntire B, Kissin D, et al. Absence of an increase in cardiorespiratory events after diphtheria-tetanus-acellular pertussis immunization in preterm infants: a randomized, multicenter study. *Pediatrics* 2008;121:e1085-90.
- 52 Pickering LK, Baker CJ, Kimberlin DW. Preterm and low birth weight infants. In: *Red Book 2012, Report of the Committee on Infectious Diseases*. 29th ed. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics 2012, pp. 69-71.
- 53 American Academy of Pediatrics. Red book online: Immunization in preterm and low birth weight infants. 2015. Retrieved from: <http://redbook.aap.org/chapter.aspx?sectionId=88187007&bookId=1484&resultClick=1> on 20 April 2016.
- 54 Australian Government. The Australian immunisation handbook; Groups with special vaccination requirements. 2016. Retrieved from: <http://www.immunise.health.gov.au/internet/immunise/publishing.nsf/Content/Handbook10-home~handbook10part3~handbook10-3-3#3-3-2> on 20 April 2016.
- 55 Davis RL, Rubanowice D, Shinefield HR, et al. Immunization levels among premature and low-birth-weight infants and risk factors for delayed up-to-date immunization status. Centers for Disease Control and Prevention Vaccine Safety Datalink Group. *JAMA* 1999;282:547-53.
- 56 Doherty M, Schmidt-Ott R, Santos JI, et al. Vaccination of special populations: protecting the vulnerable. *Vaccine* 2016;34:6681-90.
- 57 Saari TN, American Academy of Pediatrics Committee on Infectious Diseases. Immunization of preterm and low birth weight infants. American Academy of Pediatrics Committee on Infectious Diseases. *Pediatrics* 2003;112:193-8.
- 58 Omenaca F, Sarlangue J, Szenborn L, et al. Safety, reactogenicity and immunogenicity of the human rotavirus vaccine in preterm European Infants: a randomized phase IIIb study. *Pediatr Infect Dis J* 2012;31:487-93.
- 59 Klein NP, Gans HA, Sung P, et al. Preterm infants' T cell responses to inactivated poliovirus vaccine. *J Infect Dis* 2010;201:214-22.
- 60 McCrossan P, McCafferty C, Murphy C, et al. Retrospective review of administration of childhood primary vaccination schedule in an Irish tertiary neonatal intensive care unit. *Public Health* 2015;30:1-3.
- 61 Omeñaca F, Merino JM, Tejedor JC, et al. Immunization of preterm infants with 10-valent pneumococcal conjugate vaccine. *Pediatrics* 2011;128:e290-8.
- 62 Wilińska M, Warakomska M, Gluszczyk-Idziakowska E, et al. Risk factors for adverse events after vaccinations performed during the initial hospitalization of infants born prematurely. *Dev Period Med* 2016;20:296-305.
- 63 Anderson J, Noori K, Morris SA. Apnoea after the 2-month immunisation in extremely preterm infants: what happens with the 4-month immunisation? *J Paediatr Child Health* 2013;49:E217-20.
- 64 Furck AK, Richter JW, Kattner E. Very low birth weight infants have only few adverse events after timely immunization. *J Perinatol* 2010;30:118-21.
- 65 DeMeo SD, Raman SR, Hornik CP, et al. Adverse events after routine immunization of extremely low birth weight infants. *JAMA Pediatr* 2015;169:740-5.
- 66 Hacking DF, Davis PG, Wong E, et al. Frequency of respiratory deterioration after immunisation in preterm infants. *J Paediatr Child Health* 2010;46:742-8.
- 67 Klein NP, Massolo ML, Greene J, et al. Risk factors for develop-

- ing apnea after immunization in the Neonatal Intensive Care Unit. *Pediatrics*.2008;121:463-9.
- ⁶⁸ Vermeulen F, Dirix V, Verscheure V, et al. Persistence at one year of age of antigen-induced cellular immune responses in preterm infants vaccinated against whooping cough: comparison of three different vaccines and effect of a booster dose. *Vaccine* 2013;31:1981-6.
- ⁶⁹ Omeñaca F, Aristegui J, Tejedor JC, et al. Combined Haemophilus Influenzae type B-Neisseria meningitidis serogroup C vaccine is immunogenic and well tolerated in preterm infants when coadministered with other routinely recommended vaccines. *Pediatr Infect Dis J* 2011;30:e216-24.
- ⁷⁰ Omeñaca F, Garcia-Sicilia J, Boceta R, et al. Hepatitis B response of premature infants after primary and booster immunisation with a diphtheria-tetanus-acellular pertussis-hepatitis B-inactivated poliovirus/haemophilus influenzae type B vaccine. *Infect Dis Obstet Gynecol* 2010;2010:802503.
- ⁷¹ Omeñaca F, Garcia-Sicilia J, García-Corbeira P, et al. Response of preterm newborns to immunization with a hexavalent diphtheria-tetanus-acellular pertussis-hepatitis B virus-inactivated polio and Haemophilus influenzae type b vaccine: first experiences and solutions to a serious and sensitive issue. *Pediatrics* 2005;116:1292-8.
- ⁷² Vázquez L, Garcia F, Rüttimann R, et al. Immunogenicity and reactogenicity of DTPa-HBV-IPV/Hib vaccine as primary and booster vaccination in low-birth-weight premature infants. *Acta Paediatr* 2008;97:1243-9.
- ⁷³ Omeñaca F, Garcia-Sicilia J, Boceta R, et al. Antibody persistence and booster vaccination during the second and fifth years of life in a cohort of children who were born prematurely. *Pediatr Infect Dis J* 2007;26:824-9.
- ⁷⁴ Omeñaca F, Garcia-Sicilia J, García-Corbeira P, et al. Antipolyribosyl ribitol phosphate response of premature infants to primary and booster vaccination with a combined diphtheria-tetanus-acellular pertussis-hepatitis B-inactivated polio virus/Haemophilus influenzae type b vaccine. *Pediatrics* 2007;119:e179-85.
- ⁷⁵ Omeñaca F, Garcia-Sicilia J, Boceta R, et al. Hepatitis B response of premature infants after primary and booster immunisation with a diphtheria-tetanus-acellular pertussis-hepatitis B-inactivated poliovirus/haemophilus influenzae type B vaccine. *Infect Dis Obstet Gynecol* 2010;2010:802503.
- ⁷⁶ Omeñaca F, Vázquez L, Garcia-Corbeira P, et al. Immunization of preterm infants with GSK's hexavalent combined diphtheria-tetanus-acellular pertussis-hepatitis B-inactivated poliovirus-Haemophilus influenzae type B conjugate vaccine: a review of safety and immunogenicity. *Vaccine* 2018;36:986-96.
- ⁷⁷ Robinson CL, Bernstein H, Romero JR, et al. Advisory Committee on immunization practices recommended immunization schedule for children and adolescents aged 18 years or younger - United States, 2019. *Weekly* 2019;68:112-4.
- ⁷⁸ Azzari C, Ricci S, Lippi F, et al. Vaccinazione esavalente: nuove evidenze scientifiche e falsi miti da sfatare. *Rivista di Immunologia e Allergologia Pediatrica* 2017;31(03):32-9.

L'articolo è open access e divulgato sulla base della licenza "Creative Commons Attribution Non Commercial (CC BY-NC 4.0)", che consente agli utenti di distribuire, rielaborare, adattare, utilizzare i contenuti pubblicati per scopi non commerciali; consente inoltre di realizzare prodotti derivati comunque e sempre solo a fini non commerciali, citando propriamente fonte e crediti di copyright e indicando con chiarezza eventuali modifiche apportate ai testi originali.



La Rete Allergologica Pediatrica in Trentino: esempio di integrazione fra Ospedale e Territorio

Manuela Pace¹
Serena Moser¹
Mattia Giovannini²
Giuseppe Menna¹
Ugo Pradal¹
Ermanno Baldo³
Rete Allergologica Pediatrica
Trentina

¹ UOC di Pediatria, Presidio Ospedaliero "S. Maria del Carmine" di Rovereto; APSS (Azienda Provinciale per i Servizi sanitari), Trento; ² SODc Allergologia, Dipartimento di Pediatria, Azienda Ospedaliero Universitaria Anna Meyer, Firenze; ³ Centro di Diagnosi, Cura e Riabilitazione ad Alta Quota delle Malattie Respiratorie del Bambino e dell'Adolescente, Istituto "Pio XII", Misurina (BL)

Parole chiave: Rete Allergologica Pediatrica, ottimizzazione assistenziale, Trentino, Trento, Rovereto

Abstract

Negli ultimi anni vi è stato un aumento della condizione atopica con un maggior impatto socio-sanitario ed economico. Una corretta gestione delle allergopatie ed un percorso condiviso tra ospedale e territorio permetterebbe una diagnosi precoce e corretta. L'obiettivo perseguito in quest'ottica in Trentino è stata la realizzazione di una Rete Allergologica Pediatrica, ritenuta lo strumento più idoneo per definire percorsi clinico-diagnostici in ambito allergologico.

La Rete Allergologica Trentina è organizzata su tre livelli: un Primo Livello effettuato dai pediatri di libera scelta; un Secondo Livello presso gli ambulatori ospedalieri di Trento e Rovereto ed infine un Terzo Livello presso l'Ospedale di Rovereto. Dall'inizio dell'attività a giugno 2016 fino a dicembre 2018 sono state eseguite dal Primo Livello 1412 visite con uno snellimento dell'attività ospedaliera con riduzione delle liste d'attesa e migliore accessibilità da parte dei pazienti avvicinando la prestazione al domicilio.

Introduzione

Il trend in aumento delle patologie allergiche degli ultimi anni ha assunto un corrispondente rilievo sanitario, economico e sociale ¹⁻³. Un percorso integrato fra ospedale e territorio può rappresentare una gestione efficace, in grado di garantire anche una diagnosi precoce. Territori con una grande frammentazione geografica interna della popolazione rendono una strategia di questo tipo ancora più importante, come in Trentino, dove la geomorfologia montana determina la lontananza di alcune porzioni della popolazione rispetto ai maggiori centri della Provincia. In quest'ottica in Trentino è stata perseguita l'istituzione di una Rete Allergologica Pediatrica, ritenuta lo strumento più idoneo per ottimizzare i percorsi assistenziali in ambito allergologico pediatrico. Gli obiettivi della Rete Allergologica Pediatrica in Trentino sono stati i seguenti:

- Garantire una modalità di approccio integrato alla patologia allergica, facilitando l'accesso degli utenti alle strutture ed attuando percorsi interspecialistici.
- Garantire la qualità delle prestazioni con risposte omogenee sul territorio, una continuità assistenziale ed un'equità di accesso alle cure.
- Garantire il migliore utilizzo delle risorse umane, utilizzando gli specialisti di Allergologia Pediatrica e completando la Rete con l'inserimento di specialisti pediatri di libera scelta in possesso di idonea formazione ("Corso di Alta formazione Universitaria in Allergologia e Immunologia Pediatrica" in collaborazione con l'Università di Bologna e "stage" formativi presso i centri di terzo livello) e disponibili ad assumere il ruolo di riferimento riconoscendo loro il compenso previsto dall'All. E-bis dell'ACN ⁴⁻⁶, nonché il rimborso delle quote di iscrizione ai corsi di formazione specialistica.
- L'attività sanitaria di tutti gli specialisti disponibili deve essere coordinata secondo le specifiche competenze professionali e in sinergia con i colleghi pediatri non specialisti.

Corrispondenza

Ermanno Baldo
Centro di Diagnosi, Cura e Riabilitazione ad Alta Quota delle Malattie Respiratorie del Bambino e dell'Adolescente, Istituto "Pio XII", Misurina (BL)
E-mail: ermanno@baldo.tn.it

- Facilitare il passaggio di informazioni ed uniformare procedure e protocolli all'interno della Rete tramite un percorso di formazione continua e di aggiornamento su tutto il personale medico e paramedico.
- Predisporre un iter per la gestione delle patologie di maggiore impegno.
- Garantire un'efficace valutazione delle attività svolte.

Metodi

La Rete Allergologica Trentina è organizzata su tre livelli: un primo livello gestito dai pediatri di libera scelta che hanno aderito alla formazione della Rete Allergologica Pediatrica; un secondo livello attuato presso gli ambulatori ospedalieri di Trento e Rovereto ed infine un terzo livello presso l'Ospedale di Rovereto. Ad ogni livello corrispondono diversi profili di professionalità in campo allergologico pediatrico, in grado di soddisfare le specifiche esigenze territoriali.

Il primo livello prevede l'inquadramento e la gestione di patologie come oculorinite allergica, asma episodica e dermatite atopica lieve e garantisce prestazioni diagnostiche definite di primo livello come visita, esecuzione di test allergologici cutanei e di test di funzionalità respiratoria di base (spirometria basale e dopo broncodilatazione) con una prescrizione terapeutica adeguata.

