Rivista di Immunologia e Allergologia Pediatrica

RIAP

Organo Ufficiale della Società Italiana
di Allergologia e Immunologia Pediatrica

In questo numero:

editoriale

allergologia

L'allergologia nell'era della medicina digitale e dei sistemi di supporto della decisione clinica

Sicurezza alimentare: etichette e dosi scatenanti

Proteine del latte vaccino nei farmaci somministrati ai bambini allergici al latte vaccino

immunologia

Il trapianto di cellule staminali ematopoietiche nelle immunodeficienze primitive: analisi delle evidenze

vaccini

La vaccinazione esavalente: prospettive e potenzialità di utilizzo

letto e commentato

The role of mobile health technologies in allergy care: an EAACI position paper

quattro 2019 ▪ anno XXXIII

www.riaponline.it

PACINI EDITORE MEDICINA

SAVE THE DATE

XXII CONGRESSO NAZIONALE

Società Italiana di Allergologia e Immunologia Pediatrica

Costruiamo il futuro

MILANO
14 - 16 maggio 2020

Milan Marriott Hotel

Responsabile Scientifico:
Prof. Gian Luigi Marseglia

SIAIP
Società Italiana di Allergologia e Immunologia Pediatrica

un evento organizzato da BioMedia
La condivisione del sapere

Organo Ufficiale della Società Italiana di Allergologia e Immunologia Pediatrica

RIAP

Rivista di Immunologia e Allergologia Pediatrica

Co-Direttori
Marzia Duse
Giampaolo Ricci

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@pacinieditore.it • www.pacinimedicina.it

Divisione Pacini Editore Medicina

Andrea Tognelli
Medical Projects and Publishing Director
Office: 050 3130255 • Mail: atognelli@pacinieditore.it

Fabio Poponcini
Sales Manager
Office: 050 3130218 • Mail: fpoponcini@pacinieditore.it

Alessandra Crosato
Junior Sales Manager
Office: 050 3130239 • Mail: acrosato@pacinieditore.it

Manuela Mori
Advertising and New Media Manager
Office: 050 3130217 • Mail: mmori@pacinieditore.it

Redazione
Lisa Andreazzi
Office: 050 3130285 • Mail: landreazzi@pacinieditore.it

Grafica e impaginazione
Massimo Arcidiacono
Office: 050 3130231 • Mail: marcidiacono@pacinieditore.it

Stampa
Industrie Grafiche Pacini • Pisa

Copyright by Società Italiana di Allergologia e Immunologia Pediatrica

Seguici su www.facebook.com/pacinimedicina

quattro 2019 ▪ anno XXXIII

www.riaponline.it

PACINI EDITORE MEDICINA

RIAP

INDICE quattro 2019

editoriale

Marzia Duse, Giampaolo Ricci 1

allergologia

L'allergologia nell'era della medicina digitale e dei sistemi di supporto della decisione clinica
Paolo Maria Matricardi, Salvatore Tripodi 3

Sicurezza alimentare: etichette e dosi scatenanti
Elena Carboni, Rossella Carello, Raffaele Saporito, Mauro Calvani, Elena Galli 8

Proteine del latte vaccino nei farmaci somministrati ai bambini allergici al latte vaccino
Angelica Santoro, Carla Mastrorilli, Carlo Caffarelli 17

immunologia

Il trapianto di cellule staminali ematopoietiche nelle immunodeficienze primitive: analisi delle evidenze
Riccardo Castagnoli 20

vaccini

La vaccinazione esavalente: prospettive e potenzialità di utilizzo
Francesca Lippi, Chiara Azzari, Clementina Canessa, Silvia Ricci 24

letto e commentato

da: Sara Rosati

The role of mobile health technologies in allergy care: an EAACI position paper
P. Matricardi, S. Dramburg, A. Alvarez-Perea, et al. 35

OPEN ACCESS www.riaponline.it

Rivista stampata su carta TCF (Total Chlorine Free) e verniciata idro. L'editore resta a disposizione degli aventi diritto con i quali non è stato possibile comunicare e per le eventuali omissioni. Le fotocopie per uso personale del lettore possono essere effettuate nei limiti del 15% di ciascun fascicolo di periodico dietro pagamento alla SIAE del compenso previsto dall'art. 68, commi 4 e 5, della legge 22 aprile 1941 n. 633. Le riproduzioni effettuate per finalità di carattere professionale, economico o commerciale o comunque per uso diverso da quello personale possono essere effettuate a seguito di specifica autorizzazione rilasciata da AIDRO, Corso di Porta Romana n. 108, Milano 20122, segreteria@aidro.org, http://www.aidro.org. I dati relativi agli abbonati sono trattati nel rispetto delle disposizioni contenute nel D.Lgs. del 30 giugno 2003 n. 196 e adeguamenti al Regolamento UE GDPR 2016 (General Data Protection Regulation) a mezzo di elaboratori elettronici ad opera di soggetti appositamente incaricati. I dati sono utilizzati dall'editore per la spedizione della presente pubblicazione. Ai sensi dell'articolo 7 del D.Lgs. 196/2003, in qualsiasi momento è possibile consultare, modificare o cancellare i dati o opporsi al loro utilizzo scrivendo al Titolare del Trattamento: Pacini Editore Srl - Via A. Gherardesca 1 - 56121 Pisa. Per ulteriori approfondimenti fare riferimento al sito web http://www.pacinieditore.it/privacy/. Nota dell'Editore: http://www.riaponline.it/la-riap/
Aut. Trib. di Pisa n. 14/86 dell'11/11/86 - Finito di stampare nel mese di dicembre 2019 presso le Industrie Grafiche della Pacini Editore Srl - Pisa

RIAP

Rivista di Immunologia
e Allergologia Pediatrica
quattro 2019 ▪ 1-2

editoriale

Cari amici,

come sapete, si è rinnovato tutto il Comitato Editoriale della Rivista, in ottemperanza alle decisioni del nuovo Direttivo e per la prima volta nella storia della RIAP, la gestione scientifica vede due Co-direttori coadiuvati da un corposo Comitato Editoriale. Un folto gruppo di Colleghi anche molto giovani, con discrete competenze nella cura del bambino lavoreranno per la rivista: oltre a medici esperti e in formazione, saranno con noi anche infermieri e giornalisti.
A questo proposito cogliamo l'occasione per ricordare e ringraziare di cuore tutti i componenti del vecchio Comitato Editoriale che hanno in questi anni tangibilmente contribuito alla crescita della nostra Rivista, che è davvero in ottima salute. Ha dato spazio ad articoli di sempre maggior peso e competenza – molti di questi sono stati poi oggetto di pubblicazione su riviste internazionali – e a focalizzazioni e approfondimenti in campo prettamente immunologico, che in passato erano relativamente rari e posti a margine, oscurati dalla gran mole di dati allergologici.
A molti – noi compresi – è venuta la tentazione di indicizzare la Rivista, di renderla visibile anche a livello internazionale, ma questo equivarrebbe, al momento, a "tradire" la politica editoriale e, oltretutto, renderebbe perlomeno difficile lo spontaneo e facile contributo di tutti voi. Per ora quindi manteniamo la linea editoriale di sempre, con l'ottica di continuare a crescere e interessare con argomenti di attualità.
Questa aria di rinnovamento diventerà tangibile nell'anno nuovo: la nostra Rivista esibirà una nuova veste editoriale e, pur mantenendo la struttura e le finalità sue proprie, ovvero principalmente di aggiornamento, formazione e revisione critica della letteratura, potenzierà soprattutto la formazione continua in ambito immunologico e allergologico.
Preannunciamo quindi la comparsa di veri e propri Corsi di approfondimento: uno in Immunologia e uno in Allergologia, cui saranno legati corsi FAD con crediti formativi nell'ottica di potenziare la formazione continua accreditata e fruibile gratuitamente da tutti i Soci.
Vi saranno poi articoli pratici, di assistenza "basic", grazie anche al contributo delle nuove leve infermieristiche pediatriche, che si affiancheranno e completeranno le informazioni sugli approcci al bambino con malattie croniche immunologiche e/o allergologiche. Lo scopo è di dare direttive accreditate e molto pratiche sulla gestione domiciliare delle malattie croniche, consigli per la scuola, la casa, i giochi e gli sport. Molte altre rubriche sono "in varo": interviste a nostri connazionali all'estero sulle loro scelte, decisioni, difficoltà e criticità, da cui potranno scaturire consigli per i nostri giovani su come introdursi nel mondo del lavoro e della ricerca all'estero, come ottenere risultati, come raccogliere grant e sovvenzioni, quale vita aspettarsi.
Ne abbiamo un'anticipazione nell'articolo di Riccardo Castagnoli, che ci racconta la sua esperienza a Boston, i risultati di un'ampia revisione delle applicazioni del trapianto di cellule staminali nelle immunodeficienze primitive, una sintesi del bel lavoro che ha pubblicato su *Frontiers* e che invitiamo tutti a leggere per esteso.
Una seconda importante anticipazione di future rubriche è l'articolo di Paolo

OPEN ACCESS © Copyright by Società Italiana di Allergologia e Immunologia Pediatrica

Matricardi, che riprende i concetti della sua ultima relazione al nostro Congresso Nazionale a Milano: come la medicina digitale supporti la decisione clinica e quali strumenti abbiamo a nostra disposizione. La rubrica sulla "Innovazione in Pediatria", curata da Alberto Tozzi si occuperà di questi aspetti e ci guiderà attraverso le mille possibilità che ci offre oggi l'intelligenza artificiale. Confidiamo che ci apra le porte (la mente) al futuro, che ormai è inesorabilmente il presente!
Un'altra possibile rubrica è la piattaforma "giovanissimi", uno spazio editoriale in cui tutti i nostri giovani e giovanissimi Colleghi potranno lanciare idee nuove, rifinire protocolli di ricerca su aspetti che ritengono interessanti ed eventualmente… farli partire.
Nello spazio digitale esistono molte iniziative simili ma da noi poco diffuse e conosciute: forse i tempi sono prematuri, forse c'è ancora troppa timidezza da parte dei nostri giovanissimi Colleghi nell'esprimere idee e programmi, confidiamo che dare spazio alle idee possa creare sinergismi molto proficui e costruttivi.
Continuiamo e seminiamo il solco tracciato egregiamente dai nostri predecessori, riservandoci molte altre iniziative, rubriche e discussioni di casi clinici, revisioni e segnalazioni di articoli particolarmente interessanti.
Accettiamo con gioia i vostri contributi e suggerimenti.
Con questo ultimo appuntamento che chiude il 2019 vogliamo salutare tutti voi e farvi gli auguri più sentiti per un sereno Natale e un bellissimo 2020, non senza prima avervi dato l'ultimo consiglio, di leggere attentamente l'articolo della nostra Responsabile Editoriale, Elena Galli, che ci guida nel mondo inesplorato e molto "difficile da capire" dell'etichettatura degli alimenti, per allergici certo, ma anche per chi allergico non è. Si tratta di un problema che spesso sottovalutiamo e che viene trattato con superficialità anche dalle agenzie governative. Scopriremo così che anche un "eccesso" di informazioni vaghe, di frasi aggiunte a puro scopo precauzionale possono essere fuorvianti e dannose tanto quanto l'omissione di informazioni. In ogni caso, prima di acquistare dolciumi e panettoni, vale la pena di riflettere su questi aspetti e di informarsi compiutamente.
Ancora un caloroso augurio di Buon Natale e Felice Anno Nuovo e arrivederci al nostro Congresso di maggio.

Marzia Duse, Giampaolo Ricci

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.

RIAP

Rivista di Immunologia
e Allergologia Pediatrica
quattro 2019 ▪ 3-7

L'allergologia nell'era della medicina digitale e dei sistemi di supporto della decisione clinica

Paolo Maria Matricardi[1]
Salvatore Tripodi[2]

[1] Department of Pediatric Pneumology, Immunology and Intensive Care Medicine, Charité Medical University, Berlin, Germany; [2] Servizio di Allergologia, Policlinico Casilino, Roma, Italia

Parole chiave: ***applicazioni, allergie, asma, gestione clinica, medicina digitale, rinite allergica, sistemi di supporto delle decisioni cliniche, smart-phone***

Abstract

Secondo l'Organizzazione Mondiale della Sanità, la *Digital Health* è la pratica della salute medica e pubblica supportata da dispositivi mobili, come i telefoni cellulari, i dispositivi per il monitoraggio dei pazienti, gli assistenti digitali personali, ed altri dispositivi *wireless*. La *Digital Health*, facilitando l'implementazione delle linee guida nella pratica clinica allergologica, avrà un impatto molto positivo sulla qualità dell'assistenza ai pazienti allergici. In particolare, due applicazioni dedicate alla rinite allergica (MASK-AIR, AllergyMonitor), sono state già oggetto di studi clinici e pubblicazioni scientifiche. Queste applicazioni sono anche utilzzate nel contesto di *Clinical Decision Support Systems* (CDSS), cioè quei processi tesi a "migliorare le decisioni e le azioni relative alla salute con conoscenze cliniche pertinenti organizzate e informazioni sui pazienti per migliorare la salute e l'assistenza sanitaria". Applicazioni e CDSS modificheranno l'interazione tra allergologi e pazienti, ma il loro uso dovrà essere regolamentato al fine di definirne meglio i vantaggi e i limiti nella pratica allergologica quotidiana.

L'era della medicina digitale (*digital health*)

Secondo l'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS), la medicina digitale (*digital health*) è "la pratica della salute medica e pubblica supportata da dispositivi mobili, come i telefoni cellulari, i dispositivi per il monitoraggio dei pazienti, gli assistenti digitali personali, ed altri dispositivi *wireless*" [1]. Può, inoltre, aumentare la capacità dei sistemi sanitari di interagire con la popolazione e rivoluzionare le possibilità di assistenza, migliorare l'accesso all'informazione sanitaria ed ai servizi e le abilità essenziali a migliorare i comportamenti per la prevenzione delle malattie acute e croniche. L'OMS stesso quindi incoraggia gli Stati membri a impegnarsi nello sviluppo di strategie per l'uso della *digital health* nei servizi sanitari. Diversi aspetti dell'assistenza sanitaria tradizionale saranno rivoluzionati dalla *digital health*: (a) Il centro della cura non è più la clinica o il laboratorio, ma il paziente; (b) l'approccio all'assistenza si basa piuttosto sul singolo paziente più che su una popolazione di pazienti con malattia simile; (c) la gerarchia tradizionale tra medico e paziente (medico come autorità) basata su prescrizioni e ordini è sostituita da una collaborazione basata su un partenariato (medico come guida); (d) i dati dei pazienti sono di loro proprietà; (e) le decisioni si baseranno sulle analisi dei dati del paziente e dell'ambiente circostante piuttosto che solo sull'esperienza del singolo medico; (f) il medico non resta più isolato come si trovasse in una torre d'avorio, ma interagisce pubblicamente con i pazienti attraverso i social media; (g) si riducono i costi delle cure ed i rapporti costi-benefici [2]. Nell'era informatica, i pazienti fanno largo uso di internet, del computer e degli smart-phone. Software ed applicazioni consentono la comunicazione online tra medico e paziente e mantengono il primo informato, in tempo reale, sulla salute del secondo e sulla sua aderenza alla terapia e alle diverse prescrizioni. La maggior parte degli

Corrispondenza

Paolo Maria Matricardi
Dept. of Paediatric Pneumology and Immunology and Intensive Care Medicine
Charitè Medical University
Augustenburgerplatz, 1
13353 Berlin, Germany
E-mail: paolo.matricardi@charite.de

OPEN ACCESS © Copyright by Società Italiana di Allergologia e Immunologia Pediatrica

utenti, ideatori e produttori di m-Health si trovano nei paesi industrializzati, ma la *mobile health* è in espansione anche in paesi in via di sviluppo [1 3 4]. La *Mobile Communication Technology* è il settore a più rapida crescita nell'industria della comunicazione per i Paesi in via di sviluppo [5-7].

Digital health in allergologia

La *digital health* può avere un impatto molto positivo anche per i pazienti allergici. Un position paper dell'*American College of Allergology, Ashma and Immunology* (ACAAI) affermava che i pazienti allergici, in particolare quelli che vivono in aree rurali o remote, beneficiano della telemedicina [7]. Di conseguenza, diventa possibile una migliore collaborazione tra il paziente allergico ed il medico, un facile accesso e l'aderenza alla consultazione e alla prescrizione dell'allergologo [3]. Tuttavia, il documento sottolinea anche la necessità di migliorare le normative e i programmi di certificazione, un'elevata attenzione alla protezione dei dati e lo sviluppo di adeguati sistemi di rimborso per l'attività svolta online dall'allergologo [3 4]. Di recente, una *task force* dell'Accademia Europea di Allergia e Immunologia Clinica (EAACI) ha pubblicato un position paper su *Mobile Health & Allergy* [8]. Il gruppo di studio ha esaminato oltre 130 applicazioni correlate alle allergie e ha riferito sul ruolo delle tecnologie mHealth nella rinocongiuntivite allergica e nell'asma, nella dermatite atopica e nell'orticaria cronica, nonché nelle allergie alimentari, nell'anafilassi, nelle allergie ai farmaci ed al veleno di imenotteri [4].

APP per la rinite allergica

Sebbene molte applicazioni siano dedicate alla rinite allergica, solo poche sono state utilizzate negli studi pubblicati su riviste internazionali *peer-reviewed* [4]. Una grande rete di collaborazione si è focalizzata sulla rinite ed il suo trattamento utilizzando dati raccolti attraverso l'applicazione denominata "MASK-Air" (*Mobile Airways Sentinel Network*). Questo diario clinico elettronico valuta tramite una scala analogica visiva (VAS) sintomi nasali, oculari ed asmatici, nonché la compromissione del lavoro ed il livello di salute globale [9]. MASK-Air ha già accumulato dati sulla vita reale da un numero elevato di pazienti in tutto il mondo, la cui analisi ha portato a nuove conoscenze sulla risposta alle terapie farmacologiche e persino nuovi fenotipi di malattie allergiche [10]. Un'altra applicazione, chiamata *Allergy.Monitor*, è dedicata in modo più specifico alla misurazione dei sintomi allergici, all'assunzione di farmaci antiallergici da parte dei pazienti, ed alla loro correlazione con le concentrazioni di polline locali [11]. Questa applicazione si è dimostrata utile anche a migliorare la consapevolezza e conoscenza del paziente della propria malattia allergica ed a migliorare l'aderenza alla terapia quotidiana con corticosteroidi nasali [12].

Sistemi di supporto alle decisioni cliniche (CDSS)

Secondo l'*Healthcare Information and Management Systems Society* (HIMSS) il CDSS è un "processo per migliorare le decisioni e le azioni relative alla salute con conoscenze cliniche pertinenti organizzate e informazioni sui pazienti per migliorare la salute e l'assistenza sanitaria" [13]. Le origini del concetto e della pratica CDSS risalgono agli anni sessanta, ma nell'era attuale, caratterizzata dall'esplosione dell'uso di Internet, i CDSS si sviluppano molto velocemente e cominciano ad essere utilizzati nella pratica clinica quotidiana [14].

Un CDSS è generalmente composto da tre elementi: a) dati; b) algoritmi; c) *report* (Fig. 1):

- I dati possono provenire non solo dal paziente, ma anche dall'ambiente a cui è esposto il paziente e dalla comunità in cui vive. I dati del paziente includono informazioni sulla sua storia clinica passata e attuale, risultati di indagini ed esami prescritti dal medico e i dati acquisiti attraverso il monitoraggio dei suoi sintomi e farmaci (diario clinico).
- Gli algoritmi sono, in parole semplici, formule matematiche (semplici o complesse) che utilizzano i dati e generano report, suggerendo soluzioni diagnostiche o decisioni terapeutiche. Questi algoritmi possono essere rigidi o flessibili e possono essere ancorati e basati su linee guida cliniche. Gli algoritmi flessibili possono essere modulati o messi a punto dall'operatore

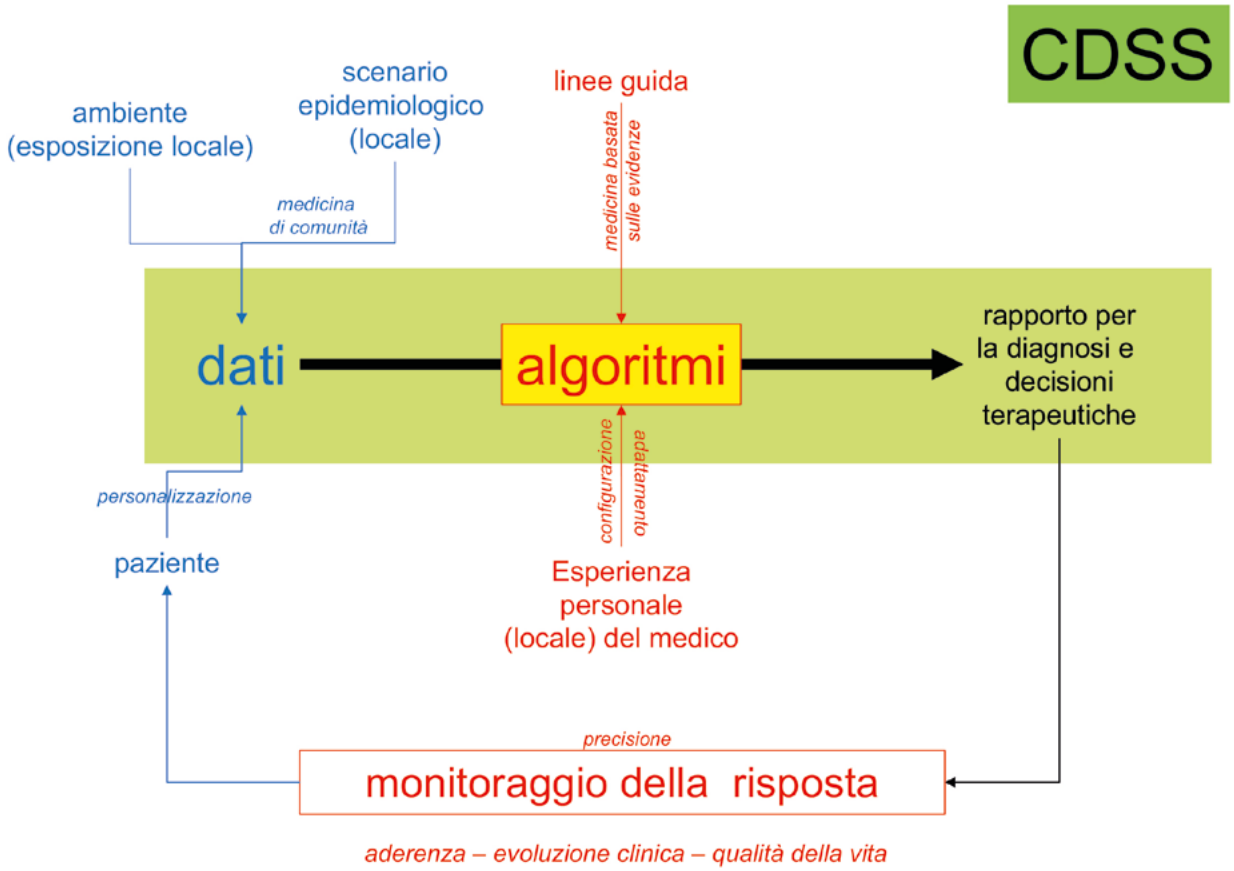

Figura 1. Concetti generali sul sistema di supporto alle decisioni cliniche. Un CDSS è composto da tre tipi di elementi: 1) i dati: del paziente e dell'ambiente a cui è esposto (o della comunità in cui vive); 2) algoritmi: formule matematiche (semplici o complesse) che raccolgono i dati e generano rapporti; 3) rapporti: un suggerimento di ulteriori esami diagnostici o un suggerimento per un piano terapeutico.

(ad esempio il medico) che può regolare soglie, punti di interruzione delle decisioni ed elenchi dei parametri da prendere in considerazione, in base alla propria esperienza. La messa a punto può essere applicata alla popolazione locale di pazienti o ai singoli pazienti.

- Il sistema di *report* può apparire come una relazione scritta, un suggerimento di ulteriori esami diagnostici o un piano terapeutico ed è diretto all'operatore (cioè il medico) come un suggerimento da prendere in considerazione per l'effettiva decisione diagnostica o terapeutica. È molto importante sottolineare che il sistema non prende una decisione autonoma, ma viene utilizzato solo come "suggerimento", mentre la decisione finale spetta sempre esclusivamente al medico, che se ne assume la totale responsabilità legale e professionale.

Un CDSS può anche incorporare un processo di reiterazione, consistente in un ulteriore monitoraggio del paziente, ad es. una volta avviata la terapia e la registrazione dei dati sulla risposta del paziente al trattamento. Una nuova applicazione degli algoritmi consente ulteriori report [13] (Fig. 1).