Sono stati coinvolti nei diversi ambulatori distribuiti nei distretti (2 pediatri di libera scelta presso il Distretto Centro Nord, 4 pediatri di libera scelta presso il Distretto Centro Sud, 2 pediatri di libera scelta presso il Distretto Est ed infine 2 presso il Distretto Ovest) (Fig. 1).

Il secondo livello prevede visite allergologiche e broncopneumologiche pediatriche sia come prima visita che come follow-up, diagnostica per allergie alimentari anche con esecuzione di test di provocazione orale e test da sforzo con corsa libera.

Questi esami vengono effettuati anche dal terzo livello con aggiunta di test da sforzo su tapis roulant, test di valutazione per la tolleranza allo sforzo, diagnostica per allergia a farmaci e vaccini, impostazione di un percorso diagnostico nel sospetto di allergia al veleno di imenotteri, misura delle resisten-

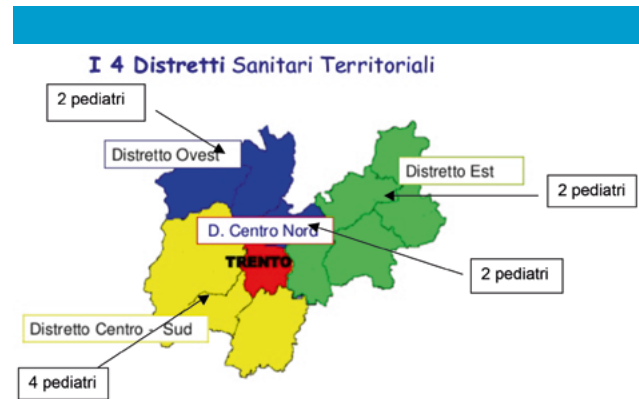


Figura 1. Ambulatori distribuiti nei diversi distretti.

ze bronchiali, dosaggio dell'ossido nitrico esalato e nasale, citologia nasale e dell'escreato bronchiale indotto con inalazione di soluzione ipertonica, raccolta dell'escreato bronchiale per coltura con determinazione di antibiogramma. Ad eccezione del percorso diagnostico nel sospetto di allergia al veleno di imenotteri che viene eseguito presso l'Ospedale di Trento, le restanti indagini di terzo livello vengono effettuate presso la Pediatria di Rovereto, dove essendo anche il Centro di Fibrosi Cistica, si dispone di personale infermieristico e fisioterapico qualificato. Ovviamente un livello superiore di assistenza è anche in grado, a complemento diagnostico-terapeutico, di fornire le prestazioni incluse nei livelli inferiori. In caso di mancanza di posti disponibili in lista presso strutture di primo livello, i pazienti vengono indirizzati verso strutture di livello superiore. Un riassunto delle principali prestazioni erogate in ciascun livello di assistenza con le rispettive strutture erogatrici della Rete Allergologica Pediatrica è indicato nella Tabella I.

L'iter operativo prevede quindi che il pediatra di libera scelta o il medico di medicina generale fornisca al paziente un'impegnativa nella quale specifichi quello che è necessario per il proprio paziente che verrà inviato o al primo, al secondo o al terzo livello. La prenotazione della prima visita viene effettuata attraverso il Centro Unico Prenotazioni del Trentino, mentre le eventuali visite successive, definite in un percorso clinico diagnostico-terapeutico proposto e condiviso con il pediatra di libera scelta, sono prenotate direttamente dal personale dell'ambulatorio.

Tabella I. Riassunto delle principali prestazioni erogate in ciascun livello di assistenza con le rispettive strutture erogatrici della Rete Allergologica Pediatrica.

Livelli	RETE ALLERGOLOGICA PROVINCIALE	
	Prestazioni	Struttura erogatrice
I	Visite allergologiche pediatriche RAO C e RAO E, ovvero quando i bisogni clinici del paziente rientrano nelle parole chiave e riportate nella tabella che segue: <ul style="list-style-type: none"> • Valutazione allergologica pediatrica di primo livello • Esecuzione di prick test cutanei • Spirometria basale e dopo broncodilatatore 	P.L.S. rete * Centri di II livello se non posti disponibili in lista presso le strutture territoriali
II	<ul style="list-style-type: none"> • Visita allergologica e bronco-pneumologica pediatrica • Visita allergologica e bronco-pneumologica pediatrica di controllo e follow up • Diagnostica per l'allergia agli alimenti anche con esecuzione del test di tolleranza • Spirometria globale • Spirometria con test di broncodilatazione • Test da sforzo con corsa libera 	U.O. Pediatria, Ospedale di Trento
		U.O. Pediatria, Ospedale di Rovereto
III	<ul style="list-style-type: none"> • Spirometria e protocollo diagnostico per la valutazione della tolleranza ai farmaci per via inalatoria • Test da sforzo con tapis roulant • Test di valutazione per la tolleranza allo sforzo • Diagnostica per allergia a farmaci e vaccini • Diagnostica per allergia al veleno di imenotteri • Resistenze bronchiali • Dosaggio dell'ossido nitrico esalato e nasale • Citologia nasale e dell'escreato bronchiale 	U.O. Pediatria, Ospedale di Rovereto

Risultati

La fase operativa della Rete Allergologica Pediatrica Trentina è iniziata nel giugno 2016. Alcuni centri hanno iniziato contemporaneamente, altri in seguito. Dall'inizio dell'attività a fine 2018 sono state effettuate dal primo livello 1412 visite, suddivise nei diversi distretti come illustrato nella Figura 2.

Nello specifico nel 2016, da giugno a fine anno, sono state effettuate 226 visite, di cui soltanto 8 pazienti (3,5%) hanno in seguito presentato la necessità di effettuare ulteriori accertamenti presso il secondo o terzo livello, in particolare per test da sforzo, test di provocazione orale o per immunoterapia per veleno di imenotteri.

Nel 2017 sono state effettuate 573 visite, di cui solamente 11 pazienti (1,9%) ha effettuato visite presso il secondo e terzo livello. Nel corso del 2018 sono state effettuate 613 visite, di cui 9 pazienti (1,5%) è stato valutato presso il secondo o terzo livello.

Discussione

Il progetto della Rete Allergologica in Trentino non è

stato una novità in Italia ma ha preso spunto da altre realtà sanitarie.

In Piemonte nel 2004 si è iniziato a parlare di Rete Allergologica: in questo caso di tipo assistenziale, riconoscibile dagli utenti e dagli operatori, e capace di valorizzare e razionalizzare le strutture ed il personale sanitario già operativi in quest'ambito⁷. Si trattava di una rete di tipo ospedaliero dove sono stati messi in relazione tra loro servizi di allergologia attivi in tutte le aziende sanitarie piemontesi tramite sistema informatico in maniera tale da adeguare i loro percorsi di prevenzione, diagnosi e terapia mediante protocolli comuni. Sono stati istituiti anche degli osservatori sulla gestione delle gravi reazioni in allergologia, di cui abbiamo informazioni tramite report fino al 2009.

Nel 2009 la Regione Toscana ha promosso la realizzazione della Rete Regionale della Pediatria Specialistica (RRPS), identificando anche l'Allergologia fra i settori coinvolti, con l'obiettivo di definire le competenze di primo, secondo e terzo livello, ottimizzare il raccordo ospedale-territorio e stabilire le modalità per una formazione continua integrata⁸. Nel primo livello sono stati coinvolti anche in questo caso i pediatri di libera scelta, deputati alla diagnosi, alla terapia di

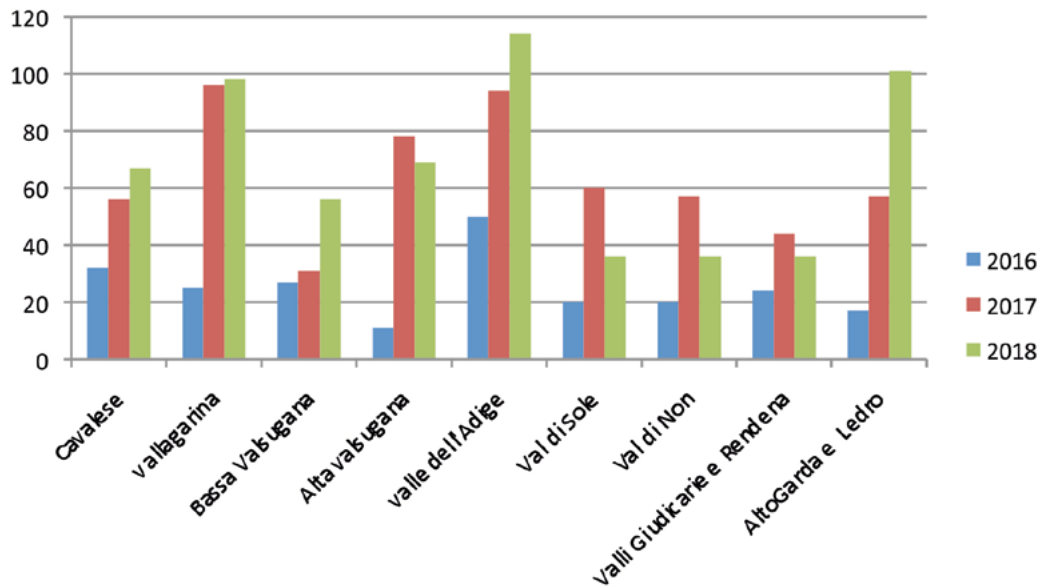


Figura 2. Visite effettuate dal primo livello da giugno 2016 a fine 2018, con loro suddivisione nei diversi distretti.

base ed al follow-up. La loro formazione è stata garantita mediante degli incontri periodici continuativi. Questa visione sottende un ruolo complementare del pediatra di famiglia e del pediatra allergologo, con una competenza relativa dipendente dalla frequenza epidemiologica delle patologie stesse, elemento che fornisce una certa impostazione su quali sono i compiti delle varie figure professionali. Laddove la frequenza di patologia è molto alta, come rinite o asma bronchiale, il ruolo del pediatra di famiglia deve essere massimo, viceversa in settori di nicchia come possono essere ipersensibilità a farmaci o imenotteri o vaccini il ruolo del pediatra di famiglia deve essere minore ed orientato all'invio del paziente dal pediatra specialista. Un modello organizzativo vincente deve prevedere un'attività assistenziale in rete e specifici percorsi condivisi diagnostico-terapeutici con l'invio mirato dei pazienti da parte del pediatra di famiglia presso il reparto di pediatria con competenze specialistiche, il quale dovrà re-inviare poi il paziente al pediatra di famiglia con un piano assistenziale secondo linee guida concordate e condivise o inviarlo a centri pediatrici specialistici di livello superiore (centri di numero minore e con frequenza dipendente dalla regione di localizzazione degli stessi) o da specialisti pediatrici d'organo per confronto professionale.

I dati derivati dalla peculiare struttura della Rete Pediatrica Trentina mostrano come le prestazioni effettuate dal primo livello siano in progressivo aumento, mentre la frequenza relativa dei pazienti necessitanti accertamenti presso il secondo o terzo livello si siano dimostrate sempre basse, al di sotto del 3% e in progressiva diminuzione. Nello stesso periodo temporale, le prestazioni allergologiche pediatriche erogate presso gli Ospedali di Rovereto e Trento sono rimaste pressoché identiche agli anni precedenti, con un risultato netto di una riduzione delle liste di attesa, insieme ad un aumento assoluto del numero delle prestazioni erogate. Dobbiamo pensare che oltre ai vantaggi di questa gestione sul sistema sanitario provinciale ci sono altrettanti vantaggi, importanti per i pazienti e le loro famiglie sia dal punto di vista economico che logistico per l'erogazione della prestazione in una sede più vicina al proprio domicilio con risparmio dei costi di trasporto e riduzione dei tempi di assenza dal lavoro. I risultati numerici ottenuti sono buoni ma il tessuto organizzativo fa auspicare il raggiungimento del suo massimo potenziale con incremento dei numeri nel prossimo futuro. Oltre all'aspetto quantitativo la Rete Allergologica Pediatrica Trentina è in continua evoluzione anche dal punto di vista qualitativo e in futuro sicuramente sarà

necessario incrementare l'appropriatezza prescrittiva del medico curante con un percorso che deve essere condiviso con gli operatori del Centro Unico Prenotazioni del Trentino, favorire un ritorno dei pazienti afferenti ai centri di secondo e terzo livello verso il primo livello quando necessario.

Conclusioni

La Rete Allergologica Pediatrica del Trentino ha favorito uno snellimento dell'attività ospedaliera con una riduzione delle liste d'attesa, una migliore accessibilità da parte dei pazienti e delle loro famiglie avvicinando

la prestazione al domicilio e una razionalizzazione dei costi sanitari e sociali. La costruzione di questo progetto nella nostra Provincia non è stata facile, e sicuramente è stata condizionata dalla peculiare geografia del nostro territorio, che ne determina la frammentazione geografica. Tuttavia, la collaborazione tra colleghi ospedalieri e del territorio ha portato ad un arricchimento reciproco e la Rete Allergologica Pediatrica del Trentino si è rivelata lo strumento più idoneo per ottimizzare i percorsi assistenziali in ambito allergologico pediatrico nella nostra Provincia.