CDSS per la rinite allergica

Recentemente, un CDSS per la rinite, inclusa la rinite allergica, è stato prodotto dalla rete MACVIA [15]. Que-

Figura 2. @IT-2020 è un sistema CDSS basato su diverse fasi di un lavoro diagnostico: raccolta di anamnesi clinica, informazioni sul calendario dei pollini, determinazione della sensibilizzazione allergica con estratti di allergeni, diagnostica molecolare e monitoraggio clinico attraverso un diario elettronico. Gli algoritmi utilizzati in ciascuna di queste fasi si basano su linee guida internazionali tra cui le linee guida ARIA, GINA ed EAACI per SPT, esami delle IgE verso molecole allergeniche e definizioni della stagione pollinica. Il CDSS è flessibile e personalizzabile in quanto le diverse fasi possono essere utilizzate in varie combinazioni e sequenze e le soglie per le decisioni adattate agli obiettivi del medico e alle condizioni epidemiologiche e ambientali locali.

sto CDSS ha lo scopo di controllare la rinite con farmaci e altri interventi e guidare il paziente nella sua gestione autonoma e guidata dal medico [10 15]. Un altro CDSS, chiamato @IT-2020 (Fig. 2), è dedicato esclusivamente alla rinite allergica stagionale e alla prescrizione dell'immunoterapia con allergeni. @IT-2020 si basa sulla raccolta di anamnesi, informazioni sul calendario pollinico, determinazione della sensibilizzazione allergica con estratti e molecole allergeniche e monitoraggio clinico attraverso un diario elettronico. Gli algoritmi si basano su linee guida internazionali tra cui le linee guida ARIA, GINA ed EAACI per SPT, test di laboratorio per IgE molecolari e definizioni della stagione pollinica. Questo sistema CDSS guida il medico attraverso le diverse fasi del lavoro diagnostico e, sulla base del diario clinico elettronico e dei conteggi del polline, fornisce evidenze sulla frequenza e l'intensità dei sintomi allergici del paziente durante la stagione di quei pollini, per cui la sensibilizzazione cosiddetta "genuina" delle IgE è stata dimostrata dalla diagnostica molecolare. Al momento attuale (2020), ogni elemento di questo CDSS è in fase di validazione e il CDSS stesso viene testato in un grande progetto internazionale chiamato @IT-2020 attualmente in corso in sette paesi dell'Europa meridionale.

Prospettive e conclusioni

Complessivamente, il ruolo dei medici, in particolare gli allergologi, e la loro interazione con i loro pazienti, saranno progressivamente modificati con il crescente utilizzo di opportunità digitali al fine di migliorare l'assistenza ai pazienti. OMS, ACAAI, EAACI e altre organizzazioni internazionali competenti hanno riconosciuto l'avvento dell'era m-Health in medicina e allergologia. Questa nuova area richiede una regolamentazione e un'indagine approfondita per definire meglio i vantaggi e i limiti della tecnologia mobile-Health nelle allergie e stabilire linee guida per il loro corretto utilizzo nella pratica allergica quotidiana.

Conflitto di interessi

Paolo Maria Matricardi ha ricevuto fondi privati da TPS, Omron e Euroimmun.
Salvatore Tripodi è cofandotore della società TPS Production che ha sviluppato l'app Allergy.Monitor e il CDSS @IT-2020.

Bibliografia

1. World Health Assembly 71. mHealth: use of appropriate digital technologies for public health: report by the Director-General. 2018. https://apps.who.int/iris/handle/10665/276430. Accessed July 3, 2019.
2. Mesko B. Health IT and digital health: the future of health technology is diverse. J Clin Transl Res 2018;3(Suppl 3):431-4.
3. Agarwal S, LeFevre AE, Lee J, et al. Guidelines for reporting of health interventions using mobile phones: mobile health (mHealth) evidence reporting and assessment (mERA) checklist. BMJ 2016;352:i1174.
4. General Data Protection Regulation of the European Union. For full text please see: http://eurlex.europa.eu/search.html?DTN=0679&DTA=2016&qid=1522228159993&CASE_LAW_SUMMARY=false&DTS_DOM=ALL&excConsLeg=true&type=advanced&SUBDOM_INIT=ALL_ALL&DTS_SUBDOM=ALL_ALL Last accessed on March 28, 2018.
5. https://ec.europa.eu/digital-single-market/en/news/code-conduct-privacy-mhealth-apps-has-been-finalised
6. Lewis TL, Wyatt JC. mHealth and mobile medical Apps: a framework to assess risk and promote safer use. J Med Internet Res 2014;16:e210.
7. Elliott T, Shih J, Dinakar C, et al. American College of Allergy, Asthma & Immunology Position Paper on the use of telemedicine for allergists. Ann Allergy Asthma Immunol 2017;119:512-7.
8. Matricardi PM, Dramburg S, Alvarez-Perea A, et al. The role of mobile health technologies in allergy care: an EAACI Position Paper. Allergy 2019 Jun 22 [Epub ahead of print]. doi:10.1111/all.13953
9. Bousquet J, Hellings PW, Agache I, et al. ARIA 2016: Care pathways implementing emerging technologies for predictive medicine in rhinitis and asthma across the life cycle. Clin Transl Allergy 2016;6:47.
10. Bédard A, Basagaña X, Anto JM, et al. Mobile technology offers novel insights into the control and treatment of allergic rhinitis: the MASK study. J Allergy Clin Immunol 2019;144:135-43.e6.
11. Costa C, Menesatti P, Brighetti MA, et al. Pilot study on the short-term prediction of symptoms in children with hay fever monitored with e-Health technology. Eur Ann Allergy Clin Immunol 2014;46:216-25.
12. Pizzulli A, Perna S, Florack J, et al. The impact of telemonitoring on adherence to nasal corticosteroid treatment in children with seasonal allergic rhinoconjunctivitis. Clin Exp Allergy 2014;44:1246-54.
13. https://www.himss.org/library/clinical-decision-support, HIMSS, 2019.
14. Eta S. Berner. Clinical Decision Support Systems: theory and Practice (Health Informatics), 3rd Edition.
15. Bousquet J, Schünemann HJ, Hellings PW, et al. MACVIA clinical decision algorithm in adolescents and adults with allergic rhinitis. J Allergy Clin Immunol 2016;138:367-374.e2.

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.

RIAP
Rivista di Immunologia e Allergologia Pediatrica
quattro 2019 ▪ 8-16

allergologia

Sicurezza alimentare: etichette e dosi scatenanti

Elena Carboni[1]
Rossella Carello[2]
Raffaele Saporito[3]
Mauro Calvani[4]
Elena Galli[2]

[1] Clinica Pediatrica,Università degli Studi Magna Grecia,Catanzaro; [2] UOS Immuno-Allergologia Pediatrica, Ospedale San Pietro - Fatebenefratelli, Roma; [3] Laboratorio Centrale, Ospedale San Pietro - Fatebenefratelli, Roma; [4] UOC Pediatria, Ospedale San Camillo, Roma

Abstract
La prevenzione dell'allergia alimentare si basa sulla dieta di eliminazione ma l'ingestione accidentale di allergeni può avvenire frequentemente con conseguenze gravi e potenzialmente fatali. La lettura delle etichette diventa quindi un elemento importante nella strategia preventiva e per la gestione dell'allergia alimentare. La maggior parte dei governi ha promulgato delle leggi sull'etichettatura alimentare, ma sfortunatamente la legislazione non tiene conto della presenza di allergeni derivante dalla contaminazione crociata. Per questo motivo, l'informativa precauzionale sugli allergeni è sempre più utilizzata per avvertire il consumatore della possibile presenza involontaria di allergeni. Scopo di questa revisione è di fornire una visione aggiornata sugli sforzi internazionali compiuti dai vari governi e/o dalle aziende alimentari per standardizzare la terminologia utilizzata nelle etichette alimentari. È necessaria una regolamentazione urgente dell'etichettatura precauzionale per dare ai pazienti e alle loro famiglie la serenità e le competenze per affrontare le loro allergie alimentari in sicurezza.

Parole chiave: ***allergia alimentare, etichette, dose soglia, etichettatura precauzionale***

Introduzione
L'allergia alimentare (AA) è ormai considerata un problema di salute pubblica globale, in particolare nei paesi in via di sviluppo. È una condizione potenzialmente pericolosa per la vita e la sua prevalenza, in aumento in tutto il mondo, è stimata tra il 2 e il 10% circa della popolazione [1 2]. È importante, inoltre, ricordare che le reazioni allergiche possono essere scatenate non solo dall'ingestione dell'alimento ma anche dal contatto cutaneo con lo stesso [3].
Dal punto di vista clinico può interessare diversi organi e apparati, dalla cute all'apparato gastrointestinale fino all'apparato cardiorespiratorio con gravità variabile. L'AA infatti, è una delle prime cause di anafilassi [1 2]. La gestione delle allergie alimentari include interventi a breve termine per trattare le reazioni acute ed interventi a lungo termine per minimizzare il rischio di ulteriori reazioni [4-7]. La dieta di esclusione ha lo scopo di eliminare l'allergene che è causa della reazione allergica e deve essere personalizzata in base all'allergia e ai bisogni nutrizionali del singolo paziente. Questo comportamento gioca un ruolo fondamentale nella gestione dell'AA. Tuttavia, l'assunzione accidentale dell'allergene può capitare, con conseguenti reazioni allergiche anche gravi e potenzialmente fatali. Questo genera uno stato di ansia nel paziente e nella famiglia, che si traduce in uno scadimento della loro qualità di vita [1 2 8-10].
Gli allergeni, infatti, sono ingredienti ubiquitari negli ambienti della produzione alimentare e quelli "nascosti" possono essere ingeriti inavvertitamente in seguito a una cross-contaminazione durante la produzione, la conservazione o il trasporto alimentare [10 11].
Le tecniche per la rivelazione di potenziali allergeni nei prodotti alimentari sono da considerarsi di due tipologie: approccio diretto (identificazione della proteina allergizzante) ed indiretto (identificazione di altre proteine di quell'ingrediente allergizzante oppure identificazione della sua presenza mediante analisi del DNA).

Corrispondenza

Elena Galli
Ospedale San Pietro - Fatebenefratelli
via Cassia, 600
00189 Roma
E-mail: galli.elena@fbfrm.it

OPEN ACCESS © Copyright by Società Italiana di Allergologia e Immunologia Pediatrica

I metodi diretti includono: 1. l'**ELISA** *(Enzyme-Linked Immunosorbent Assay)*, il metodo più comunemente utilizzato nell'analisi di routine degli alimenti da parte dell'industria alimentare e dei laboratori coinvolti nel controllo ufficiale, che ha come target specifiche proteine, 2. il ***Lateral Flow Test***, un approccio analitico, relativamente recente, che si basa sulla immunocromatografia e consente di ottenere in pochi secondi/minuti una risposta qualitativa (positiva/negativa) o semi-quantitativa. Le applicazioni del *Later Flow* nel campo degli allergeni alimentari sono diverse, ma certamente la più utile riguarda il controllo delle superfici di lavoro per verificare la perfetta pulizia di ripiani o macchinari durante i cambi di produzione. La ***Polymerase Chain Reaction*** (PCR) è invece un metodo indiretto e con acidi nucleici come target specifici [12]. I limiti di queste tecniche sono tanti: la complessità della matrice alimentare, l'assenza di un database del genoma animale e vegetale, la presenza di contaminanti e la variabilità anticorpale in ogni kit venduto in commercio. Recentemente la spettrometria di massa si è dimostrata utile nel superare questi limiti. Dal momento che le tecniche proteomiche sono capaci di determinare l'esatta quantità di proteine contenute in un alimento, la dose soglia può essere determinata anche in piccole quantità e può essere quindi inferiore rispetto alla quantità che teoricamente è necessaria per provocare una reazione allergica [13].

Per etichettatura si intende "l'insieme delle menzioni, delle indicazioni, dei marchi di fabbrica o di commercio, delle immagini o dei simboli che si riferiscono al prodotto alimentare e che figurano direttamente sull'imballaggio o su un'etichetta apposta sul dispositivo di chiusura o su cartelli, anelli o fascette legati al prodotto medesimo, o, in mancanza, in conformità a quanto stabilito negli articoli 14 ,16 e 17, sui documenti di accompagnamento del prodotto alimentare" (D. Lgs N. 109/1992).

Nel mondo la maggior parte dei governi ha dettato delle direttive sull'etichettatura degli alimenti per aiutare i pazienti allergici a prevenire l'ingestione inconsapevole di allergeni. Scopo di questa review è di mettere a fuoco gli sforzi effettuati dai governi e/o dalle industrie alimentari a livello internazionale per standardizzare la terminologia delle etichette alimentari, con particolare attenzione alle informazioni precauzionali contenute nelle etichette che rimangono ad oggi un problema non risolto.

Metodi

È stata condotta una revisione della letteratura nella *Medline Pubmed* e nel database *Science Direct*. I termini ricercati sono stati food allergy AND "labels" AND "eliciting dose" AND "precautionary allergen labeling". Nella review sono stati inclusi tutti gli articoli che soddisfacevano i seguenti criteri di inclusione: articoli editoriali, revisioni e trial clinici in lingua inglese pubblicati tra il 2000 e il 2019. Le lettere all'editore, le tesi di master e di dottorato e i case report sono stati esclusi dall'analisi. Non sono stati inoltre presi in considerazione gli articoli di cui la versione completa non era disponibile. Infine, per identificare ulteriori studi che potevano soddisfare i criteri di inclusione, è stata revisionata anche la bibliografia degli articoli selezionati. Sono stati trovati più di 100 articoli, di questi sono stati analizzati 56 articoli pubblicati tra il 2000 e il 2019. Alla fine del processo di analisi sono stati inclusi nella revisione 41 articoli.

Etichettatura

Nei prodotti alimentari attualmente in commercio in tutto il mondo si distinguono 2 tipi di etichettatura: a) **etichettatura obbligatoria**, che indica la presenza intenzionale di un allergene in un dato alimento e b) **etichettatura precauzionale**, che indica che in un dato alimento potrebbe essere presente involontariamente un allergene.

Etichettatura obbligatoria

La prima direttiva sull'etichettatura alimentare nell'Unione Europea è stata pubblicata nel settembre del 2001. Le disposizioni successive 2003/89/EC e 2006/142/EC prevedevano l'obbligo di includere nell'etichetta dei cibi preconfezionati 12 alimenti: cereali contenenti glutine, crostacei, uova, pesce, arachidi, soia, latte (incluso il lattosio), noci, mostarda, semi di sesamo, sedano e solfiti, qualora presenti in concentrazione > 10 mg/kg.

Grazie alle suddette leggi, tutti i consumatori possono ricevere informazioni complete sugli ingredienti contenuti nei cibi preconfezionati ed è quindi più facile per i pazienti allergici identificare gli alimenti che contengono ingredienti da evitare [14].

Le regole sull'etichettatura degli allergeni sono cambiate nel dicembre del 2014 con l'implementazione del regolamento (UE) n.1169/2011 del Parlamento Europeo e del Consiglio relativo alla fornitura di informazioni sugli alimenti ai consumatori [1] (Fig. 1). La nuova regolamentazione prevede che 14 ingredienti vengano elencati nelle etichette. I lupini e i molluschi sono stati identificati come potenziali allergeni (Tab. I). Questa lista è in costante revisione da parte dell'Agenzia Europea per la sicurezza del cibo (EFSA) e si basa sulle evidenze più recenti presenti nella letteratura scientifica. I pinoli non sono compresi nella lista, nonostante possano essere responsabili di reazioni allergiche serie [15].

La nuova regolamentazione ha ulteriormente migliorato l'etichettatura alimentare introducendo il requisito che tutte le informazioni sugli allergeni debbano essere fornite non solo per gli alimenti preconfezionati ma anche per quelli non preconfezionati. Inoltre, tutti i ristoranti, le pasticcerie e i supermercati sono tenuti a esibire, su richiesta, la lista degli allergeni.

In aggiunta, la normativa europea EU No 1169/2011, per garantire che tutti gli ingredienti potenzialmente allergenici siano facilmente identificabili dal consumatore, stabilisce che queste informazioni debbano essere inserite nelle etichette seguendo un determinato stile, colore e con caratteri di dimensioni più grandi di quella degli altri ingredienti e che la denominazione della sostanza venga ripetuta se presente in più ingredienti contenuti nel prodotto [13]. La lettura delle etichette è perciò un elemento importante nella prevenzione delle AA, con la precisazione che è necessario tenere a mente che la presenza di un allergene non può essere esclusa basandosi esclusivamente sul fatto che non è menzionato nell'etichetta.

Etichettatura precauzionale

Anche se esiste l'obbligo di dichiarare nell'etichetta qualsiasi ingrediente in grado di causare allergie, un obbligo simile non è ancora stato introdotto riguardo il possibile contatto accidentale con il prodotto che contiene l'allergene [16].

Sfortunatamente, la legge non tiene in considerazione la possibilità che gli allergeni alimentari possano cau-

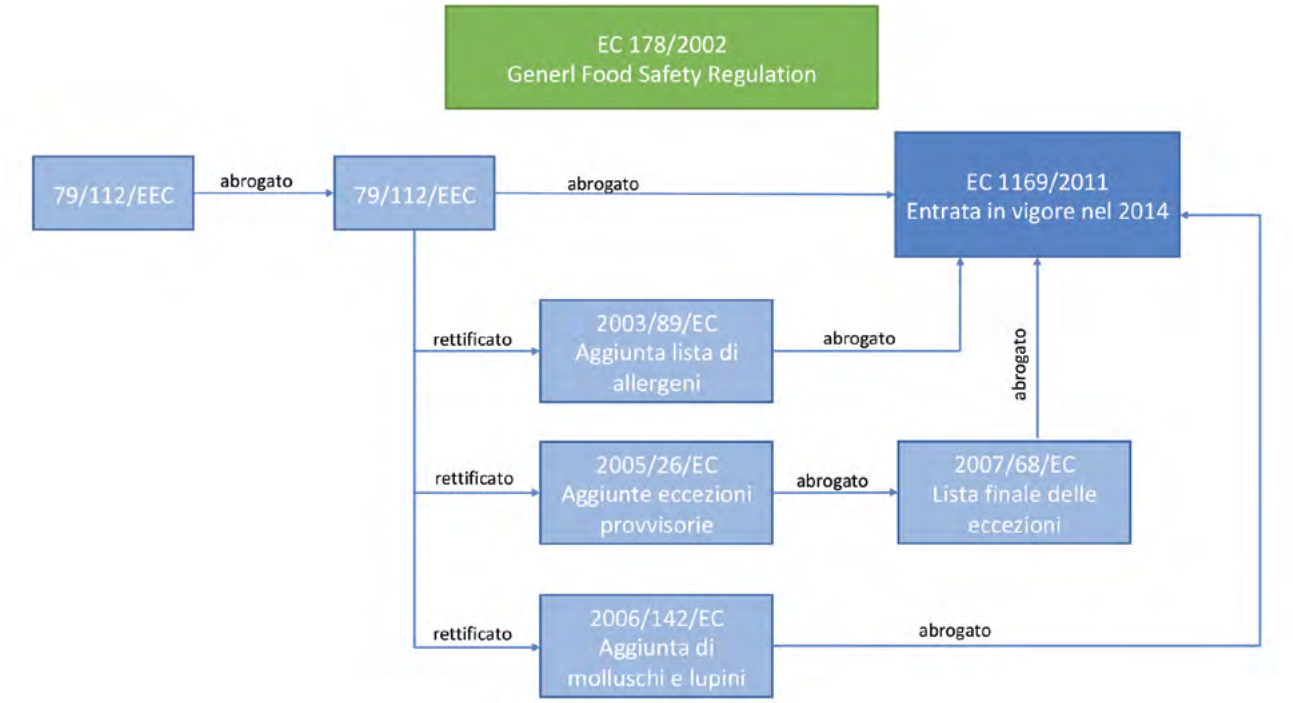

Figura 1. Riassunto della legislatura Europea sull'etichettatura degli allergeni (da Popping, 2018 [14], mod.).

Tabella I. Lista degli alimenti "in grado di provocare effetti indesiderati in persone sensibili" (Direttiva UE entrata in vigore nel 2014).

Cereali contenenti glutine (grano, segale, orzo, avena, farro, kamut o i loro ceppi ibridati) e prodotti derivati tranne: • sciroppi di glucosio a base di grano, incluso destrosio • maltodestrine a base di grano • sciroppi di glucosio a base d'orzo • cereali utilizzati per la fabbricazione di distillati o di alcol etilico di origine agricola per liquori ed altre bevande alcoliche
Crostacei e prodotti a base di crostacei
Uova e prodotti a base di uova
Pesce e prodotti a base di pesce tranne: • gelatina di pesce usata come supporto nelle preparazioni di vitamine o carotenoidi • gelatina di pesce o colla di pesce usata come agente chiarificante nella birra e nel vino
Arachidi e prodotti a base di arachidi
Soia e prodotti a base di soia tranne: • olio e grasso di soia raffinato • tocoferoli misti naturali (E306), tocoferolo D-alfa, tocoferolo acetato D-alfa naturale, tocoferolo succinato D-alfa naturale a base di soia • oli vegetali derivati da fitosteroli e fitosteroli esteri a base di soia • estere di stanolo vegetale prodotto da steroli di olio vegetale a base di soia
Latte e prodotti a base di latte (incluso lattosio) tranne: • siero di latte utilizzato per la fabbricazione di distillati o di alcol etilico di origine agricola per liquori ed altre bevande alcoliche • lattitolo
Frutta a guscio, cioè mandorle (Amygdalus communis L.), nocciole (Corylus avellana), noci comuni (Juglans regia), noci di anacardi (Anacardium occidentale), noci di pecan (Carya illinoiesis Wangenh. K. Koch), noci del Brasile (Bertholletia excelsa), pistacchi (Pistacia vera), noci del Queensland (Macadamia ternifolia) e prodotti derivati, tranne: • frutta a guscio utilizzata per la fabbricazione di distillati o di alcol etilico di origine agricola per liquori ed altre bevande alcoliche
Sedano e prodotti a base di sedano
Senape e prodotti a base di senape
Semi di sesamo e prodotti a base di sesamo
Anidride solforosa e solfiti in concentrazione superiore a 10 Mg/kg o 10 mg/L espresso come SO2.
Lupini e prodotti a base di lupini
Molluschi e prodotti a base di molluschi

sare reazioni allergiche tramite contaminazione crociata o contatto crociato nel processo di produzione e distribuzione alimentare, per esempio a causa della condivisione di impianti di produzione. Gli allergeni infatti, possono venire inavvertitamente a contatto con i vari alimenti attraverso una contaminazione che può avvenire durante il trasporto, la conservazione o la preparazione del cibo (Fig. 2).

Ad oggi, in Europa non esiste l'obbligo di etichettare gli allergeni che potrebbero essere presenti nell'alimento ma che non fanno parte degli ingredienti del prodotto. Negli USA l'unica raccomandazione che viene richiesta alla etichettatura precauzionale è che non deve essere falsa o confondente [17]. Di conseguenza, molte aziende produttrici hanno introdotto nelle etichette l'informativa precauzionale (*precautionary allergen labeling*, PAL) per avvertire i consumatori della possibile presenza di specifici allergeni nei prodotti alimentari.

Infatti, il rischio di ingestione involontaria di cibo contenente allergeni nascosti è ancora troppo alto e non è regolamentato completamente dalla legge. Nel contesto di un'economia globalizzata, assicurare la sicurezza alimentare è una sfida crescente per le aziende, soprattutto nell'ottica di una produzione e gestione sempre più globalizzata, cosa che aumenta la possibilità di errore con ovvie conseguenze [18]. Infatti, l'informativa precauzionale volontaria è sempre più usata dall'industria alimentare per avvertire i consumatori della possibile presenza di allergeni [19 20].

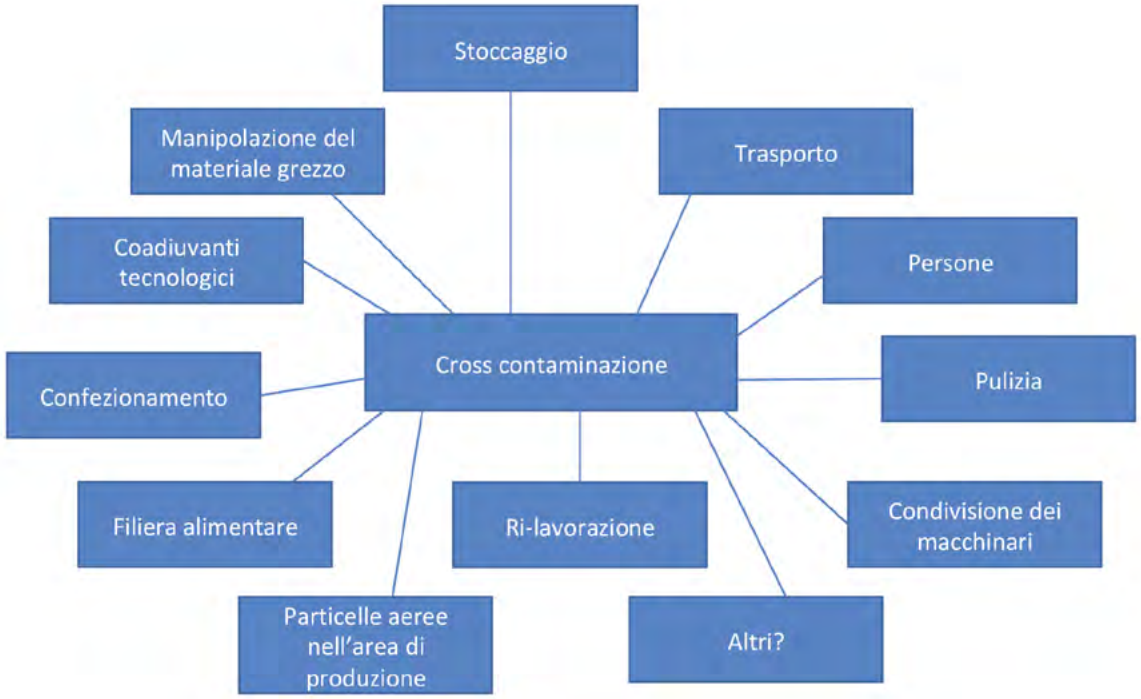

Figura 2. Potenziali origini degli allergeni per cross contaminazione o contatto durante il processo di produzione (Fonte: UK FSA).

Dal momento che, l'informativa precauzionale non è ancora standardizzata, le espressioni che le industrie usano sulle etichette sono spesso ambigue e contengono informazioni carenti e poco chiare sulla presenza di potenziali allergeni, causando così confusione nei pazienti e screditando le etichette a dichiarazioni di non responsabilità [21]. In Europa e negli Stati Uniti vengono utilizzate numerose diciture (Tab II).