Conflitto di interessi

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

Bibliografia

- 1 Prescott S, Allen KJ. Food allergy: riding the second wave of the allergy epidemic. *Pediatr Allergy Immunol* 2011;22:155-160.
- 2 Asher MI, Montefort S, Björkstén B, et al. Worldwide time trends in the prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and eczema in childhood: ISAAC Phases One and Three repeat multicountry cross-sectional surveys. *Lancet* 2006;368:733-43.
- 3 Pearce N, Ait-Khaled N, Beasley R, et al. Worldwide trends in the prevalence of asthma symptoms: phase III of the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC). *Thorax* 2007;62:758-66.
- 4 Accordo Provinciale per i medici pediatri di libera scelta - Art. 24 Bis - 16 Luglio 2007 e successive modifiche - Assessorato alla salute e politiche sociali - Provincia Autonoma di Trento.
- 5 Art. 5 All E - Accordo Collettivo Nazionale (ACN) per la disciplina dei rapporti con i Medici pediatri di libera scelta ai sensi dell'art. 8 del d.lgs. n. 502 del 1992 e successive modificazioni ed integrazioni.
- 6 Art. 1 - Modifiche dell'Accordo Provinciale per i medici pediatri di libera scelta- 16 Luglio 2007 e successive modifiche - Comitato provinciale dei medici pediatri di libera scelta ex art 24 ACN 2009- Assessorato alla salute e politiche sociali - Provincia Autonoma di Trento.
- 7 Allergologia pediatrica toscana. <http://www.regione.toscana.it/documents/10180/12144363/Allegato+Parere+n.+30-2009.pdf/10516ad6-e621-49e6-a195-5b4207f3aa20;version=1.0>.
- 8 Rete regionale di allergologia Piemonte. http://www.regione.piemonte.it/governo/bollettino/abbonati/2009/08/attach/dgr_10727_830_09022009_a2.pdf.

L'articolo è open access e divulgato sulla base della licenza "Creative Commons Attribution Non Commercial (CC BY-NC 4.0)", che consente agli utenti di distribuire, rielaborare, adattare, utilizzare i contenuti pubblicati per scopi non commerciali; consente inoltre di realizzare prodotti derivati comunque e sempre solo a fini non commerciali, citando propriamente fonte e crediti di copyright e indicando con chiarezza eventuali modifiche apportate ai testi originali.



Reflusso gastroesofageo o allergia alle proteine del latte vaccino: un enigma allergo-gastroenterologico da decifrare

Silvia Salvatore

S.C. Pediatria, Ospedale "F. Del Ponte", Dipartimento di Medicina e Chirurgia, Università dell'Insubria, Varese

Parole chiave: RGE, APLV, rigurgito, acido-inibitori, dieta

Abstract

Il reflusso gastroesofageo e l'allergia alle proteine del latte vaccino sono condizioni comuni soprattutto nel primo anno di vita e possono coesistere nello stesso paziente. La reale prevalenza e i meccanismi alla base di una loro associazione non sono ancora completamente chiariti. Sintomi di entrambe le condizioni possono anche essere presente in soggetti sani o con disturbi funzionali o con altre patologie. La malattia da reflusso gastroesofageo è molto meno frequente soprattutto nel bambino piccolo e l'utilizzo di farmaci acido-inibitori è spesso ingiustificato e protratto. La sovrapposizione dei sintomi e la mancanza di un test diagnostico affidabile sia per la malattia da reflusso sia per le forme di allergia non-IgE mediate determinano ancor'oggi la difficoltà diagnostica. Va considerato inoltre che la risposta alla dieta priva di proteine del latte vaccino può essere dovuta anche a meccanismi non immunologici. La rivalutazione del paziente a dieta e il challenge orale sono fondamentali per il corretto inquadramento diagnostico e per evitare l'utilizzo eccessivo di diete.

Introduzione

Il reflusso gastroesofageo (RGE) e l'allergia alle proteine del latte vaccino (APLV) si presentano frequentemente nel primo anno di vita^{1,2}. Il ruolo e la prevalenza dell'APLV in bambini con RGE sono ancora poco chiari. La patogenesi delle due condizioni è complessa e coinvolge meccanismi multipli di alimentazione, di motilità e di ipersensibilità immunologica e clinica. Pochi sono gli studi che hanno valutato la presenza contemporanea di APLV e RGE. La diagnosi è spesso difficile per la presenza di sintomi non specifici e, in parte, simili³. Sia la dieta di eliminazione sia il trattamento con farmaci acido inibitori sono spesso iniziati senza una chiara diagnosi e talvolta eccessivamente protratti. La mancanza di un test accurato per l'APLV non IgE mediata e per la malattia da RGE (MRGE) determina la difficoltà di un corretto inquadramento diagnostico. Il test di provocazione orale e la reintroduzione, il prima possibile, di una dieta normale rimangono essenziali per comprovare la diagnosi di APLV e l'acquisizione della tolleranza.

Corrispondenza

Silvia Salvatore

S.C. Pediatria, Ospedale "F. Del Ponte", Dipartimento di Medicina e Chirurgia, Università dell'Insubria, Varese

E-mail: silvia.salvatore@uninsubria.it

L'enigma clinico

L'associazione tra APLV e RGE è stata riportata in 15-50% di lattanti con sintomi gastrointestinali persistenti^{3,4}.

Il RGE si può manifestare, più spesso nel lattante, con rigurgiti, vomiti, disturbi di alimentazione, pianto diurno e notturno, mentre nel bambino più grande con

disfagia, pirosi, dolore epigastrico e, in entrambe le età, anche con problemi respiratori⁵. Diversi di questi sintomi possono essere presenti nell'APLV e rendono difficile capire quale delle due condizioni sia responsabile del quadro clinico, soprattutto in assenza di altri segni di allergia (Fig. 1)^{2,3,6,7}.

Il RGE e l'APLV possono coesistere nello stesso paziente e si è riportato come l'APLV possa determinare il RGE (secondario quindi all'APLV) ed essere anche un fattore predisponente dei disturbi funzionali gastrointestinali⁴. Il rigurgito del lattante è considerato nei criteri di Roma IV come un disturbo funzionale del lattante. Diversi studi in differenti paesi hanno mostrato che interessa dal 20 al 60% dei lattanti, iniziando dopo le prime due settimane di vita con un picco di prevalenza a 4 mesi risolvendosi spontaneamente nel 95% dei casi entro i 12-18 mesi². Quando il rigurgito insorge nelle prime due settimane di vita o quando il vomito a getto è il sintomo predominante è più probabile un RGE secondario (all'APLV o ad altra condizione). Quando il RGE è associato ad altri sintomi persistenti o severi o a complicanze (per esempio respiratorie) o esofagee (esofagite o stenosi) viene definito malattia da RGE (MRGE). Nel lattante e nel bambino piccolo nessun sintomo è specifico di MRGE, mentre la presenza di epigastralgie e pirosi o bruciore retro sternale riferibile dal bambino più grande

sono, in prima ipotesi, attribuibili alla MRGE⁵. In caso invece di sintomi da RGE già nelle prime due settimane di vita, episodi di vomito a getto più volte al giorno e/o contemporanea presenza di altri segni di allergia, quali eczema importante nei primi mesi di vita che non si risolve con trattamenti topici, rettorragia di lieve entità in assenza di infezione gastrointestinale, broncospasmo ricorrente, scarsa crescita e familiarità per allergia è più probabile che il RGE sia secondario all'APLV. Ripetuti episodi di vomito incoercibile, entro poche ore dall'introduzione di proteine del latte vaccino, con possibile quadro di shock e diarrea (con anche tracce di sangue) possono essere determinati anche dalla food protein induced enterocolitis syndrome (FPIES), forma anch'essa non-IgE mediata⁶. La presenza di rigurgiti, vomito, difficoltà di alimentazione e scarsa crescita nel lattante e di disfagia con possibile blocco del bolo in esofago, vomito, epigastralgie e alimentazione selettiva nel bambino più grande possono essere spie di esofagite eosinofila che presenta storia o test positivi di allergia in circa il 50% dei casi e risponde a dieta di eliminazione nel 70-90% dei pazienti⁸.

Il pianto protratto durante o dopo il pasto o serale e notturno è spesso erroneamente attribuito sia all'APLV sia alla MRGE che sembrano responsabili solo nel 5-10% dei casi più severi^{4,9,10}.

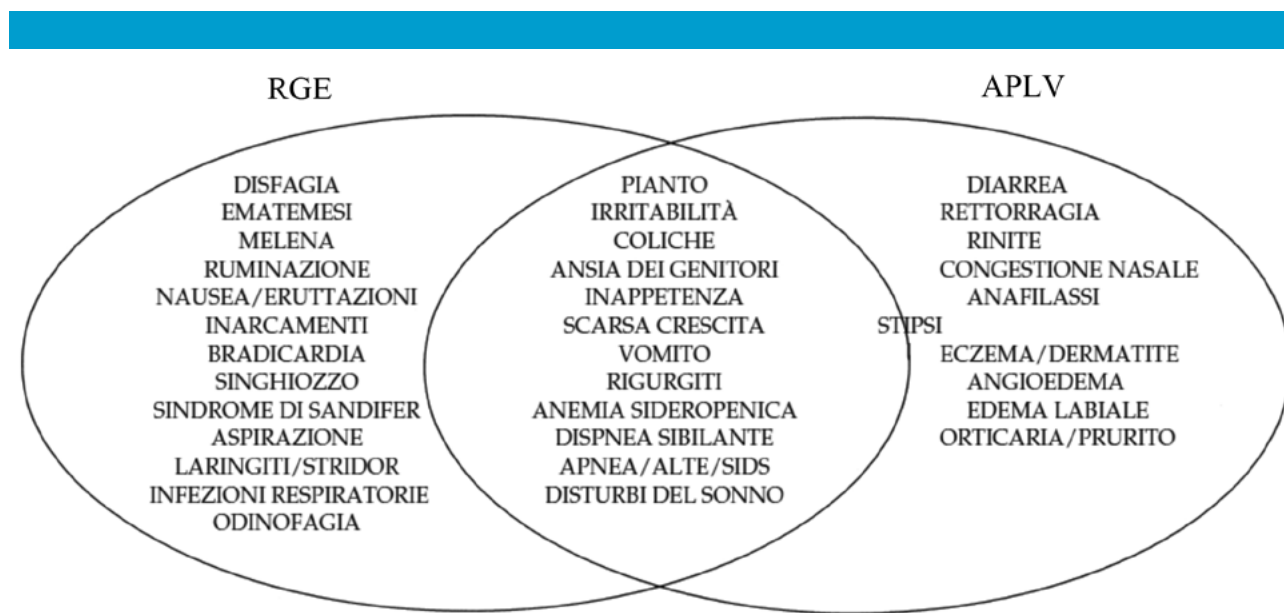


Figura 1. Sintomi attribuibili a RGE e APLV.

Tabella I. Segni e sintomi di allarme in un lattante o bambino con rigurgiti o vomito.

Sintomi	Segni
Ematemesi / Ematochezia/ Melena	Esame neurologico anormale
Vomito biliare o persistente/ricorrente	Epatosplenomegalia
Esordio nei primi giorni di vita o dopo i 6 mesi o sintomi persistenti dopo l'anno	Aspetto sofferente Scarsa crescita o calo ponderale
Disfagia	Difficoltà di alimentazione persistente
Febbre	Anemia
Convulsioni	Macro/microcefalia o rapido aumento CC
Infezioni respiratore / otiti ricorrenti e/o severe	Distensione o resistenza addominale
Dolore retrosternale/epigastrico/pirosi persistente Pianto inconsolabile persistente?	Documentata/sospetta sindrome genetica/metabolica/Sandifer
Diarrea o stipsi cronica non responsiva a terapia	Desaturazioni/apnee/ALTE/BPN ricorrenti

Prima di definire una diagnosi di rigurgito funzionale o da APLV è essenziale escludere sia all'anamnesi sia all'esame obiettivo i segnali di allarme indicativi di altre patologie infettive, neurologiche, malformative o metaboliche (Tab. I).

ne orizzontale e scorretta posizione post-prandiale. L'inappropriato rilasciamento dello sfintere esofageo inferiore, l'efficacia della clearance e la resistenza della mucosa esofagea risultano determinanti nella MRGE ⁵.