Possiamo dire che l'utilizzo di queste etichette può essere addirittura controproducente per il consumatore, potendo paradossalmente portare ad un aumento del rischio di reazioni allergiche. Infatti, c'è la tendenza da parte dei consumatori a credere che le varie diciture della PAL riflettano una sorta di gerarchia del rischio di reazioni allergiche, per esempio "può contenere" indicherebbe un rischio più alto rispetto alla formula "può contenere tracce". Così, nel caso in cui un paziente non presenti nessuna reazione allergica dopo aver ingerito un prodotto che in etichetta presentava la dicitura "può contenere" allergeni, potrebbe addirittura considerare il prodotto sicuro o considerare sé stesso meno allergico e in seguito ignorare del tutto la PAL.

In particolare, il termine "tracce" dovrebbe essere abbandonato perché non indica la possibilità della presenza di una quantità significativa di allergene. Infatti, il potenziale di contaminazione crociata per gli alimenti non è uniforme nelle varie linee di produzione alimentare e, quando fallisce la gestione del rischio di contaminazione, questo può tradursi nella presenza involontaria di livelli significativi di allergene.

Un recente studio francese ha dimostrato che il 39% di 17039 etichette alimentari contiene l'informativa precauzionale ma questa non è presa in considerazione dalla maggior parte dei pazienti e dai genitori di bambini allergici, inclusi quelli con una anamnesi positiva per anafilassi [22]. Questi risultati sono stati confermati in numerosi altri lavori presenti in letteratura [23-27].

Marra et al. hanno somministrato un questionario a 1100 pazienti allergici Canadesi per valutare le loro preferenze nell'ambito di differenti tipi di etichette alimentari.

Dallo studio è emerso che le preferenze espresse sono state per:

- simboli e espressioni precauzionali e di sicurezza standardizzati;

Tabella II. Esempi di informazioni precauzionali presenti nelle etichette alimentari.

Può contenere…	Può contenere tracce di…	Confezionato in un ambiente in cui può essere presente…	Prodotto in uno stabilimento che lavora anche…
Prodotto in un'azienda che produce…	Prodotto in filiere alimentari non separate in cui viene processato anche…	Prodotto nella stessa linea di produzione di…	Prodotto in un area di produzione che usa anche…
Non contiene noci tra gli ingredienti ma non può essere garantito che sia privo di noci	Non adatto ad allergici	A causa dei metodi di produzion usati nello stabilimento potrebbe contenere…	Può essere presente: … (usato dal progetto VITAL 2.0)

- utilizzo di simboli al posto delle diciture;
- migliorare le etichette senza nessun (o lieve) incremento del prezzo del prodotto.

Al contrario, una piccola parte dei consumatori che hanno compilato il questionario è apparsa indifferente e non abituata a considerare i vari allergeni durante l'acquisto.

Recentemente Blom et al. [11] hanno seguito per un anno una coorte di adulti al fine di studiare la frequenza, la gravità e le cause di reazioni allergiche accidentali. 157 pazienti hanno completato il trial e 73/157 hanno riportato 151 reazioni allergiche durante il primo anno di follow-up. Diversi tipi di prodotti alimentari sono stati identificati come causa di reazioni accidentali: i pazienti hanno attribuito le loro reazioni nel 78% dei casi (118/151) a prodotti quali pane, biscotti, cioccolato, carne e prodotti di carne e frutta mentre nel 47% (56/118) dei casi le reazioni sono state attribuite ad altri prodotti. È degno di nota il fatto che il 59% (30/51) dei prodotti analizzati non avevano l'etichettatura precauzionale. Inoltre, è stato rilevato che alcuni prodotti che secondo l'etichetta avrebbero dovuto contenere arachidi, uovo e soia, non contenevano in realtà nessuno di questi allergeni, mentre prodotti in cui sono state ritrovate arachidi non avevano alcuna indicazione precauzionale sull'etichetta.

Nonostante la contaminazione crociata possa essere la maggiore causa di allergeni alimentari nascosti, la ricerca ha mostrato che un gran numero di alimenti che hanno nelle loro etichette le indicazioni precauzionali in realtà non contengono una quantità di allergene sufficiente a causare una reazione allergica. È quindi evidente che non c'è una correlazione tra la presenza o l'assenza di PAL e il reale rischio di reazioni. A una conclusione simile è giunta una recente review condotta da Allen [29]. La frequenza di reazioni allergiche che si verificano dopo la ingestione di alimenti contenenti etichette precauzionali è variabile nei vari studi della letteratura, ma accade anche con gli alimenti senza etichetta precauzionale. Gli allergeni più frequentemente responsabili di reazioni per contaminazione sono il latte, le arachidi e le nocciole. In particolare reazioni si verificano con il latte quando si assume il cioccolato fondente, dato che la natura viscosa del cioccolato è probabilmente responsabile della persistenza di tracce di latte.

Dose soglia

C'è ormai un *consensus* emergente che l'eliminazione totale del rischio di reazioni per esposizione accidentale agli allergeni (rischio zero) non è un'opzione realistica o raggiungibile e che devono essere presi provvedimenti per migliorare la situazione, attualmente non soddisfacente definendo un livello accettabile di rischio. Per tale motivo si è pensato che fosse più utile cercare di individuare la dose minima in grado di determinare la reazione allergica (dose soglia).

Per sviluppare meglio le direttive riguardanti la PAL, è necessario colmare la mancanza di una definizione corretta della dose soglia (ED) di un allergene sopra la quale si può scatenare una reazione allergica.

La soglia minima (*minimal eliciting dose*, MED) di un allergene è definita come la minima dose necessaria per scatenare i sintomi in un paziente allergico, mentre la dose più alta di allergene che non scatena una reazione allergica è chiamata *no-observed-adverse-effect level* (NOAEL) [30].

Le dosi soglia che si stima possano scatenare reazioni allergiche nell'1, 5 e 10% dei soggetti allergici sono identificate come ED01, ED05 e ED10.

Standardizzarle porterebbe a ridurre il rischio identificando i pazienti più sensibili e questo avrebbe impli-

cazioni sia sulla salute pubblica che sulle misure da applicare all'etichettatura alimentare [30].

Osservando e registrando i dati provenienti dai test di provocazione orale di un gruppo di pazienti la dose soglia può essere determinata e utilizzata per stimare la soglia clinica del singolo paziente o la quantità minore di allergene a cui un paziente reagirà. Attualmente è stata determinata per le arachidi, le nocciole, gli anacardi, il latte vaccino e le uova di gallina [31-33].

Studi sull'immunoterapia e sul challenge orale in doppio cieco hanno mostrato che la dose soglia basale può variare enormemente, fino a 10 volte [34 35]. La dose soglia di popolazione è stata stimata per numerosi allergeni ed è stata inoltre descritta la dose minima in grado di scatenare reazioni allergiche (ad es. 0,2 mg di proteine di arachidi). Numerosi fattori incidono sulla dose soglia, Graham e Eigenmann hanno considerato i seguenti: la natura dell'allergene, l'età del paziente, i cofattori (alcool, farmaci, droghe, infezioni, esercizio fisico) e il protocollo utilizzato per determinarla. I vari studi hanno mostrato che una concomitante storia di asma aumenta il rischio di avere una reazione severa [36-38].

In Australia, gli autori dello studio VITAL 2.0 hanno stabilito per 11 allergeni le dosi di riferimento durante il test di scatenamento orale, identificando così il limite oltre il quale è necessario apporre l'etichetta precauzionale. Sono tuttavia necessari ulteriori studi di questo tipo che validino tali soglie nelle diverse popolazioni mondiali.

Ovviamente, il fatto che un rischio calcolato matematicamente non sia predittivo di una reazione nel singolo paziente è da tenere in considerazione nella pratica clinica. Naturalmente, anche pazienti con allergie gravi possono tollerare dosi molto più alte di quelle che ci si aspetterebbe e, come ha dimostrato lo studio PATS, la ED05 è sufficientemente alta per evitare reazioni allergiche anche nei soggetti con allergie gravi [39].

Lo sforzo VITAL

L'Australia è stata la prima nazione ad aver provato a standardizzare l'etichettatura precauzionale sviluppando, attraverso *l'Australian Food and Grocery Conucil* un sistema in grado di valutare il rischio da parte delle aziende chiamato VITAL (*Voluntary Incidental Trace Allergen Labelling*). La prima versione fu rilasciata nel giugno del 2007 con lo scopo di fornire un sistema basato sul rischio allergico che fosse in grado di determinare quando l'etichettatura precauzionale è appropriata.

Nel 2010 l'*Allergen Bureau* ha iniziato una review del sistema VITAL, impegnandosi a continuare ad investire in questo progetto per far sì che rimanga uno strumento importante per le aziende. L'*Allergen Bureau* ha riconosciuto il bisogno di formare un panel di esperti per revisionare le basi scientifiche che stanno alla base del *VITAL Action Level Grid*, componente chiave del programma VITAL al quale è stato incorporato. L'*Action Level* è la concentrazione di allergene, calcolata utilizzando la dose di riferimento ottenuta dal VITAL, che può dare una reazione crociata da contatto, in base alla quale si stabilisce quando è appropriato utilizzare un'etichetta precauzionale [32 34].

Per assicurare che l'*Action Level* proteggesse i consumatori allergici, è stata fatta una revisione scientifica critica. In questo modo i produttori sono stati abilitati a produrre etichettature preventive appropriate fornendo così al consumatore una chiara e consistente comunicazione attraverso l'uso (o il non uso) della dicitura "può essere presente:…", unica dicitura permessa per indicare che è stato usato il processo VITAL 2.0.

Gli autori di VITAL 2.0 hanno stabilito dosi di riferimento per 11 allergeni comuni studiando un modello statistico di "dose-distribuzione" delle soglie di reazione (dosi di riferimento basate su evidenze scientifiche e su un modello di dose-distribuzione di soglie individuali) durante test di scatenamento orale, combinando i dati di pazienti inclusi in oltre 55 studi relativi al test di provocazione orale. Sulla base dei dati raccolti, è stata proposta l'identificazione del limite oltre il quale è necessaria l'indicazione precauzionale nell'etichetta [41 42].

Se un prodotto, che è stato valutato attraverso il sistema VITAL 2.0, contiene un allergene in quantità superiori rispetto a un definito *Action Level* ,la sua etichetta in Australia dovrebbe contenere la dicitura "può essere presente:…" che, come già sottolineato, è l'unica dicitura utilizzata per indicare che è stato utilizzato il sistema VITAL 2.0.

La valutazione dell'*Action Level* di un particolare prodotto però non comporta la quantificazione esatta della quantità di allergene presente nel prodotto finale.

Ricordiamo che il sistema VITAL non è applicabile a cibi specificatamente formulati per l'infanzia o per altri gruppi di persone che possono presentare un'aumentata sensibilità a specifici allergeni.

La maggiore limitazione del sistema VITAL 2.0 è che il consumatore non può sapere se un prodotto è stato valutato o no perché ogni prodotto che contiene quantità inferiori a quelle definite, anche se è stato valutato attraverso il sistema VITAL 2.0, non riceve un'etichetta precauzionale andandosi a confondere quindi con i prodotti che non hanno ricevuto alcuna valutazione.
Al momento tutto questo è valido solo per l'Australia ma lo si vorrebbe implementare in tutto il mondo, laddove i valori proposti dallo studio VITAL 2.0 siano stati validati da studi clinici.
A oggi solo i valori soglia per le arachidi sono stati validati. Hourihane [39] ha condotto uno studio arruolando 378 allergici alle arachidi per verificare quale percentuale di soggetti sviluppa una reazione in seguito alla assunzione di 1,5 mg di proteine delle arachidi, ovvero la dose proposta come dose soglia per l'1% degli allergici. Nella loro popolazione il 35% dei soggetti ha manifestato sintomi (tra soggettivi e oggettivi) all'assunzione di quella quantità di arachidi, ma solo 2,1% degli allergici hanno sviluppato una reazione che soddisfaceva i criteri di positività del TPO. Nessuno ha avuto una reazione grave tale da essere trattata con adrenalina.

Conclusioni

È stato dimostrato come le allergie alimentari incidano sulla qualità di vita dei pazienti affetti e delle loro famiglie che devono dipendere da altri per avere informazioni riguardanti la sicurezza del cibo consumato. I genitori dei bambini allergici spesso passano tanto tempo al supermercato a leggere e rileggere le etichette dei vari prodotti per assicurarsi di averle comprese, per questo motivo i medici hanno un ruolo importante nell'educazione dei pazienti e delle famiglie alla lettura delle etichette alimentari.

Attualmente l'interpretazione delle etichette è lo strumento più importante nella gestione delle AA proprio per ridurre il rischio di esposizione inconsapevole agli allergeni, ma i consumatori le trovano difficili da interpretare e spesso nutrono dei sospetti sulla loro precisione.
C'è quindi un bisogno urgente di migliorare il sistema di etichettatura alimentare. Regolamentare l'etichetta precauzionale a un livello internazionale è necessario per dare ai pazienti e alle loro famiglie le competenze per vivere la propria AA serenamente. È infatti necessario lavorare per far entrare in vigore la legislazione al fine di standardizzare e applicare l'informativa precauzionale e sono necessari ulteriori studi clinici per stabilire le dosi soglia e dare così ai pazienti un'informazione affidabile e accurata.
Nell'era della diagnosi molecolare per le allergie alimentari, le tecniche di laboratorio permettono di porre una diagnosi precisa, identificando con precisione le proteine che scatenano le reazioni allergiche. Ma questo non va di pari passo con l'informazione che si trova nelle confezioni degli alimenti. Le comunità internazionali hanno fatto grandi passi avanti nel promulgare leggi più stringenti ma ancora tanto potrebbe essere fatto. L'incapacità di interpretare correttamente le etichette è un problema riscontrato in tutto il mondo. Queste preoccupazioni non sono solo affrontate quotidianamente dai consumatori ma anche dagli impiegati dell'industria alimentare che devono informare responsabilmente i loro clienti su cosa contengono i loro prodotti. Il risultato auspicabile per il futuro è quindi di colmare questo gap per permettere un miglioramento della qualità di vita dei pazienti con allergie alimentari.