APLV e RGE: focus sulla patogenesi

Nell'APLV non IgE mediata c'è evidenza di una risposta infiammatoria T cell mediata che porta ad un'aumentata permeabilità con ulteriore attivazione di cellule T antigene specifiche e susseguente produzione di citochine pro-infiammatorie ¹¹. Alle biopsie si rivela la presenza di un infiltrato cellulare con incremento di eosinofili nella mucosa e sottomucosa con interessamento, in alcuni casi, degli strati muscolari più profondi. Una complessa interazione neuro-immuno-motoria che coinvolge anche le mast-cells è stata dimostrata in bambini con APLV e dismotilità gastrointestinale ¹². La patofisiologia dei disturbi funzionali gastrointestinali include fattori multipli quali iperalgesia viscerale, dismotilità, stress, microbiota, genetica, eventi precoci, alterata barriera mucosale, immunità, infezioni e sensibilità individuale ². Nelle coliche risultano particolarmente importanti anche l'interazione e la percezione del genitore ⁹.

Per quanto riguarda i rigurgiti questi sono dovuti, soprattutto nel lattante, a iperalimentazione, brevità dell'esofago, angolo di His ottuso, prolungata posizio-

L'enigma diagnostico-terapeutico

L'APLV spesso coinvolge più organi e sistemi, in particolare la cute, il tratto gastrointestinale e respiratorio mentre la MRGE è ristretta al tratto gastroesofageo e respiratorio. La diagnosi clinica di entrambe queste condizioni può essere difficile anche perché rigurgiti e coliche si verificano in più del 50% dei lattanti sani e le manifestazioni respiratorie, soprattutto nel lattante, possono essere più spesso dovute a processi infiammatori infettivi, malformativi o ostruttivi o di iper-reattività. Tuttavia un inquadramento diagnostico corretto è fondamentale per evitare la classificazione di "malattia" in una condizione "funzionale" o l'utilizzo di diete o farmaci protratti o non necessari e con possibili effetti avversi. E' noto un aumentato rischio di infezioni sia gastrointestinali sia respiratorie in lattanti e bambini in terapia con farmaci acido-inibitori ⁵.

Non ci sono attualmente biomarkers o test che possano accuratamente e specificamente diagnosticare una MRGE da APLV soprattutto in caso di reazioni non-IgE mediate. I test cutanei e il dosaggio delle IgE specifiche risultano positivi in pochi pazienti con sintomi gastrointestinali, così un test allergologico negativo

non esclude un'APLV. Il test di provocazione orale è necessario per confermare una reazione alle proteine del latte vaccino dopo una risposta clinica alla dieta di esclusione. Data la frequente acquisizione della tolleranza nei primi due anni di vita, la rivalutazione della dieta e la reintroduzione delle proteine del latte vaccino dovrebbe essere riconsiderata e riprogrammata dopo 2, 6 o 12 mesi di dieta in base alle manifestazioni di esordio e al risultato degli esami allergologici. Negli allattati al seno la dieta materna priva di proteine del latte vaccino può essere considerata nei casi più severi, monitorando la risposta clinica del lattante e l'adeguatezza della dieta materna. Nei lattanti non allattati al seno con APLV formule con proteine estesamente idrolizzate o formule elementari a base di aminoacidi dovrebbero essere iniziate in base alla severità della reazione clinica.

Nel 2012, Iacovou et al. hanno valutato attraverso una revisione sistematica l'effetto di una dieta di eliminazione sulle coliche. Sulla base di undici studi randomizzati controllati considerati di buona qualità metodologica e di due precedenti revisioni, i lattanti con coliche persistenti appaiono beneficiare di una dieta priva di proteine e del latte vaccino sia quando allattati con formula sia se allattati al seno¹³. Tuttavia mancando nella maggior parte degli studi dati clinici alla reintroduzione di una dieta con normali proteine, un'altra revisione sistematica non ha riportato evidenze di efficacia della dieta di esclusione nelle coliche infantili¹⁴.

Inoltre, sintomi quali vomito, rigurgito e pianto possono scomparire a dieta e ricomparire alla reintroduzione di una formula con proteine intere (e normale contenuto di lattosio) per meccanismi diversi da quelli immunologici propri dell'allergia, come l'effetto facilitante lo svuotamento gastrico delle proteine idrolizzate o la minor fermentazione in caso di formula delattosata^{2,4}.

In alcuni bambini con RGE da APLV è stato notato un tracciato esofageo pH-metrico particolare con discesa progressiva del pH dopo il pasto¹⁵. Tuttavia, ciò non è presente in tutti i lattanti che rispondono alla dieta e non è stato confermato da altri autori.

La pH-impedenzometria ha mostrato come i pazienti con MRGE da APLV presentino prevalentemente un RGE non o solo debolmente acido¹⁶ che, quindi, non beneficiano di terapia con acido inibitori che non dovrebbero essere empiricamente iniziati. Bradigastria e tachigastria sono più frequenti in pazienti con APLV ri-

spetto a pazienti con RGE o bambini sani¹⁷. Nell'APLV la disritmia, determinata prevalentemente da un'interazione tra eosinofili, mastociti e fibre nervose¹², può alterare lo svuotamento gastrico determinando vomito e dolore e aumentando il reflusso non acido.

L'esecuzione di esofagogastroduodenoscopia è riservata ai casi con sospetta esofagite o enteropatia. La presenza di eosinofili in esofago (di norma assenti) può però risultare (se a basso numero, < 7 per alto campo di ingrandimento, HPF) anche nella MRGE primitiva mentre un numero superiore a 15/HPF è diagnostico per l'esofagite eosinofila e un numero intermedio può far parte dei quadri di ipereosinofilia responsiva agli inibitori di pompa protonica.

La presenza di test alterati di permeabilità intestinale o il riscontro di alterazione dei villi e di infiltrato infiammatorio nella lamina propria alle biopsie duodenali è caratteristico dei pazienti con APLV ed enteropatia¹⁸. Tuttavia, i test di permeabilità intestinale non sono eseguiti in molti ospedali, sono aspecifici e sono di limitata sensibilità per i casi senza enteropatia.

Anche i PATCH tests ed il dosaggio degli anticorpi IgG specifici risultano poco standardizzati e non determinanti per distinguere i pazienti con RGE secondario a APLV^{4,6,7,19}.

Come conseguenza della mancanza di un test diagnostico affidabile per le forme non-IgE mediate, le linee guida ESPGHAN sull'APLV⁷ e congiunte ESPGHAN e NASPGHAN sul RGE⁵ suggeriscono, in caso di sintomi persistenti del lattante non responsivi a rassicurazione, riduzione del volume dei pasti e corretto posizionamento, una dieta priva di proteine del latte vaccino per 2-4 settimane. Viene sottolineata l'importanza di una rivalutazione clinica dopo poche settimane sia per valutare il beneficio clinico sia per la programmazione successiva di challenge orale a definizione diagnostica e di acquisizione di tolleranza, in accordo con le linee guida EAACI⁶, DRACMA¹⁹ e una recente revisione allergologica¹¹.

La percentuale di lattanti con sintomi persistenti da RGE con miglioramento clinico a dieta e ripeggioramento al challenge è estremamente variabile a seconda degli studi e dei criteri di arruolamento con un range compreso tra il 2 e il 100%⁴.

Le formule estesamente idrolizzate vengono indicate come primo approccio per gli allattati con formula senza reazioni gravi (per i quali sono indicate le formule elementari a base di aminoacidi).

Tabella II. Manifestazioni cliniche e punteggio relativo del CoMiSSTM (cow's milk related symptom score).

Segno / Sintomo	Valutazione	Score
Pianto	Da ≤1 ora al giorno a ≥ 5 ore al giorno	Da 0 a 6
Rigurgiti	Da 0-2 episodi al giorno a rigurgito totale del pasto dopo ogni pasto	Da 0 a 6
Feci	Consistenza/apparenza valutate secondo la scala Bristol: da feci dure a normali a molli, liquide, acquose	4-0-2-4-6
Segni cutanei	Eczema atopico: estensione (Testa-tronco, arti-mani-piedi) e gravità Orticaria: presenza o assenza	Da 0 a 6 Da 0 a 6
Sintomi respiratori	Da assenza a presenza e grado di severità	Da 0 a 3
Punteggio totale	Da assenza di ogni sintomo a coinvolgimento di uno o più sistemi	Da 0 a 33 Pos se ≥12

Attualmente non esiste un criterio o test predittivo di risposta alla dieta nei pazienti con esami allergologici negativi per IgE. La valutazione dell'efficacia della dieta di eliminazione è anche inficiata dal possibile miglioramento fisiologico dei sintomi nel primo anno di vita, dalla frequente mancanza di un challenge a conferma diagnostica e dall'effetto delle formule idrolisate sullo svuotamento gastrico. Le linee guida NICE 2015 sul RGE suggeriscono una maggior probabilità di APLV in presenza di rigurgiti associati a diarrea cronica o sangue nelle feci, altre manifestazioni atopiche (eczema) o familiarità positiva per allergia. Nelle linee guida ESPGHAN⁵⁷ viene sottolineato il coinvolgimento di più sintomi di sistemi diversi in associazione al rigurgito associato a APLV.

Per cercare di predire quali lattanti, con test allergologici negativi, rispondano alla dieta priva di proteine del latte vaccino e quindi possano beneficiare di una formula idrolisata è stato recentemente proposto uno score clinico denominato CoMiSSTM (cow's milk related symptom score) che considera e quantifica, tramite

questionario, cinque diversi sintomi o segni comprendenti il rigurgito, la durata del pianto, la consistenza delle feci, le manifestazioni cutanee e respiratorie (Tab. II). Un *cut-off* di 12 è stato inizialmente proposto arbitrariamente dagli autori e si è rivelato successivamente avere una buona predittività clinica, riduzione significativa dello score a dieta priva nei pazienti positivi²⁰ e netta differenza coi lattanti sani²¹. Il CoMiSSTM non sostituisce tuttavia la necessità di un challenge diagnostico e necessita ancora di ulteriori studi di validazione. Diversi trial clinici, una revisione sistematica con meta-analisi e le linee guida sul RGE^{5,22} che hanno valutato la risposta ai farmaci acido-inibitori hanno dimostrato che tale trattamento non risulta significativamente efficace in lattanti con rigurgiti o vomito e/o pianto protratto senza evidenza strumentale di correlazione con RGE a contenuto acido^{23,24}.

Conflitto di interessi

L'Autore dichiara di non avere alcun conflitto di interessi rispetto agli argomenti trattati nell'articolo.

Bibliografia

- Nwaru BI, Hickstein L, Panesar SS, et al.; EAACI Food Allergy and Anaphylaxis Guidelines Group. Prevalence of common food allergies in Europe: a systematic review and meta-analysis. *Allergy* 2014;69:992-1007.
- Vandenplas Y, Benninga M, Broekaert I, et al. Functional gastro-intestinal disorder algorithms focus on early recognition, parental reassurance and nutritional strategies. *Acta Paediatr* 2016;105:244-52.
- Salvatore S, Vandenplas Y. Gastroesophageal reflux and cow milk allergy: is there a link? *Pediatrics* 2002;110:972-84.
- Pensabene L, Salvatore S, D'Auria E, et al. Cow's milk protein allergy in infancy: a risk factor for functional gastrointestinal disorders in children? *Nutrients* 2018;10(11).
- Rosen R, Vandenplas Y, Singendonk M, et al. Pediatric Gastroesophageal Reflux Clinical Practice Guidelines: joint recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition (NASPGHAN) and the European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition (ESPGHAN). *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2018; 66:516-54.
- Muraro A, Werfel T, Hoffmann-Sommergruber K, et al. EAACI Food Allergy and Anaphylaxis Guidelines: diagnosis and management of food allergy. *Allergy* 2014;69:1008-25.
- Koletzko S, Niggemann B, Arato A, et al. Diagnostic approach

- and management of cow's-milk protein allergy in infants and children: ESPGHAN gastrointestinal committee practical guidelines. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2012;55:221-9.
- 8 Arrigo S, De Angelis P, Tambucci R, et al. L'esofagite eosinofila: focus sulla terapia. *Prospettive in Pediatria* 2016;46:290-9.
 - 9 Shamir R, St James-Roberts I, Di Lorenzo C, et al. Infant crying, colic, and gastrointestinal discomfort in early childhood: a review of the evidence and most plausible mechanisms. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2013;57(Suppl 1):S1-45.
 - 10 Nocerino R, Pezzella V, Cosenza L, et al. The controversial role of food allergy in infantile colic: evidence and clinical management. *Nutrients* 2015;7:2015-25
 - 11 Sicherer SH, Sampson HA. Food allergy: a review and update on epidemiology, pathogenesis, diagnosis, prevention, and management. *J Allergy Clin Immunol* 2018;141:41-58.
 - 12 Schäppi MG, Borrelli O, Knafelz D, et al. Mast cell-nerve interactions in children with functional dyspepsia. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2008;47:472-80.
 - 13 Iacovou M, Ralston RA et al. Dietary management of infantile colic: a systematic review. *Matern Child Health J* 2012;16:1319-31.
 - 14 Lucassen P. Colic in infants. *BMJ Clin Evid* 2010;Feb 5:0309.
 - 15 Cavataio F, Iacono G, Montalto G, et al. Clinical and pH-metric characteristics of gastro-oesophageal reflux secondary to cows' milk protein allergy. *Arch Dis Child* 1996;75:51-6.
 - 16 Borrelli O, Mancini V. Cow's milk challenge increases weakly acidic reflux in children with cow's milk allergy and gastroesophageal reflux disease. *J Pediatr* 2012;161:476-81.
 - 17 Ravelli AM, Tobanelli P, Volpi S, et al. Vomiting and gastric motility in infants with cow's milk allergy. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2001;32:59-64.
 - 18 Staiano A, Troncone R, Simeone D, et al. Differentiation of cows' milk intolerance and gastro-oesophageal reflux. *Arch Dis Child* 1995;73:439-42.
 - 19 Fiocchi A, Dahda L, Dupont C, et al. Cow's milk allergy: towards an update of DRACMA guidelines. *World Allergy Organ J* 2016;9:35.
 - 20 Vandenplas Y, Steenhout P, Järvi A, et al. Pooled Analysis of the Cow's Milk-related-Symptom-Score (CoMiSSTM) as a predictor for cow's milk related symptoms. *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr* 2017;20:22.
 - 21 Vandenplas Y, Salvatore S, Ribes-Koninckx C, et al. The cow milk symptom score (CoMiSSTM) in presumed healthy infants. *PLoS One* 2018;13:1-12.
 - 22 National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Gastro-oesophageal reflux disease: recognition, diagnosis and management in children and young people. (Clinical Guideline 193) 2015 <http://www.nice.org.uk/guidance/NG1>.
 - 23 Gieruszczak-Biatek D, Konarska Z, Skórka A, et al. No effect of proton pump inhibitors on crying and irritability in infants: systematic review of randomized controlled trials. *J Pediatr* 2015;166:767-770.e3.
 - 24 Salvatore S, Barberi S, Borrelli O, et al. Pharmacological interventions on early functional gastrointestinal disorders. *Ital J Pediatr* 2016;42:68.

L'articolo è open access e divulgato sulla base della licenza "Creative Commons Attribution Non Commercial (CC BY-NC 4.0)", che consente agli utenti di distribuire, rielaborare, adattare, utilizzare i contenuti pubblicati per scopi non commerciali; consente inoltre di realizzare prodotti derivati comunque e sempre solo a fini non commerciali, citando propriamente fonte e crediti di copyright e indicando con chiarezza eventuali modifiche apportate ai testi originali.



La nuova frontiera terapeutica della dermatite atopica

Elena Carboni¹
Elena Galli²
Elisa Anastasio¹

¹ *Pediatria, Università "Magna Graecia" di Catanzaro;* ² *UOS ImmunoAllergologia Pediatrica Ospedale San Pietro FbF, Roma*

Parole chiave: dermatite atopica, biologici, terapia

Abstract

La dermatite atopica è una delle patologie più comuni dell'età pediatrica. Ha un andamento cronico recidivante ed una prevalenza stimata del 15-30%. La sua patogenesi, complessa e multifattoriale, è caratterizzata da interazioni genetiche ed ambientali, difetti di funzione di barriera cutanea e del microbiota, alterata risposta immune innata ed adattativa e alterato pH. Un meccanismo così complesso aiuta a comprendere il perché non esista ad oggi una terapia risolutiva e il perché, negli ultimi anni, l'attenzione si sia rivolta all'utilizzo di alcuni farmaci biologici, in grado di agire in modo sempre più selettivo sulla sua patogenesi. Tra questi alcuni sono disponibili in commercio e hanno dimostrato avere una reale efficacia nella DA soprattutto nell'età adulta, altri sono ancora in fase di studio e richiedono ulteriori approfondimenti per confermare la loro efficacia e sicurezza.

Premessa sulla patogenesi

La dermatite atopica (DA) è una delle più comuni patologie dell'età pediatrica. Ha un andamento cronico recidivante ed una prevalenza stimata che va dal 15 al 30%. Le tipiche lesioni, intensamente pruriginose, sono caratterizzate da eritema, essudato, vescicole e croste che evolvono in un progressivo ispessimento della cute (lichenificazione).

La patogenesi, complessa e multifattoriale, è caratterizzata da interazioni genetiche ed ambientali, difetti di funzione di barriera cutanea e del microbiota, alterata risposta immune innata e adattativa e alterato pH¹.

La fase acuta presenta l'attivazione dei linfociti Th2 con rilascio di diverse citochine infiammatorie tra cui l'IL-4 e l'IL-13, che attivando la via del segnale JAK-STAT, portano ad un ulteriore rilascio di mediatori dell'infiammazione e diminuzione dell'espressione di filaggrina, che a sua volta amplifica il danno di barriera². Altre citochine coinvolte sono l'IL-5 che ha un ruolo nella differenziazione, attivazione e proliferazione degli eosinofili e l'IL-31 che è in parte responsabile del prurito della DA³. Un ruolo importante riveste anche la linfopoietina timica stromale (TSLP) citochina epiteliale che, attivando le cellule dendritiche, induce il rilascio di citochine Th2 dipendenti³.

Nella fase cronica predomina invece una risposta di tipo Th1, Th17 e Th22. Le cellule Th1 rilasciano numerose citochine infiammatorie, come l'IL-12 che promuove la loro differenziazione, contribuendo così alla cronicità. L'aumento dell'asse Th17 porta al rilascio di IL-17 che, stimolando i cheratinociti a produrre TNF-alfa e IL-8, contribuisce al peggioramento clinico. In questa fase sono coinvolti anche i Th22 che, mediante il rilascio di IL-22, bloccano la differenziazione dei cheratinociti e inducono iperplasia epidermica⁴.

Nei pazienti affetti da DA è sempre presente una disbiosi cutanea. La severità e le riacutizzazioni cliniche sono associate a ridotta diversità batterica (streptococchi, propionibatteri, corynebatteri ecc.) ed aumentata presenza dello *Staphylococcus aureus*, mentre nelle fasi di remissione la diversità batterica tende a normalizzarsi. Altri fattori sono in grado di favorire la

Corrispondenza

Elena Carboni
Pediatria, Università "Magna Graecia", Catanzaro
E-mail: elena.carboni@yahoo.it



colonizzazione da parte dello *S. aureus*, tra i quali la diminuzione della barriera lipidica, l'inadeguata produzione di catelicidina e β -defensine e alti livelli di TSLP⁵.

Recenti lavori suggeriscono inoltre come il pH elevato, tipico della DA, giochi un ruolo chiave nella regolazione della difesa antimicrobica e dell'omeostasi di barriera, del processo infiammatorio e del prurito⁶.

Un meccanismo così complesso, ci aiuta a comprendere il perché non esista ad oggi una terapia risolutiva e il perché, negli ultimi anni, l'attenzione si sia rivolta all'utilizzo di farmaci biologici, in grado di agire in modo sempre più selettivo sulla patogenesi della DA (Tab. I)⁷.

Farmaci biologici attualmente in commercio

Anti IL-4 (dupilumab)

Il dupilumab è un anticorpo monoclonale IgG4 diretto contro la subunità alfa del recettore dell'IL-4 (IL4R α). Il legame del dupilumab a questo recettore inibisce il segnale di citochine di tipo Th2 quali IL-4 e IL-13 che, come già detto, giocano un ruolo importante nell'infiammazione, nella disfunzione della barriera e nella suscettibilità alle infezioni⁸.

Nel marzo 2017 il dupilumab ha ricevuto l'approvazione dall'FDA per il suo utilizzo nel trattamento di pazienti adulti con DA moderata-grave non adeguatamente controllata con le terapie topiche; successiva-

Tabella I. Principali trial conclusi sui farmaci biologici nella DA.

Farmaco	Meccanismo d'azione	Tipo di studio	N. di pazienti	Fascia d'età	Dose	Durata dello studio
Dupilumab ⁹	Anti IL-4	RCT fase III	671	≥ 18 anni	Dose iniziale 600 mg sc poi o 300 mg/sett o 300 mg/ogni 2 sett	16 settimane
Dupilumab ⁹	Anti IL-4	RCT fase III	708	≥ 18 anni	Dose iniziale 600 mg sc poi o 300 mg/sett o 300 mg/ogni 2 sett	16 settimane
Dupliumab ¹⁰	Anti IL-4	RCT fase III	740	≥ 18 anni	300 mg/sett o 300 mg/ogni 2 sett sc	52 settimane
Dupilumab ¹¹	Anti IL-4	RCT fase III	390	≥ 18 anni	300 mg/sett o 300 mg/ogni 2 sett	16 settimane
Tofacitinib ¹⁵	Inibitore di JAK 1 e 3	RCT fase IIa	69	18 -60 anni	Applicazione cutanea 2 volte/die	4 settimane
Crisaborolo ¹⁶	Inibitore fosfodiesterasi 4	RCT fase III	1848	≥ 2 anni	Applicazione cutanea 2 volte/die	4 settimane
Crisaborolo ¹⁸	Inibitore fosfodiesterasi 4	Multicentrico	517	≥ 2 anni	Applicazione cutanea 2 volte/die	48 settimane
Nemolizumab ¹⁹	Anti IL-31	RCT fase I/Ib	145	20-49 anni	0,003, 0,1, 0,3, 1,0, 3,0 mg/kg in singola dose sc	4 settimane
Nemolizumab ²⁰	Anti IL-31	RCT fase II	264	18-65 anni	0,1, 0,5, 2,0 mg/kg ogni 4 sett sc 2,0 mg/kg ogni 8 sett sc	12 settimane
Lebrikizumab ²¹	Anti IL-13	RCT fase II	209	18-75 anni	125 mg dose singola; 250 mg dose singola; 125 mg ogni 4 sett per 12 sett sc	12 settimane
Tralokinumab ²³	Anti IL-13	RCT fase IIb	204	18-75 anni	45, 150 o 300 mg sc ogni 2 sett	12 settimane
Mepolizumab ²⁴	Anti IL-5	RCT	43	18-57	750 mg 2 dosi a distanza di una sett ev	2 settimane
Tezepelumab ²⁵	Anti-TSLP	RCT fase IIa	155	18-75 anni	280 mg sc ogni 2/sett	12 settimane

mente nel settembre 2017 è stato approvato dall'EMA, con la stessa indicazione⁸. Numerosi studi, randomizzati-controllati (RCT) di fase III, in doppio cieco, che hanno coinvolto pazienti adulti con DA moderata-grave non responsiva alle terapie topiche, hanno portato a questo riconoscimento⁹⁻¹¹.

Negli studi SOLO1 e SOLO2⁹ i pazienti coinvolti (671 e 708) sono stati randomizzati in tre gruppi che hanno ricevuto per 16 settimane: dupilumab alla dose di 300 mg una volta alla settimana, dupilumab 300 mg ogni due settimane o placebo. I gruppi dupilumab hanno ricevuto nel primo giorno di terapia una dose di 600 mg, come previsto da protocollo. Non era ammesso l'utilizzo di altre terapie se non per sintomi gravi e a discrezione degli investigatori. Dopo 16 settimane si è dimostrato un miglioramento della DA, valutato tramite la *Investigator's Global Assessment Scale* (sIGA). Sia nel SOLO1 (37%) sia nel SOLO2 (36%) si è raggiunto un sIGA di 0/1 o un miglioramento di almeno 2 punti sul punteggio iniziale rispetto all'8-10% dei pazienti trattati con placebo. Inoltre è stato registrato un miglioramento del 75% nell'EASI rispetto al punteggio di base nei trattati vs placebo, oltre ad un miglioramento del prurito.

Nello studio LIBERTY AD CHRONOS¹⁰ i pazienti coinvolti (740) sono stati randomizzati in tre gruppi identici come negli studi sopra citati. In questo RCT tutti i pazienti potevano utilizzare corticosteroidi topici (TCS), associati o meno a inibitori della calcineurina. A 16 settimane si è riscontrato un miglioramento della sIGA del 39% nei pazienti trattati vs 12% del gruppo controllo ($p < 0,0001$) e un miglioramento dell'EASI-75 nel

64-69% dei pazienti trattati (vs placebo $p < 0,0001$). Per 623 pazienti lo studio è stato protratto fino alla 52^a settimana, ottenendo risultati analoghi a quelli rilevati alla 16^a settimana. I risultati sono paragonabili a quelli ottenuti negli studi precedenti.

Lo studio LIBERTY AD CAFÉ¹¹ ha coinvolto 390 pazienti randomizzati come nei precedenti studi. A 16 settimane è stato valutato l'EASI-75 e anche in questo caso si è raggiunto un miglioramento nel 60% dei pazienti trattati vs il 23% del gruppo controllo ($p < 0,001$).