Conflitto di interessi

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

Bibliografia

1. Renz H, Allen KJ, Sicherer SH, et al. Food allergy. Nat Rev Dis Primers 2018;4:17098.
2. Sicherer SH, Allen K. Lack G, et al. Critical issues in food allergy: a National Academies Consensus Report. Pediatrics 2017;140(2).
3. Kim JS, Sicherer SH. Living with food allergy: allergen avoidance. Pediatr Clin North Am 2011;58:459-70.
4. Alvarez-Perea A, Tanno LK, Baeza ML. How to manage anaphylaxis in primary care. Clin Transl Allergy 2017;7:45.
5. Muraro A, Agache I, Clark A, et al. EAACI food allergy and anaphylaxis guidelines: managing patients with food allergy in the community. Allergy 2014;69:1046-57.
6. Pascal M, Kamath SD. Diagnosis and management of shellfish allergy: current approach and future needs. Curr Treat Options Allergy 2018;5:470-86.
7. Pesek RD, Jones SM. Current and emerging therapies for IgE-mediated food allergy. Curr Allergy Asthma Rep 2016;16:28.

8 Zurzolo GA, Allen KJ, Peters RL, et al. Anaphylaxis to packaged foods in Australasia. Paediatr Child Health 2018;54:551-5.

9 Antolin-Amerigo D, Manso L, Caminati M, et al. Quality of life in patients with food allergy. Clin Mol Allergy 2016;14:4.

10 Versluis A, Knulst AC, Kruizinga AG, et al. Frequency, severity and causes of unexpected allergic reactions to food: a systematic literature review. Clin Exp Allergy 2015;45:347-67.

11 Blom WM, Michelsen-Huisman AD, van Os-Medendorp H, et al. Accidental food allergy reactions: products and undeclared ingredients. J Allergy Clin Immunol 2018;142:865-87.

12 Di Girolamo F, Muraca M, Mazzina O, et al. Proteomic applications in food allergy: food allergenomics. Curr Opin Allergy Clin Immunol 2015;15:259-66.

13 Fierro V, Di Girolamo F, Marzano V, et al. Food labeling issues in patients with severe food allergies: solving a hamlet-like doubt. Curr Opin Allergy Clin Immunol 2017;17:204-11.

14 Popping B, Diaz-Amigo C. European regulations for labeling requirements for food allergens and substances causing intolerances: history and future. J AOAC Int 2018;101:2-7.

15 Cabanillas B, Novak N. Allergic reactions to pine nut: a review. J Investig Allergol Clin Immunol 2015;25:329-33.

16 Giovannini M, Barni S, Mori F, et al. L'allergene nascosto. Rivista di Immunologia e Allergologia Pediatrica 2018;32(02):33-41.

17 Code of Federal Regulations, Title 21, Part 101, Sec. 101.18 - Misbranding of food.

18 Yeung J, Robert MC. Challenges and path forward on mandatory allergen labeling and voluntary precautionary allergen labeling for a global company. J AOAC Int 2018;101:70-6.

19 DunnGalvin A, Chan CH, Crevel R, et al. Precautionary allergen labelling: perspectives from key stakeholder groups. Allergy 2015;70:1039-51.

20 Allen KJ, Turner PJ, Pawankar R, et al. Precautionary labelling of foods for allergen content: are we ready for a global framework? World Allergy Organ J 2014 30;7:10.

21 Simons E, Weiss CC, Furlong TJ, et al. Impact of ingredient labeling practices on food allergic consumers. Ann Allergy Asthma Immunol 2005;95:426-8.

22 Battisti C, Chambefort A, Digaud O, et al. Allergens labeling on French processed foods - an Ongali study. Food Sci Nutr 2017;5:881-8.

23 Cochrane SA, Gowland MH, Sheffield D, et al. Characteristics and purchasing behaviours of food-allergic consumers and those who buy food for them in Great Britain. Clin Transl Allergy 2013;3:31.

24 Ben-Shoshan M, Sheth S, Harrington D, et al. Effect of precautionary statements on the purchasing practices of Canadians directly and indirectly affected by food allergies. J Allergy Clin Immunol 2012;129:1401-4.

25 Sheth SS, Waserman S, Kagan R, et al. Role of food labels in accidental exposures in food-allergic individuals in Canada. Ann Allergy Asthma Immunol 2010;104:60-5.

26 Hefle SL, Furlong TJ, Niemann L, et al. Consumer attitudes and risks associated with packaged foods having advisory labeling regarding the presence of peanuts. J Allergy Clin Immunol 2007;120:171-6.

27 Fiocchi A, Restani P, Leo G, et al. Clinical tolerance to lactose in children with cow's milk allergy. Pediatrics 2003;112:359-62.

28 Marra CA, Harvard S, Grubisic M, et al. Consumer preferences for food allergen labeling. Allergy Asthma Clin Immunol 2017;13:19.

29 Allen KJ, Taylor SL. The consequences of precautionary allergen labeling: safe haven or unjustifiable burden? J Allergy Clin Immunol Pract 2018;6:400-7.

30 Graham F, Eigenmann PA. Clinical implications of food allergen thresholds. Clin Exp Allergy 2018;48:632-40.

31 Cox AL, Nowak-Wegrzyn A. Innovation in food challenge tests for food allergy. Curr Allergy Asthma Rep 2018;18:74.

32 Allen KJ, Remington BC, Baumert JL, et al. Allergen reference doses for precautionary labeling (VITAL 2.0): clinical implications. J Allergy Clin Immunol 2014;133:156-64.

33 Blom WM, Vlieg-Boerstra BJ, Kruizinga AG, et al. Threshold dose distributions for 5 major allergenic foods in children. J Allergy Clin Immunol 2013;131:172-9.

34 Eller E, Hansen TK, Bindslev-Jensen C. Clinical thresholds to egg, hazelnut, milk and peanut: results from a single-center study using standardized challenges. Ann Allergy Asthma Immunol 2012;108:332-6.

35 Baumert JL, Taylor SL, Koppelman SJ. Quantitative assessment of the safety benefits associated with increasing clinical peanut thresholds through immunotherapy. J Allergy Clin Immunol Pract 2018;6:457-45.

36 Glaumann S, Nopp A, Johansson SG, et al. Oral peanut challenge identifies an allergy but the peanut allergen threshold sensitivity is not reproducible. PLoS One 2013;8:e53465.

37 Chinthrajah RS, Purington N, Andorf S, et al. Development of a tool predicting severity of allergic reaction during peanut challenge. Ann Allergy Asthma Immunol 2018;121:69-76.

38 Bock SA, Munoz-Furlong A, Sampson HA. Fatalities due to anaphylactic reactions to foods. J Allergy Clin Immunol 2001;107:191-3.

39 Hourihane JO, Allen KJ, Shreffler WG, et al. Peanut Allergen Threshold Study (PATS): novel single-dose oral food challenge study to validate eliciting doses in children with peanut allergy. J Allergy Clin Immunol 2017;139:1583-90.

40 Taylor SB, Christensen G, Grinter K. The Allergen Bureau VITAL Program. J AOAC Int 2018;101:77-82.

41 Taylor SL, Moneret-Vautrin DA, Crevel RW, et al. Threshold dose for peanut: risk characterization based upon diagnostic oral challenge of a series of 286 peanut-allergic individuals. Food Chem Toxicol 2010;48:814-9.

42 Voluntary Incidental Trace Allergen Labelling (VITAL), http://allergenbureau.net/vital

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.

RIAP

Rivista di Immunologia
e Allergologia Pediatrica

quattro 2019 ▪ 17-19

allergologia

Proteine del latte vaccino nei farmaci somministrati ai bambini allergici al latte vaccino

Angelica Santoro[1]
Carla Mastrorilli[1, 2]
Carlo Caffarelli[1]

[1] *Clinica Pediatrica, Azienda Ospedaliero-Universitaria, Dipartimento di Medicina e Chirurgia, Università di Parma;*
[2] *UO Pediatria e Pronto Soccorso, Azienda Ospedaliero-Universitaria Consorziale Policlinico, Ospedale Pediatrico Giovanni XXIII, Bari*

Abstract

L'allergia alle proteine del latte vaccino (APLV) in età pediatrica è un problema di salute pubblica con rilevanza crescente. Una volta diagnosticata, è necessaria nella gestione o prevenzione della maggior parte delle reazioni allergiche una dieta di eliminazione rigorosa delle proteine del latte. Tuttavia, un'ingestione accidentale può portare a una grave anafilassi. Tracce di latte possono essere presenti in vari farmaci a causa del suo utilizzo come eccipiente nei processi di fabbricazione. Nel presente documento, sono state esaminate le preparazioni farmaceutiche note che possono essere coinvolte in reazioni allergiche nei bambini con APLV.

Parole chiave: ***allergia al latte vaccino, bambini, ipersensibilità a farmaci***

L'allergia alle proteine del latte vaccino (APLV) è l'allergia alimentare più comune in età pediatrica e interessa il 2-3% dei bambini di tutto il mondo [1]. La sintomatologia associata può essere variabile, con un coinvolgimento più frequentemente cutaneo, gastrointestinale o respiratorio [2]. Nel 10% dei casi si possono manifestare sintomi severi e potenzialmente pericolosi per la vita. Le reazioni allergiche alle proteine del latte possono essere classificate in reazioni di tipo I (IgE mediate) o non IgE mediate. Quelle IgE mediate insorgono generalmente entro pochi minuti e la severità del quadro clinico dipende dalla quantità di allergene coinvolto, dalla durata e dalla modalità di esposizione (inalatoria, orale, parenterale). Le manifestazioni possono includere rash cutanei, vomito e difficoltà respiratoria. Le reazioni non IgE mediate sono responsabili invece di una riposta di tipo ritardato che, causando un danno cellulare intestinale, si esprimono con sintomi prevalentemente gastroenterologici, ma anche cutanei e respiratori. È importante sottolineare che nello stesso paziente possono coesistere in combinazione entrambi i tipi di reazione verso lo stesso allergene [3]. Gli esami raccomandati nel sospetto di APLV sono i prick test cutanei, il dosaggio sierico delle IgE specifiche [4] e il test di provocazione orale che rappresenta il gold standard diagnostico [5]. Solo in alcuni casi selezionati (es. storia inequivocabile di anafilassi con test IgE positivi per proteine del latte o sindrome enterocolitica) la diagnosi potrebbe esser posta senza l'esecuzione del challenge orale, in tutti gli altri casi questo test è necessario per confermare o escludere la diagnosi [3]. Nella gestione dei pazienti con APLV, è quindi fondamentale evitare le proteine del latte e saper riconoscere e trattare efficacemente un'eventuale reazione allergica in caso di esposizione accidentale.

Tuttavia, non è semplice evitare esposizioni impreviste se si considera che le proteine del latte possono essere presenti in numerosi cibi preparati industrialmente o artigianalmente e anche come eccipienti dei farmaci [6]. Tra gli eccipienti, uno dei più diffusi, impiegato come agente stabilizzante è il lattosio, un carboidrato non allergenico considerato sicuro nei bambini con APLV [7]. Il lattosio contenuto nei farmaci, può in rari casi, essere contaminato da proteine

Corrispondenza

Carlo Caffarelli
Clinica Pediatrica, Azienda Ospedaliero-Universitaria
via Gramsci, 14
43126 Parma
E-mail: carlo.caffarelli@unipr.it

del latte in grado di indurre reazioni di ipersensibilità immediata in bambini con APLV. Non di rado l'APLV viene confusa con l'intolleranza al lattosio che invece non è una reazione di tipo allergico ma una condizione clinica caratterizzata dal deficit di lattasi, un enzima presente sulla mucosa intestinale.

Le preparazioni farmaceutiche coinvolte

Ad oggi non si conosce la prevalenza delle reazioni allergiche alle proteine del latte contenute nei farmaci, che sembra molto bassa, ma in aumento.

I corticosteroidi inalatori sono disponibili in commercio come polvere secca per inalazione (DPI) o come idrofluoroalcani (HFA), usati singolarmente o in combinazione con beta 2-agonisti a lunga durata d'azione [8]. I pazienti con APLV generalmente tollerano bene l'uso di DPI contenenti lattosio [9]. Tuttavia, sono descritti casi di anafilassi dopo inalazione di fluticasone/salmeterolo o lanimavir contenenti lattosio contaminato da proteine del latte [10 11]. Uno studio condotto da Nowak-Wegrzyn et al. [10] ha evidenziato la presenza di lattosio contaminato da proteine del latte nei DPI e sottolineato la mancanza di controindicazioni o avvertenze sull'etichetta del farmaco riguardo i pazienti con APLV. Si suggerisce pertanto cautela nella somministrazione di tali farmaci in pazienti allergici alle proteine del latte.