In tutti gli studi citati si è riscontrato un miglioramento del prurito e della qualità di vita nei pazienti trattati. Gli eventi avversi più comuni sono stati reazioni nel sito di iniezione, congiuntivite ed herpes orale.

In età pediatrica ad oggi non ci sono dati pubblicati sull'utilizzo del dupilumab, ma sono in corso diversi trial clinici (NCT03054428, NCT033455914, NCT02612454, NCT02407756, NCT03346434, NCT02612454, NCT03411837 www.clinicaltrials.gov) che stanno valutando l'efficacia e la sicurezza del farmaco nei bambini dai 6 mesi ai 18 anni (Tab. II)¹².

Jak inibitori (tofacitinib citrato)

Relativamente recenti sono gli studi che supportano il ruolo della via del segnale JAK-STAT nella risposta immunitaria Th2, che porta ad una attivazione degli eosinofili e ad una soppressione delle cellule T regolatorie¹³. In particolare, JAK 1, JAK 3 e STAT 6 mediano il signaling di IL-4 e sono quindi potenziali bersagli terapeutici per il trattamento della DA.

È attualmente in corso di valutazione il possibile ruolo topico nella DA del tofacitinib citrato, inibitore orale di

Tabella II. Trial pediatrici attualmente in corso.

Trial	Scopo	Stato	Fascia d'età
NCT02612454	Determinare la sicurezza a lungo termine del dupilumab somministrato a partecipanti di età compresa tra 6 mesi e 18 anni con DA	Arruolamento Fase III	≥ 6 mesi < 18 anni
NCT02407756	Determinare la sicurezza e la tollerabilità del dupilumab in pazienti con DA di età compresa tra 6 mesi e 18 anni	Fase IIa	≥ 6 < 18 anni
NCT03346434	Determinare la sicurezza, la farmacocinetica ed efficacia del dupilumab in pazienti con DA di età compresa tra i 6 mesi e i 6 anni (Liberty AD PRESCHOOL)	Arruolamento Fase II/III	≥ 6 mesi < 6 anni
NCT033455914	Valutare l'efficacia e la sicurezza del dupilumab somministrato insieme ai TCS in pazienti con DA severa di età compresa tra i 6 e i 12 anni	In corso Fase III	≥ 6 < 12 anni
NCT03054428	Valutare l'efficacia e la sicurezza del dupilumab in pazienti con DA moderata-severa di età compresa tra i 12 e i 18 anni	Fase III	≥ 12 < 18 anni

JAK 1 e 3, già approvato per il trattamento della artrite reumatoide grave ¹⁴.

Sono riportati in letteratura sei casi di pazienti adulti affetti da DA moderata-severa sottoposti a trattamento off-label con tofacitinib citrato per via orale, in cui, dopo 8-29 settimane di trattamento, si è documentata una riduzione dello SCORAD, dell'indice di prurito e dell'indice della perdita di sonno ¹⁴. Il fatto che il miglioramento interessi sia parametri oggettivi che soggettivi è particolarmente degno di nota, perché è soprattutto quest'ultimo aspetto che influisce significativamente sulla qualità di vita dei pazienti. Sebbene nei pazienti trattati non siano stati documentati eventi avversi, non è da sottovalutare l'effetto immunomodulante dato dalla inibizione di JAK 1 e 3. Infatti, in pazienti affetti da artrite reumatoide sottoposti a trattamento con tofacitinib, sono stati descritti rari casi di linfoma, tumori solidi e infezioni opportunistiche. Bissonette et al. in un RCT di fase IIa, condotto su 69 pazienti adulti affetti da DA medio-moderata, hanno dimostrato come l'applicazione topica di un unguento a base di tofacitinib citrato abbia condotto ad una marcata riduzione dei segni e dei sintomi della malattia ¹⁵. Questi risultati meritano ulteriori indagini e sono necessari RCT più ampi per valutarne la sicurezza e l'efficacia.

Crisaborolo

Il crisaborolo è un inibitore della fosfodiesterasi 4 (PDE4), enzima intracellulare, iperespresso nelle cellule infiammatorie circolanti dei pazienti con DA, che porta ad una degradazione dell'AMPc con conseguente aumentata produzione di citochine proinfiammatorie. Prodotto sotto forma di unguento topico è stato approvato dalla FDA nel dicembre 2016 per il trattamento della DA acuta e moderata dall'età di due anni.

Due studi multicentrici, RCT in doppio cieco di fase III, hanno testato l'efficacia e la sicurezza del crisaborolo in più di mille pazienti pediatrici e adulti (2-79 anni) con DA moderata. Dopo aver praticato due applicazioni topiche al giorno per 28 giorni, nei pazienti trattati con il crisaborolo si è rilevato un miglioramento dell'sIGA rispetto al tempo 0 e una diminuzione del prurito ¹⁶. Gli autori ritengono che il crisaborolo sia sicuro ed efficace su tutti i sintomi della DA anche se lo studio non è esente da critiche soprattutto riguardo la sua breve durata ¹⁷.

Nello studio di Eichenfield si è invece valutata la sicurezza a lungo termine del crisaborolo in 517 pazien-

ti pediatrici e adulti. Dopo 48 settimane di terapia il 10,2% dei pazienti aveva manifestato uno o più effetti avversi che nel 85,9% sono stati lievi o moderati. In ordine di frequenza si sono segnalati peggioramenti della DA, dolore e infezioni nel sito di applicazione ¹⁸.

Principali farmaci biologici in fase di studio

Anti IL-31 (nemolizumab)

Il nemolizumab (CIM331, Anti IL-31) è un anticorpo monoclonale capace di legarsi al recettore A dell'IL-31, bloccando il suo segnale. Recentemente, si è visto che questo recettore è espresso sulla superficie dei cheratinociti, nelle terminazioni nervose del derma e nei gangli delle radici dorsali ¹⁹. L'IL-31, prodotta dalle cellule Th2 è infatti principalmente coinvolta nello sviluppo del prurito ed ha un'espressione notevolmente aumentata nella cute dei pazienti con DA.

Ad oggi sono stati effettuati due studi randomizzati, in doppio cieco, placebo-controllo (uno di fase I/Ib e l'altro di fase II), che hanno coinvolto rispettivamente 145 e 264 adulti con DA moderata-grave refrattaria alla terapia con TCS. La somministrazione del nemolizumab ha portato ad una diminuzione importante del prurito, valutato tramite VAS, e un miglioramento del sonno in tutti i pazienti valutati ¹⁹. Lo studio di Ruzicka et al. ha inoltre valutato i miglioramenti clinici tramite EASI e SCORAD dopo 12 settimane di terapia, sottolineando un lieve miglioramento nel gruppo dei pazienti trattati rispetto al gruppo placebo. Limitazione dello studio tuttavia è la percentuale di dropout (circa 17%) dovuta principalmente a un'esacerbazione cutanea della DA, questo potrebbe giustificare l'efficacia del farmaco sul prurito. Da segnalare inoltre un rialzo di AST, ALT e CK ²⁰.

Anti IL-13 (lebrikizumab)

Il lebrikizumab è un anticorpo monoclonale che lega con elevata affinità l'IL-13 solubile, prevenendo l'eterodimerizzazione di IL-13Ra1/IL-4Ra ed il successivo signaling ²¹.

L'IL-13 svolge un ruolo centrale nella risposta immunitaria Th-2, predominante nella fase acuta della DA. Numerose sono le evidenze a supporto in quanto alcu-

ni polimorfismi del gene che codifica per l'IL-13 sono associati ad un aumentato rischio di DA ²².

Lo studio TREBLE, RCT di fase II condotto su pazienti adulti (18-75 anni) affetti da DA moderata-severa non responsiva al trattamento, ha dimostrato che una dose di 125 mg di Lebrikizumab ogni quattro settimane, associata a TCS, è ben tollerata con un significativo miglioramento, rispetto al gruppo placebo, dopo 12 settimane di trattamento, dell'EASI-50 (82,4% vs 62,3%), dell'EASI-75 (54,9% vs 34,0%), dell'sIGA (33,3% vs 18,9%) e dello SCORAD (51,0% vs 26,4%). Limite di questo studio è l'uso combinato con TCS, che compromette la capacità di valutare appieno l'efficacia del solo Lebrikizumab ²¹.

Anti IL-13 (tralokinumab)

Il tralokinumab è un altro promettente anticorpo monoclonale diretto contro l'IL-13. Uno studio randomizzato controllato di fase IIb ha dimostrato l'efficacia e la sicurezza del farmaco, assunto alla dose di 300 mg ogni due settimane in combinazione con TCS, nel trattamento della DA moderata-severa in pazienti di età adulta (>18 anni) ²³. Anche per il tralokinumab, l'uso combinato di TCS potrebbe aver oscurato la differenza tra il braccio trattato con placebo ed il braccio sottoposto al trattamento attivo. È in programma uno studio con il tralokinumab in monoterapia per testare ulteriormente l'efficacia della strategia terapeutica anti-IL-13.

Anti IL-5(mepolizumab)

Il mepolizumab è un anticorpo monoclonale umanizzato diretto contro l'IL-5. L'IL-5 è la citochina chiave nella differenziazione degli eosinofili e nella loro proliferazione a livello del midollo osseo. L'IL-5 stimola il rilascio degli eosinofili nella circolazione periferica, attrae gli eosinofili stessi all'interno del tessuto sede del processo infiammatorio e attraverso un processo chiamato priming, li rende più sensibili agli stimoli ²⁴. L'IL-5 rappresenta quindi un bersaglio ideale per inibire la migrazione degli eosinofili e tale processo svolge un ruolo chiave nei pazienti affetti da patologie allergiche quali l'asma e l'esofagite eosinofila. Il loro ruolo nella DA non è ancora ben chiaro.

Recentemente, il mepolizumab è stato approvato negli USA ed in Europa per il trattamento dell'asma con severa eosinofilia. Allo scopo di valutare l'efficacia del mepolizumab in pazienti adulti affetti da DA moderata-severa, è stato condotto uno studio che ha coinvolto

43 pazienti (18-57 aa) a cui sono state somministrate due dosi di mepolizumab 750 mg per via endovenosa a distanza di sette giorni. Nei pazienti trattati si è evidenziata una significativa riduzione dei livelli di eosinofili circolanti nel sangue periferico rispetto al gruppo placebo, mentre non sono stati riscontrati significativi miglioramenti dello SCORAD, del sIGA e del prurito ²⁴. La mancata risposta al trattamento potrebbe essere giustificata dal ruolo meno importante che gli eosinofili rivestono nella patogenesi della DA. È possibile che la stratificazione di pazienti con DA basata sulla presenza o meno di eosinofilia periferica possa individuare i pazienti potenzialmente responsivi al trattamento.

Anti TSLP (tezepelumab)

Il tezepelumab è un anticorpo monoclonale umanizzato che lega la TSLP prevenendo l'interazione con il suo complesso recettoriale. Dal momento che i valori della TSLP nel siero dei pazienti con DA sono più alti rispetto ai controlli sani, recenti studi hanno valutato l'efficacia del farmaco in pazienti adulti con DA moderata-severa. In un RCT di fase IIa 111 pazienti, che effettuavano una terapia di fondo con TCS, sono stati trattati o con tezepelumab alla dose di 280 mg per via sottocutanea ogni due settimane o con placebo. Dopo 12 e soprattutto dopo 16 settimane di terapia è stato dimostrato un miglioramento, anche se non statisticamente significativo rispetto al placebo, dell'EASI-50 ²⁵. Ulteriori studi sono però necessari per validarne l'efficacia.

Conclusioni

La DA è una patologia frequente e in aumento soprattutto nelle aree industrializzate. L'andamento cronico e il quadro clinico influiscono negativamente sulla qualità di vita dei bambini affetti e in particolare le forme gravi, rappresentano una sfida per il medico. Le nuove conoscenze sui meccanismi immunologici e infiammatori che sono alla base della DA hanno portato allo sviluppo di nuove molecole biologiche per il trattamento topico e sistemico della DA moderata-severa. Tra queste il dupilumab ha dimostrato avere una reale efficacia con lievi effetti collaterali. Altri farmaci sono ancora oggi in fase di studio e richiedono ulteriori approfondimenti per confermarne la loro efficacia e la sicurezza nel trattamento della DA,

soprattutto in età pediatrica. Questa classe di farmaci rappresenta attualmente la nuova frontiera nella terapia della DA.