Sono descritti, inoltre, casi di reazioni allergiche in bambini con APLV insorte immediatamente dopo infusione di metilprednisolone nella formulazione contenente lattosio come eccipiente [12] che può veicolare proteine del latte [13]. In uno studio giapponese i prick test eseguiti risultavano negativi per la molecola di steroide e per il succinato, mostravano invece esito positivo esclusivamente per le formulazioni contenenti lattosio [13]. L'SDS-PAGE e l'immonoblotting confermavano la presenza di proteine del latte in diversi lotti di prodotto [14]. Infatti l'*European Medicines Agency* raccomanda di non utilizzare metilprednisolone contenente lattosio in pazienti con un'APLV sospetta o confermata [15]. Occorre essere consapevoli che l'eventuale mancato effetto terapeutico, soprattutto nelle reazioni allergiche, della somministrazione di questa formulazione di corticosteroide, non deve condurre ad una risomministrazione del prodotto, considerando che aggraverebbe il quadro clinico nel caso in cui il paziente avesse avuto una reazione alle proteine del latte contenute nel lattosio usato come eccipiente.

I vaccini per tetano, difterite e pertosse (DTP) e il vaccino orale per poliomielite (OPV) raramente inducono reazioni anafilattiche e generalmente i bambini con APLV ricevono questi vaccini senza presentare problemi clinici. Sono riportati casi di ipersensibilità immediata dopo iniezione di DTP in bambini con APLV severa, accompagnata da alti livelli di IgE specifiche e, talvolta, pregresse reazioni anche solo a tracce di latte. Nei terreni di coltura dei vaccini DTP analizzati tramite ELISA sono state riscontrate caseine a basse concentrazioni (valori tra 8,1 e 18,3 ng/mL) [16]. Negli OPV sono state rilevate invece alfa-lattoglubuline tramite ELISA che potrebbero innescare una risposta allergica nei bambini con APLV [17]. Ad ogni modo, il *Vaccine Adverse Event reporting System database* [16] non ha confermato questi eventi, né registrato reazioni causate dai vaccini DTP e OPV in bambini allergici al latte. Pertanto non ci sono controindicazioni all'uso di questi vaccini in pazienti con APLV. Si suggerisce però un'osservazione in ambulatorio di circa un'ora dopo la loro somministrazione nei pazienti con APLV.

Le proteine del latte potrebbero essere presenti anche nei probiotici. Un recente studio spagnolo ha analizzato 11 diversi probiotici, riscontrando proteine del latte in 10 casi [18]. Nonostante che le reazioni immediate siano eccezionalmente rare, è descritto il caso di un bambino con APLV che ha presentato anafilassi dopo assunzione di probiotici, somministrati in corso di gastroenterite acuta [19]. Successivamente è stata rilevata la presenza di beta-lattoglobuline nel probiotico [20]. Anche il lattulosio, usato per il trattamento della stipsi, può potenzialmente contenere tracce di proteine del latte in quanto derivato sintetico del lattosio. Un case report descrive insorgenza di tosse e difficoltà respiratoria dopo assunzione di sciroppo di lattulosio in un bambino di 4 anni con APLV. Il challenge orale con lattulosio di questo paziente risultò positivo [21].

Conclusioni

I casi discussi evidenziano l'importanza di un'attenta valutazione delle opzioni terapeutiche nei pazienti allergici al latte. È fondamentale per il medico ave-

re a disposizione avvertenze e controindicazioni sul contenuto di proteine del latte non soltanto sui foglietti illustrativi ma anche sulle fonti di riepilogo di accesso rapido ai farmaci comunemente utilizzate dai professionisti nella pratica clinica quotidiana [8]. In questo modo sarà possibile prendere una decisione che tenga conto dei rischi e dei benefici provenienti dalla somministrazione del farmaco.

Conflitto di interessi

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

Bibliografia

1. Fiocchi A, Schunemann H, Bahna SL, et al. Diagnosis and rationale for action against cow's milk allergy. The WAO DRACMA Guideline. Pediatr Allergy Immunol 2010;21(Suppl 21):1-125.
2. Caffarelli C, Baldi F, Bendandi B, et al. Cow's milk protein allergy in children: a practical guide. Ital J Pediatr 2010;36:5-10.
3. Koletzko S, Niggemann B, Arato A, et al. Diagnostic approach and management of cow's-milk protein allergy in infants and children: ESPGHAN GI Committee practical guidelines. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2012;55:221-9.
4. Caffarelli C, Dondi A, Povesi, et al. Skin prick test to foods in childhood atopic eczema: pros and cons. Ital J Pediatr 2013;39:48.
5. Caffarelli C, Ricò S, Rinaldi L, et al. Blood pressure monitoring in children undergoing food challenge: association with anaphylaxis. Ann Allergy Asthma Immunol 2012;108:285-6.
6. Andreozzi L, Giannetti A, Cipriani F, et al. Hypersensitivity reactions to food and drug additives: problem or myth? Acta Biomed 2019;90(Suppl 3):80-90.
7. Fiocchi A, Restani P, Leo G, et al. Clinical tolerance to lactose in children with cow's milk allergy. Pediatrics 2003;112:359-62.
8. Robles J, Motheral L. Hypersensitivity reaction after inhalation of a lactose-containing dry powder inhaler. J Pediatr Pharmacol Ther 2014;19:206-11.
9. Spiegel WA, Anolik R. Lack of milk protein allergic reactions in patients using lactose containing dry powder inhalers (DPIs). J Allergy Clin Immunol 2010;125:AB69.
10. Nowak-Wegrzyn A, Shapiro GG, Beyer K, et al. Contamination of dry powder inhalers for asthma with milk proteins containing lactose. J Allergy Clin Immunol 2004;113:558-60.
11. Morikawa M, Kanemitsu Y, Tsukamoto H, et al. A case of anaphylaxis in the pediatric patient with milk allergy due to traces of milk protein in the lactose used as an excipient of inavir inhalation. Arerugi 2016;65:200-5.
12. Porcaro F, Paglietti MG, Diamanti A, et al. Anaphylactic shock with methylprednisolone sodium succinate in a child with short bowel syndrome and cow's milk allergy. Ital J Pediatr 2017;43:104.
13. Eda A, Sugai K, Shioya H, et al. Acute allergic reaction due to milk proteins contaminating lactose added to corticosteroid for injection. Allergol Int 2009;58:137-9.
14. Savvatianos S, Giavi S, Stefanaki E, et al. Cow's milk allergy as a cause of anaphylaxis to sistemic corticosteroids. Allergy 2011;66:983-5.
15. European Medicines agency (1 Aug 2017) EMA/443893/2017. CMDh confirms that methylprednisolone injections containing lactose must not be given to patients allergic to cow's milk proteins. Accessed at https://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Press_release/2017/07/WC500232679.pdf.
16. Slater JE, Rabin RL, Martin D. Comments on cow's milk allergy and diphtheria, tetanus, and pertussis vaccines. J Allergy Clin Immunol 2011;128:434.
17. Parisi CA, Smaldini PL, Gervasoni ME, et al. Hypersensitivity reactions to the Sabin vaccine in children with cow's milk allergy. Clin Exp Allergy 2013;43:249-54.
18. Martin-Munoz MF, Fortuni M, Caminoa M, et al. Anaphylactic reaction to probiotics. Cow's milk and hen's egg allergens in probiotic compounds. Pediatr Allergy Immunol 2012;23:778-84.
19. Moneret-Vautrin DA, Morisset M, Cordebar V, et al. Probiotics may be unsafe in infants allergic to cow's milk. Allergy 2006;61:507-8.
20. Lee T, Morisset M, Astier C, et al. Contamination of probiotic preparations with milk allergens can cause anaphylaxis in children with cow's milk allergy. J Allergy Clin Immunol 2007;119:746-7.
21. Maiello N, Del Giudice MM, Capristo C, et al. Severe allergic reaction to lactulose in a child with milk allergy. Ann Allergy Asthma Immunol 2011;107:85.

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.

RIAP

Rivista di Immunologia
e Allergologia Pediatrica
quattro 2019 ▪ 20-23

immunologia

Il trapianto di cellule staminali ematopoietiche nelle immunodeficienze primitive: analisi delle evidenze

Riccardo Castagnoli

Clinica Pediatrica, Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo, Università di Pavia; Laboratory of Clinical Immunology and Microbiology, Division of Intramural Research, National Institute of Allergy and Infectious Diseases, National Institutes of Health, Bethesda, MD, USA

Durante il mio periodo di formazione presso i National Institutes of Health (NIH) a Bethesda, USA, ho avuto la grande opportunità di lavorare nel gruppo del prof. Luigi Daniele Notarangelo, esperto di immunodeficienze di fama internazionale.
Tra i diversi lavori di ricerca svolti, ci siamo occupati di analizzare le evidenze riguardanti l'applicazione del trapianto di cellule staminali ematopoietiche nelle immunodeficienze primitive.
Il seguente articolo rappresenta una sintesi e un commento dell'articolo originale in lingua inglese, scaricabile in open access all'indirizzo:
https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fped.2019.00295/full

Parole chiave: ***trapianto di cellule staminali ematopoietiche, immunodeficienze primitive, immunità, immunodeficienza combinata grave, condizionamento***

Abstract

Le immunodeficienze primitive (IDP) sono patologie che, per la maggior parte, risultano da mutazioni in geni coinvolti nello sviluppo e nella funzione del sistema immunitario. Queste condizioni sono caratterizzate da una combinazione di manifestazioni quali infezioni ricorrenti, autoimmunità, linfoproliferazione, atopia e tumori. La maggioranza delle IDP è dovuta a difetti genetici intrinseci alle cellule staminali ematopoietiche. Per questo motivo, la sostituzione delle cellule mutate con cellule staminali ematopoietiche sane attraverso il trapianto rappresenta un approccio terapeutico razionale. Inizialmente, il trapianto di cellule staminali ematopoietiche (TCSE) è stato applicato in pazienti con immunodeficienza combinata grave (severe combined immunodeficiency, SCID) come unica possibilità terapeutica per questa condizione. In passato, tale procedura era gravata da elevati tassi di mortalità e morbidità. Nel corso degli anni, l'efficacia del TCSE per IDP è significativamente migliorata grazie alla tipizzazione HLA ad alta risoluzione, all'utilizzo di differenti fonti di donatori, allo sviluppo di regimi di condizionamento a ridotta intensità e minore tossicità, e alle tecniche di manipolazione del trapianto. L'identificazione dei neonati affetti da SCID, prima dello sviluppo di complicanze infettive, attraverso i programmi di screening neonatale e una diagnosi genetica precoce attraverso le tecniche di Next Generation Sequencing (NGS) hanno ulteriormente migliorato i risultati ottenuti con TCSE. Nonostante i grandi passi avanti fatti, l'ampio spettro clinico e immunologico delle IDP rende difficile la definizione di un approccio universale e univoco che si possa applicare ad ogni singola IDP. Per questo motivo, l'integrazione delle conoscenze tra immunologi e trapiantologi è fondamentale per lo sviluppo di protocolli innovativi e per il monitoraggio della loro efficacia durante il follow-up.

Corrispondenza

Riccardo Castagnoli
Clinica Pediatrica, Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo, Università di Pavia
piazzale Golgi, 19
27100 Pavia
E-mail: riccardo.castagnoli@yahoo.it

Le immunodeficienze primitive (IDP) sono patologie che, per la maggior parte, risultano da mutazioni in geni coinvolti nello sviluppo e nella funzione del sistema immunitario. Queste condizioni sono caratterizzate da una combinazione di manifestazioni quali infezioni ricorrenti, autoimmunità, linfoproliferazione, atopia e tumori. Ad oggi, sono stati identificati più di 300 cause gentiche di IDP. L'International Union of Immunological Societies (IUIS) Inborn Errors of Immunity Committee ha classificato le IDP in 9 gruppi sulla base del fenotipo clinico e immunologico [1 2]. La maggior parte delle IDP è dovuta a difetti gene-

OPEN ACCESS © Copyright by Società Italiana di Allergologia e Immunologia Pediatrica

tici intrinseci della cellula staminale ematopoietica. Per questo motivo, la sostituzione delle cellule mutate con cellule ematopoietiche sane rappresenta un approccio terapeutico razionale. In particolare, i pazienti con immunodeficienza combinata grave (*severe combined immunodeficiency*, SCID) rappresentano un'emergenza medica, poiché questi neonati e lattanti sono altamente suscettibili a infezioni potenzialmente fatali. In questi casi, il trapianto di cellule staminali ematopoietiche (TCSE) rappresenta un trattamento salva-vita e potenzialmente curativo. Facendo seguito all'identificazione del complesso maggiore di istocompatibilità (MHC) nel 1967 [3], sono stati condotti i primi TCSE in IDP [4 5]. Col passare del tempo, i risultati dell'applicazione del TCSE in IDP sono migliorati significativamente e la sopravvivenza è oggi stimata al 90% [6 7].