Bibliografia

- 1 Skabytska Y, Kaesler S, Volz T, et al. The role of innate immune signaling in the pathogenesis of atopic dermatitis and consequences for treatments. *Semin Immunopathol* 2016;38:29-43.
- 2 Nakajima S, Nomura T, Common J, et al. Insights into atopic dermatitis gained from genetically defined mouse models. *J Allergy Clin Immunol* 2019;143:13-25.
- 3 Gavrilova T. Immune dysregulation in the pathogenesis of atopic dermatitis. *Dermatitis* 2018;29:57-62.
- 4 Lee DE, Clark AK, Tran KA, et al. New and emerging targeted systemic therapies: a new era for atopic dermatitis. *J Dermatolog Treat* 2018;29:364-74.
- 5 Paller AS, Kong HH, Seed P, et al. The microbiome in patients with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2019;143:26-35.
- 6 Danby SG, Cork MJ. pH in atopic dermatitis. *Curr Probl Dermatol* 2018;54:95-107.
- 7 Kusari A, Han AM, Schairer D, et al. Atopic dermatitis: new developments. *Dermatol Clin* 2019;37:11-20.
- 8 Seegräber M, Srour J, Walter A, et al. Dupilumab for treatment of atopic dermatitis. *Expert Rev Clin Pharmacol* 2018;11:467-74.
- 9 Simpson EL, Bieber T, Guttman-Yassky E, et al. SOLO 1 and SOLO 2 Investigators. Two phase 3 trials of dupilumab versus placebo in atopic dermatitis. *N Engl J Med* 2016;375:2335-48.
- 10 Blauvelt A, de Bruin-Weller M, Gooderham M, et al. Long-term management of moderate-to-severe atopic dermatitis with dupilumab and concomitant topical corticosteroids (LIBERTY AD CHRONOS): a 1-year, randomised, double-blinded, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2017;389:2287-303.
- 11 De Bruin-Weller M, Thaçi D, Smith CH, et al. Dupilumab with concomitant topical corticosteroid treatment in adults with atopic dermatitis with an inadequate response or intolerance to ciclosporin A or when this treatment is medically inadvisable: a placebo-controlled, randomized phase III clinical trial (LIBERTY AD CAFÉ). *Br J Dermatol* 2018;178:1083-101.
- 12 Siegfried EC, Igelman S, Jaworski JC, et al. Use of dupilumab in pediatric atopic dermatitis: access, dosing, and implications for managing severe atopic dermatitis. *Pediatr Dermatol* 2019;36:172-6.
- 13 Bao L, Zhang H, Chan LS. The involvement of the JAK-STAT signaling pathway in chronic inflammatory skin disease atopic dermatitis. *JAKSTAT* 2013;2:e24137.
- 14 Levy LL, Urban J, King BA. Treatment of recalcitrant atopic der-

Conflitto di interessi

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

matitis with the oral Janus kinase inhibitor tofacitinib citrate. *J Am Acad Dermatol* 2015;73:395-9.

- 15 Bissonnette R, Papp KA, Poulin Y, et al. Topical tofacitinib for atopic dermatitis: a phase IIa randomized trial. *Br J Dermatol* 2016;175:902-11.
- 16 Paller AS, Tom WL, Lebwohl MG, et al. Efficacy and safety of crisaborole ointment, a novel, nonsteroidal phosphodiesterase 4 (PDE4) inhibitor for the topical treatment of atopic dermatitis (AD) in children and adults. *J Am Acad Dermatol* 2016;75:494-503. e6. Erratum in: *J Am Acad Dermatol* 2017 Apr;76:777.
- 17 Ahmed A, Solman L, Williams HC. Magnitude of benefit for topical crisaborole in the treatment of atopic dermatitis in children and adults does not look promising: a critical appraisal. *Br J Dermatol* 2018;178:659-62.
- 18 Eichenfield LF, Call RS, Forsha DW, et al. Long-term safety of crisaborole ointment 2% in children and adults with mild to moderate atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol* 2017;77:641-9. e5.
- 19 Nemoto O, Furue M, Nakagawa H, et al. The first trial of CIM331, a humanized anti-human interleukin-31 receptor A antibody, in healthy volunteers and patients with atopic dermatitis to evaluate safety, tolerability and pharmacokinetics of a single dose in a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Br J Dermatol* 2016;174:296-304.
- 20 Ruzicka T, Hanifin JM, Furue M, et al. Anti-interleukin-31 receptor A antibody for atopic dermatitis. *N Engl J Med* 2017;376:826-35.
- 21 Simpson EL, Flohr C, Eichenfield LF, et al. Efficacy and safety of lebrikizumab (an anti-IL-13 monoclonal antibody) in adults with moderate-to-severe atopic dermatitis inadequately controlled by topical corticosteroids: a randomized, placebo-controlled phase II trial (TREBLE). *J Am Acad Dermatol* 2018;78:863-71. e11.
- 22 He JQ, Chan-Yeung M, Becker AB, et al. Genetic variants of the IL13 and IL4 genes and atopic diseases in at-risk children. *Genes Immun* 2003;4:385-9.
- 23 Wollenberg A, Howell MD, Guttman-Yassky E, et al. Treatment of atopic dermatitis with tralokinumab, an anti-IL-13 mAb. *J Allergy Clin Immunol* 2019;143:135-41.
- 24 Oldhoff JM, Darsow U, Werfel T, et al. Anti-IL-5 recombinant humanized monoclonal antibody (mepolizumab) for the treatment of atopic dermatitis. *Allergy* 2005;60:693-6.
- 25 Simpson EL, Parnes JR, She D, et al. Tezepelumab, an anti-thymic stromal lymphopoietin monoclonal antibody, in the treatment of moderate to severe atopic dermatitis: a randomized phase 2a clinical trial. *J Am Acad Dermatol* 2019;80:1013-21.

L'articolo è open access e divulgato sulla base della licenza "Creative Commons Attribution Non Commercial (CC BY-NC 4.0)", che consente agli utenti di distribuire, rielaborare, adattare, utilizzare i contenuti pubblicati per scopi non commerciali; consente inoltre di realizzare prodotti derivati comunque e sempre solo a fini non commerciali, citando propriamente fonte e crediti di copyright e indicando con chiarezza eventuali modifiche apportate ai testi originali.



Orticaria cronica in una paziente con immunodeficienza comune variabile: quale ruolo per l'omalizumab?

Giorgio Costagliola, Pasquale Comberiat, Niccolò Carli, Rita Consolini, Diego Peroni

UO Pediatria, Università di Pisa - E-mail: diego.peroni@unipi.it

Descriviamo il caso di una paziente di 17 anni presentatasi al nostro servizio di allergologia per orticaria cronica refrattaria ad antistaminici associata ad episodi broncostruttivi severi. In anamnesi patologica remota si segnalano una storia di infezioni ricorrenti a carico delle alte vie respiratorie ed un episodio di polmonite severa. La ragazza ha iniziato a manifestare orticaria dall'età di 10 anni, in assenza di apparenti fattori scatenanti, con frequenza ed entità degli episodi progressivamente ingravescenti, per cui ha necessitato di numerosi accessi in Pronto Soccorso e trattamento con corticosteroidi. La paziente è stata sottoposta a numerosi esami di inquadramento diagnostico per la ricerca di cause secondarie dell'orticaria (prick tests per allergeni inalanti e alimentari, esami ematochimici con screening per celiachia, tireopatie e patologie immuno-reumatologiche associate ad orticaria), evidenziando unicamente una riduzione marcata delle immunoglobuline IgG ed IgM. In relazione a questo riscontro e all'anamnesi di frequenti episodi infettivi, è stata inviata a valutazione immunologica, dove sono state eseguite indagini di approfondimento, confermando i ridotti livelli di immunoglobuline (IgG -3,2 DS, IgM -1,6 DS), associati a normale conta dei linfociti T CD3+ e delle principali sottopopolazioni linfocitarie, mentre la risposta ad antigeni vaccinali (anti-Hbs, anti-tetano) risultava non protettiva. La storia clinica di morbilità frequente, la riduzione dei livelli di due isotipi Ig, la risposta ad antigeni vaccinali e il fenotipo T cellulare hanno permesso di formulare la diagnosi di immunodeficienza comune variabile (IDCV), in accordo con i criteri ESID 2014¹. La ragazza ha quindi iniziato trattamento sostitutivo con immunoglobuline per via sottocutanea in infusione settimanale, ottenendo un completo controllo degli episodi infettivi, senza tuttavia assistere ad un miglioramento del quadro di orticaria. Di conseguenza, dato il sospetto di una eziopatogenesi autoimmune dell'orticaria, sono stati eseguiti cicli di immunoglobuline per via endovenosa a dosaggio immunomodulante, con miglioramento transitorio dell'orticaria dopo ogni singolo ciclo, ma con scarsa efficacia a lungo termine, per cui la paziente ha necessitato ancora di frequenti somministrazioni di corticosteroidi. Per circa due anni la patologia è stata controllata in modo inefficace nonostante un trattamento con doppio antistaminico ad alto dosaggio e anti-leucotrienico, per cui è stata infine iniziata terapia con omalizumab (300 mg per via sottocutanea ogni 4 settimane). Dopo l'inizio dell'omalizumab si è assistito ad una rapida remissione dell'orticaria, in assenza di effetti collaterali. Dopo 6 mesi di trattamento, in accordo con le raccomandazioni attuali, è stato fatto un tentativo di sospensione del farmaco, e si è osservata una recidiva dell'orticaria, seppure di entità inferiore rispetto agli episodi descritti in precedenza. Pertanto, la paziente è stata messa nuovamente in terapia con omalizumab, che esegue stabilmente da un anno, senza aver più sperimentato orticaria e senza effetti collaterali del trattamento.

Commento al caso clinico

Il trattamento dell'orticaria cronica prevede, in prima istanza, l'utilizzo di farmaci antistaminici anti-H₁, eventualmente in associazione con anti-H₂, e in seconda linea gli anti-leucotrienici (montelukast). In pazienti con orticaria severa e refrattaria alle terapie, le principali opzioni sono costituite dalla ciclosporina e dall'anticorpo monoclonale anti-IgE omalizumab². Il caso che descriviamo rappresenta una situazione "estrema", sia dal punto di vista patogenetico, data la maggiore probabilità di eziopatogenesi autoimmune dell'orticaria nella IDCV, che terapeutico, dal momento che nei trials per l'utilizzo di farmaci biologici come l'omalizumab generalmente non vengono inclusi i pazienti con immunodeficienza. Per quanto riguarda la patogenesi dell'orticaria nella nostra paziente, è opportuno sottolineare come i soggetti affetti da IDCV, soprattutto se di sesso femminile e in età adolescenziale, presentino un rischio nettamente aumentato di sviluppare patologie autoimmuni rispetto alla popolazione generale, sebbene l'orticaria sia solo raramente associata a questa specifica immunodeficienza. Le ipotesi patogenetiche più accreditate per spiegare l'orticaria nella IDCV sono rappresentate dalla attivazione patologica del complemento in risposta ad episodi infettivi non controllati e dalla presenza di autoanticorpi, diretti contro la molecola IgE o contro il suo recettore FcεR1α: in entrambi i casi, gli autoanticorpi provocherebbero il cross-linking dei recettori, e la conseguente degranolazione di mastociti e basofili³ (Fig. 1). Nel caso descritto gli episodi infettivi hanno subito una drastica

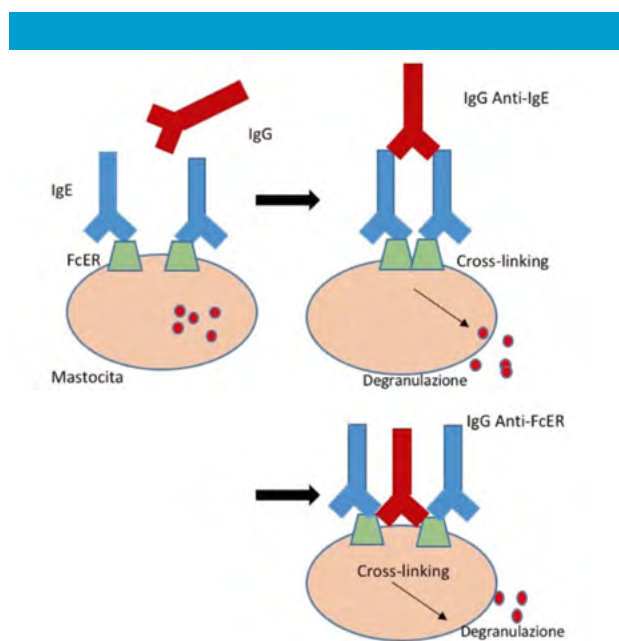


Figura 1. Orticaria cronica nella Immunodeficienza comune variabile: ipotesi patogenetica.

scritto di utilizzo dell'omalizumab in una paziente con IDCV e orticaria cronica, l'efficacia clinica, dimostrata dalla risposta rapida e completa, e l'assenza di effetti collaterali a breve termine, aprono una nuova possibilità terapeutica nei pazienti con orticaria cronica, anche in presenza di significativa compromissione immunologica.

Conflitto di interessi

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

Bibliografia

- Ameratunga R, Brewerton M, Slade C, et al. Comparison of diagnostic criteria for common variable immunodeficiency disorder. *Front Immunol* 2014;5:415.
- Zuberbier T, Aberer W, Asero R. The EAACI/GA(2)LEN/EDF/WAO guideline for the definition, classification, diagnosis and management of urticaria. *Allergy* 2018;73:1393-414.
- Greaves M. Chronic urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 2000;105:664-72.
- Kaplan AP, Gimenez-Arnau AM, Saini SS. Mechanisms of action that contribute to efficacy of omalizumab in chronic spontaneous urticaria. *Allergy* 2017;72:519-33.
- Bard S, Paravisini A, Aviles-Izquierdo JA, et al. Eczematous dermatitis in the setting of hyper-IgE syndrome successfully treated with omalizumab. *Arch Dermatol* 2008;144:1662-3.
- Iemoli E, Niero F, Borgonovo L, et al. Successful omalizumab treatment in HIV positive patient with chronic spontaneous urticaria: a case report. *Eur Ann Allergy Clin Immunol* 2017;49:88-91.

L'articolo è open access e divulgato sulla base della licenza "Creative Commons Attribution Non Commercial (CC BY-NC 4.0)", che consente agli utenti di distribuire, rielaborare, adattare, utilizzare i contenuti pubblicati per scopi non commerciali; consente inoltre di realizzare prodotti derivati comunque e sempre solo a fini non commerciali, citando propriamente fonte e crediti di copyright e indicando con chiarezza eventuali modifiche apportate ai testi originali.



da: **Andrea Barbalace**

Scuola di Specializzazione in Pediatria - Università degli Studi di Messina

E-mail: barbalaceandrea@hotmail.it

Risk factors and indicators of severe systemic insect sting reactions

J. Stoevesandt, G.J. Sturm, P. Bonadonna, J.N.G. Oude Elberink, A. Trautmann

Allergy 2019 Jun 13. doi: 10.1111/all.13945

La review ¹ descrive i principali fattori di rischio ed indicatori delle reazioni anafilattiche indotte dalla puntura di imenotteri. L'articolo, appare dunque particolarmente interessante ed utile nella conoscenza di questo raro ma critico fenomeno, al fine di poter mettere in atto tutte le misure di prevenzione e cura volte a scongiurare eventi gravi e potenzialmente fatali.

Background

L'allergia al veleno di *Hymenoptera* (api, vespe e calabroni), insieme a quelle alimentare ed a farmaci, occupano le prime tre posizioni fra le cause di anafilassi al mondo ². I tassi di prevalenza stimati variano in base alle aree geografiche: dal 3,3% della popolazione adulta degli USA, al 7,5% di quella europea ³.

Le reazioni indotte da punture di insetto, coprono un ampio spettro di sintomi che vanno dalla sola orticaria/angioedema, a quadri di vera e propria anafilassi fino agli esiti fatali. Approssimativamente, circa un quarto (range 17,5-42%), di queste reazioni sono classificate come severe. Questa ampia variabilità è dovuta probabilmente ai diversi *grading systems* utilizzati per classificare la gravità delle reazioni.

Secondo una recente review ⁴, la mortalità correlata al veleno di imenotteri sarebbe inferiore ad 1 caso ogni 100.000/anno. Gli stessi autori, inoltre, ribadiscono come il rischio stimato di anafilassi fatale per un paziente allergico al veleno aggiunge poco al suo rischio complessivo di mortalità.

È importante sottolineare come le reazioni fatali siano probabilmente sottostimate, questo a causa sia della frequente assenza di testimoni e di chiari segni di anafilassi obiettivabili, che per il fatto che oltre il 60% dei pazienti deceduti non era a conoscenza della propria allergia al veleno di imenotteri ³.

Obiettivi

Una stima accurata e precisa del rischio di reazioni gravi è il requisito essenziale per la raccomandazione all'inizio o interruzione dell'immunoterapia specifica (ITS) e/o alla prescrizione di epinefrina autoiniezzabile. Inoltre, la review sottolinea l'importanza finora sottostimata, di fattori di rischio situazionali e cofattori di anafilassi da veleno di imenotteri.

Metodi

Sono stati inclusi preferenzialmente articoli pubblicati dal 2008 al 2018. I dati per i fattori di rischio delle reazioni fatali, sono stati estrapolati da database europei, australiani e nordamericani ⁴.

Fattori di rischio situazionali

La somministrazione ritardata di epinefrina determina un esito sfavorevole delle reazioni anafilattiche indipendentemente dall'allergene. La prescrizione di autoiniezioni di epinefrina è raccomandata per i pazienti allergici al veleno non trattati con ITS e con una storia di reazioni che coinvolgono più di un apparato (può anche essere considerata in quelli con reazioni limitate a cute e/o mucose).

La postura eretta (o seduta) durante l'anafilassi è stata identificata fra i fattori di rischio per esito fatale ed è attribuibile a danno ischemico cardiaco.

L'esercizio fisico (specie se intenso) durante o, maggiormente, dopo la puntura dell'insetto, è stato correlato (seppure non in maniera così evidente come nelle anafilassi da allergie alimentari) a reazioni severe.

Dati insufficienti vi sono per altri fattori di rischio: localizzazione della puntura (es. al capo), assunzione di alcol o ac. acetil-salicilico, infezioni concomitanti, stress e fase mestruale.

Fattori di rischio a lungo termine

Esistono evidenze riguardo l'associazione fra mastocitosi sistemica ed elevata incidenza di reazioni anafilattiche severe correlate a puntura di imenottero (specie fra quelle ad esordio con shock ipotensivo). La maggiore correlazione è stata riscontrata con le forme "indolenti" (sesso maschile, bassi livelli di triptasi sierica, assenza di mutazioni gene KIT e manifestazioni cutanee) rispetto alle forme "aggressive" di mastocitosi sistemica ⁵.

I disordini della clonalità dei mastociti sono un potenziale fattore di rischio per le recidive (specie severe) da puntura di imenottero durante o dopo ITS. La prescrizione di un autoiniettore di epinefrina è quindi considerata obbligatoria prima, durante e dopo l'interruzione dell'ITS in questo gruppo di pazienti. Quasi tutte le linee guida raccomandano ITS prolungata per pazienti con mastocitosi, nonostante la malattia concomitante possa potenzialmente aumentare il rischio di effetti avversi dell'ITS, esiste un consenso generale sul fatto che il trattamento sia ragionevolmente sicuro ed efficace.

L'età (> 40 anni) è un importante fattore di rischio per le reazioni anafilattiche gravi e fatali da veleno di imenottero. In parte, questo viene spiegato dagli autori dalla maggiore incidenza di comorbidità (es. patologie cardiovascolari).

L'utilizzo dei farmaci antiipertensivi (più evidenze per i beta-bloccanti, meno per gli ACE-inibitori), sarebbe associato (specie se in uso combinato) ad un aggravamento della sintomatologia anafilattica in caso di puntura di imenotteri in soggetti predisposti. Questo dato è importante perché permetterebbe di intervenire su un preciso fattore di rischio. In atto, però, non ci sono raccomandazioni sufficienti per interrompere un trattamento con i suddetti farmaci (prescritti secondo linee guida) alla luce del non evidente vantaggio rischio-beneficio ⁴.

Il sesso maschile viene associato ad una maggiore frequenza di reazioni anafilattiche gravi e potenzialmente fatali, rispetto a quello femminile.

Molti autori descrivono maggiore tendenza a sviluppare reazioni gravi dopo puntura di vespa e non di ape. Questo sarebbe in contrasto con l'incrementato rischio di reazioni avverse e dunque di fallimento dell'ITS, dei pazienti che la effettuato con veleno di ape.

Osservazioni dalle precedenti reazioni a puntura

Le attuali linee guida non raccomandano l'ITS nei pazienti che sviluppano una reazione esclusivamente cutanea seppur generalizzata. In contrasto, Ruëff et al. ⁶, ritengono che sia un predittore di successive reazioni avverse molto gravi da qui, dunque, la necessità di avviare ITS.

La frequente assenza di orticaria/angioedema nelle reazioni anafilattiche più gravi, è attribuibile sia al massiccio rilascio di epinefrina endogena che alla preferenziale attivazione dei mastociti cardiaci. Anche la contemporanea presenza di *flushing* è associabile ad un incremento della triptasi sierica.

Infine, anche il tempo di insorgenza della reazione anafilattica appare un valido indicatore della gravità ⁴. Infatti, la latenza inferiore a 5 minuti è fortemente correlata ad esiti infausti (mediamente il tempo che intercorre fra la puntura e l'arresto cardiaco è di 15 minuti).

Test diagnostici

Fra i molti test oggi disponibili, solo la misurazione del livello basale di triptasi sierica appare attendibile, facilmente disponibile ed effettuabile per predire il rischio individuale di grave reazione avversa. In pazienti che avviano ITS, in prima giornata di terapia, un incremento in assenza di sintomi suggestivi di anafilassi, è predittivo di futuri eventi avversi legata alla stessa. Ad ausilio del test sopracitato, la determinazione dell'attività del Fattore attivante le piastrine acetil-idrolasi sembra una valida opzione, nonostante non sia effettuato in maniera routinaria. Nessun significato rivestono invece: IgE totali o specifiche e test cutanei.

Conclusioni

La mastocitosi sistemica indolente e l'età avanzata sono i principali fattori di rischio non modificabili per l'anafilassi grave indotta da puntura e quindi rafforzano l'indicazione per l'ITS e la prescrizione di un autoiniettore di epinefrina. I farmaci antiipertensivi concomitanti sono modificabili e, quindi, un potenziale bersaglio per misure di riduzione del rischio (la loro rilevanza è comunque controversa ed un'analisi approfondita dei *pro* e dei *contro* dovrebbe precedere qualsiasi decisione di sostituire un trattamento antiipertensivo orientato alle linee guida). L'uso corretto e tempestivo di autoiniettori di epinefrina, le raccomandazioni per interrompere l'esercizio fisico ed assumere una posizione supina durante l'episodio anafilattico acuto sono elementi molto importanti per l'istruzione dei pazienti a rischio e dei loro *caregivers*.

L'assenza di orticaria (con o senza angioedema) durante l'anafilassi indotta da puntura è fortemente indicativa di una reazione grave, aumento della triptasi e clonalità dei mastociti.

Commento

La review ¹ descrive i principali fattori di rischio ed indicatori delle reazioni anafilattiche indotte dalla puntura di imenotteri. L'articolo, appare dunque interessante ed utile nella conoscenza di questo raro (< 1:100.000 decessi/anno) ma critico fenomeno, al fine di poter mettere in atto tutte le misure di prevenzione e cura volte a scongiurare eventi gravi e potenzialmente fatali. Gli autori fanno luce sull'importanza di alcuni *fattori modificabili*: farmaci antiipertensivi, uso corretto e tempestivo di autoiniettori di epinefrina, esercizio fisico e posizione supina durante l'episodio anafilattico; ed altri *non modificabili*: sesso maschile, età > 40 anni e mastocitosi sistemica.

Ruolo centrale per la terapia delle forme gravi è rivestito dall'ITS.

Conflitto di interessi

L'Autore dichiara di non avere alcun conflitto di interessi rispetto agli argomenti trattati nell'articolo.

Bibliografia

- ¹ Stoevesandt J, Sturm GJ, Bonadonna P, et al. Risk factors and indicators of severe systemic insect sting reactions. *Allergy* 2019 Jun 13.
- ² Muraro A, Roberts G, Worm M, et al. Anaphylaxis: guidelines from the European Academy of Allergy and Clinical Immunology. *Allergy* 2014;69:1026-45.
- ³ Sturm GJ, Varga EM, Roberts G, et al. EAACI Guidelines on Allergen Immunotherapy: Hymenoptera venom allergy. *Allergy* 2018;73:744-64.
- ⁴ Turner PJ, Jerschow E, Umasunthar T, et al. Fatal anaphylaxis: mortality rate and risk factors. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2017;5:1169-78.
- ⁵ Álvarez-Twose I, Zanotti R, González-de-Olano D, et al. Nonaggressive systemic mastocytosis (SM) without skin lesions associated with insect-induced anaphylaxis shows unique features versus other indolent SM. *J Allergy Clin Immunol* 2014;133:520-8.
- ⁶ Rüeff F, Vos B, Oude Elberink J, et al. Predictors of clinical effectiveness of Hymenoptera venom immunotherapy. *Clin Exp Allergy* 2014;44:736-46.

L'articolo è open access e divulgato sulla base della licenza "Creative Commons Attribution Non Commercial (CC BY-NC 4.0)", che consente agli utenti di distribuire, rielaborare, adattare, utilizzare i contenuti pubblicati per scopi non commerciali; consente inoltre di realizzare prodotti derivati comunque e sempre solo a fini non commerciali, citando propriamente fonte e crediti di copyright e indicando con chiarezza eventuali modifiche apportate ai testi originali.