I progressi nella **comprensione dei meccanismi patogenetici di IDP e dei principi generali di TCSE** sono stati fondamentali per il raggiungimento di questi risultati. In particolare, le IDP dovute a difetti a carico delle cellule ematopoietiche possono essere corretti attraverso il TCSE. Tuttavia, le malattie immunologiche dovute a difetti stromali timici o ad altri difetti extra-ematopoietici non possono essere curati attraverso il TCSE. In caso di difetto stromale timico, infatti, le cellule staminali ematopoietiche non possono andare incontro ad un processo maturativo nel timo, determinando una inadeguata ricostituzione immunologica post-trapianto. Ad oggi, è chiaro che le decisioni riguardanti le indicazioni e il timing adeguato per il trapianto devono tenere in considerazione i rischi trapiantologici e i rischi legati all'andamento della patologia, e devono essere individualizzate non solo sulla base della specifica IDP ma anche sulle caratteristiche del singolo paziente.

L'utilizzo di **strategie alternative riguardanti il donatore per il TCSE e lo sviluppo di nuove tecniche di manipolazione del *graft*** hanno contribuito a favorire l'accesso alle cure con TCSE. I criteri di scelta del donatore devono tenere in considerazione che molti pazienti con IDP fanno parte di famiglie con un alto tasso di consanguineità, con il rischio che il donatore familiare compatibile – l'attuale *gold standard* per il TCSE – possa essere affetto dalla stessa condizione, anche se asintomatico [8]. Inoltre, sebbene i risultati ottenuti utilizzando un donatore compatibile non-familiare siano equivalenti a quelli ottenuti da donatore germano compatibile [9], molti pazienti con IDP fanno parte di minoranze etniche che sono scarsamente rappresentate nei registri dei donatori. Attualemente, quando non è possibile trovare un donatore HLA-compatibile (familiare o non-famialiare), sono disponibili valide alternative. In pazienti con IDP sono stati dimostrati eccellenti risultati attraverso il trapianto aploidentico con deplezione selettiva *ex vivo* dei linfociti T $\alpha\beta$, che sono direttamente coinvolti nello sviluppo della malattia da trapianto contro l'ospite (graft versus host disease, GVHD), e dei linfociti B, che possono favorire il trasferimento dell'infezione da Epstein–Barr virus; con questa tecnica viene preservata l'immunità innata passiva dal donatore, favorendo una più rapida ricostituzione [10-13]. Una recente variazione di questa metodica consiste nella re-infusione di linfociti T $\alpha\beta$ geneticamente modificati con l'aggiunta di un gene suicida; in caso di GVHD, la somministrazione di BPX-501, un composto inerte che attiva il gene suicida, è in grado di rimuovere le cellule target [14]. Inoltre, è attualmente in fase di studio una strategia differente basata sulla deplezione selettiva dei linfociti T naive (CD45RA+), classicamente implicati nella GVHD, mantenendo i lintociti T CD45RO+, i quali hanno un ruolo fondamentale nella attività antivirale [15].

Un ulteriore miglioramento dei risultati del TCSE in IDP è stato garantito dall'implementazione di **regimi di condizionamento modificati**. Il condizionamento pretrapianto è fondamentale per "fare spazio" a livello midollare, facilitando l'attecchimento delle cellule staminali ematopoietiche del donatore. Tuttavia, i regimi di condizionamento che includono la radioterapia e la chemioterapia con agenti alchilanti sono gravate da una significativa mortalità e morbidità trapianto-correlata. La sostituzione della ciclofosfamide con la fludarabina e l'applicazione del monitoraggio farmacocinetico per il busulfan, hanno permesso di ridurre la tossicità, mantenendo un buona efficacia nel favorire l'attacchimento delle staminali del donatore [16 17].

La **malattia da trapianto contro l'ospite (*graft versus host disease*, GVHD)** è principalmente determinata dal riconoscimento degli antigeni MHC dell'ospite da parte dei linfociti T naive del donatore. La profilassi standard per la GVHD prevede la somministrazione di ciclosporina A o tacrolimus in combinazione con metotrexate o mofetil micofenolato. Inoltre, le globuline anti-timociti (ATG) o l'anticorpo monoclonale anti-CD52 alemtuzumab (Campath) possono essere aggiunti al regime di condizionamento per ottenere una deplezione *in vivo* dei linfociti T [18 19]. Le possibili tecniche di deplezione *ex vivo* sono state descritte in precedenza, analizzando le strategie di scelta

dei donatori. Un approccio alternativo per prevenire la GVHD in pazienti che ricevono un trapianto parzialmente compatibile non T-depleto è l'utilizzo della ciclofosfamide post-trapianto. La ciclofosfamide è selettivamente tossica nei confronti dei linfociti T attivati del donatore, preservando le cellule staminali ematopoietiche [20]. Recentemente, Neven et al. ha riportato l'efficacia di questa strategia in pazienti con IDP [21].

Attualmente, sono in studio diverse terapie per la GVHD steroido-resistente o steroido-dipendente [22]; sono, però, necessari ulteriori studi per chiarire il ruolo di questi nuovi potenziali approcci per il trattamento della GVHD acuta.

Infine, il **controllo delle infezioni virali post-trapianto** è fondamentale per garantire la sopravvivenza post-trapianto. Lo sviluppo di linfociti T che riconoscono specifici epitopi virali rappresenta uno strumento con una grande potenzialità per il controllo delle infezioni. Tuttavia, allo stato attuale, solo un numero limitato di virus può essere trattato e banche di linfociti T virus-specifici sono disponibili in un numero limitato di centri [23]. Gli studi clinici in corso chiariranno lo stato dell'arte di questo approccio.

Per le raccomandazioni riguardo alle specifiche IDP si rimanda all'articolo originale (*Castagnoli R, Delmonte OM, Calzoni E, Notarangelo LD, Hematopoietic Stem cell transplantation in primary immunodeficiency diseases: current status and future perspectives. Front Pediatr 2019 7:295. doi: 10.3389/fped.2019.00295*) scaricabile in open access all'indirizzo: https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fped.2019.00295/full.

In conclusione, il TCSE rappresenta una potenziale cura per la maggior parte delle IDP. L'ampio spettro di fenotipi clinici e immunologici associato a queste condizioni rende impossibile la definizione di un approccio trapiantologico universale. Inoltre, le IDP sono patologie complesse ed è necessaria una specifica conoscenza per la loro corretta gestione pre- e post-trapianto.

Ad oggi, è chiaro che le decisioni riguardanti le indicazioni e il timing adeguato per il trapianto devono tenere in considerazione i rischi trapiantologici e i rischi legati all'andamento della patologia, e devono essere individualizzate non solo sulla base della specifica IDP ma anche sulle caratteristiche del singolo paziente. L'implementazione di regimi di condizionamento a ridotta intensità e di strategie di manipolazione del *graft* hanno migliorato drasticamente l'efficacia del TCSE in IDP. L'identificazione precoce dei neonati affetti da SCID, prima dello sviluppo delle complicanze infettive, attraverso i programmi di screening neonatale e la conseguente diagnosi attraverso metodiche di *Next Generation Sequencing* (NGS), miglioreranno ulteriormente i risultati del TCSE in IDP. Tuttavia, ulteriori evidenze sono necessarie, soprattutto per le IDP dovute a difetti genetici identificati recentemente, inclusi i disordini associati ad immunodisregolazione. L'integrazione delle conoscenze tra immunologi e trapiantologi è necessaria per lo sviluppo di protocolli trapiantologici innovativi e il monitoraggio dei loro risultati a lungo termine.

Conflitto di interessi

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

Bibliografia

1. Picard C, Bobby Gaspar H, Al-Herz W, et al. International Union of Immunological Societies: 2017 Primary Immunodeficiency Diseases Committee Report on inborn errors of immunity. J Clin Immunol 2018;38:96-128. doi: 10.1007/s10875-017-0464-9.
2. Bousfiha A, Jeddane L, Picard C, et al. The 2017 IUIS phenotypic classification for primary immunodeficiencies. J Clin Immunol 2018;38:129-43. doi: 10.1007/s10875-017-0465-8.
3. Bach FH, Amos DB. Hu-1: major histocompatibility locus in man. Science 1967;156:1506-8. doi: 10.1126/science.156.3781.1506.
4. Bach F, Albertini R, Joo P, et al. Bone-marrow transplantation in a patient with the Wiskott-Aldrich syndrome. Lancet 1968; 292:1364-6. doi: 10.1016/S0140-6736(68)92672-X.
5. Gatti R, Meuwissen H, Allen H, Hong R, Good R. Immunological reconstitution of sex-linked lymphopenic immunological deficiency. Lancet 1968;292:1366-9. doi: 10.1016/S0140-6736(68)92673-1.
6. Laberko A, Gennery AR. Clinical considerations in the hematopoietic stem cell transplant management of primary immunodeficiencies. Expert Rev Clin Immunol 2018;14:297-306. doi: 10.1080/1744666X.2018.1459189.
7. Slatter MA, Gennery AR. Hematopoietic cell transplantation in primary immunodeficiency – conventional and emerging indications. Expert Rev Clin Immunol 2018;14:103-14. doi: 10.1080/1744666X.2018.1424627.
8. Al-Herz W, Chou J, Delmonte OM, et al. Comprehensive genetic results for primary immunodeficiency disorders in a highly consanguineous population. Front Immunol 2019;9:3146. doi: 10.3389/fimmu.2018.03146.
9. Pai S-Y, Logan BR, Griffith LM, et al. Transplantation outcomes for

severe combined immunodeficiency, 2000-2009. N Engl J Med 2014;371:434-46. doi: 10.1056/NEJMoa1401177.

10 Bertaina A, Merli P, Rutella S, et al. HLA-haploidentical stem cell transplantation after removal of αβ+ T and B cells in children with nonmalignant disorders. Blood 2014;124:822-6. doi: 10.1182/blood-2014-03-563817.

11 Balashov D, Shcherbina A, Maschan M, et al. Single-center experience of unrelated and haploidentical stem cell transplantation with TCRαβ and CD19 depletion in children with primary immunodeficiency syndromes. Biol Blood Marrow Transplant 2015;21:1955-62. doi: 10.1016/j.bbmt.2015.07.008.

12 Shah RM, Elfeky R, Nademi Z, et al. T-cell receptor αβ+ and CD19+ cell–depleted haploidentical and mismatched hematopoietic stem cell transplantation in primary immune deficiency. J Allergy Clin Immunol 2018;141:1417-26.e1. doi: 10.1016/j.jaci.2017.07.008.

13 Elfeky R, Shah RM, Unni MNM, et al. New graft manipulation strategies improve the outcome of mismatched stem cell transplantation in children with primary immunodeficiencies. J Allergy Clin Immunol 2019;144:280-93. doi: 10.1016/j.jaci.2019.01.030.

14 Merli P, Bertaina V, Galaverna F, et al. Donor T cells genetically modified with a novel suicide gene (inducible Caspase 9, iC9) expand and persist over time after post-allograft infusion in patients given ab T-cell and B-cell depleted HLA-haploidentical allogeneic stem cell transplantation. Blood 2017;130(Suppl. 1):211. Available online at: http://www.bloodjournal.org/content/130/Suppl_1/211/tab- article- info.

15 Touzot F, Neven B, Dal-Cortivo L, et al. CD45RA depletion in HLA-mismatched allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for primary combined immunodeficiency: a preliminary study. J Allergy Clin Immunol 2015;135:1303-9.e1-3. doi: 10.1016/j.jaci.2014.08.019.

16 Güngör T, Teira P, Slatter M, et al. Reduced-intensity conditioning and HLA-matched haemopoietic stem-cell transplantation in patients with chronic granulomatous disease: a prospective multicentre study. Lancet 2014;383:436-48. doi: 10.1016/S0140-6736(13)62069-3.

17 Slatter MA, Rao K, Amrolia P, et al. Treosulfan-based conditioning regimens for hematopoietic stem cell transplantation in children with primary immunodeficiency: United Kingdom experience. Blood 2011;117:4367-75. doi: 10.1182/blood-2010-10-312082.

18 Kröger N, Solano C, Wolschke C, et al. Antilymphocyte globulin for prevention of chronic graft-versus-host disease. N Engl J Med 2016;374:43-53. doi: 10.1056/NEJMoa1506002.

19 Shah AJ, Kapoor N, Crooks GM, et al. The effects of campath 1H upon graft-versus-host disease, infection, relapse, and immune reconstitution in recipients of pediatric unrelated transplants. Biol Blood Marrow Transplant 2007;13:584-93. doi: 10.1016/j.bbmt.2007.01.076.

20 Klein OR, Chen AR, Gamper C, et al. Alternative-donor hematopoietic stem cell transplantation with post-transplantation cyclophosphamide for nonmalignant disorders. Biol Blood Marrow Transplant 2016;22:895-901. doi: 10.1016/j.bbmt.2016.02.001.

21 Neven B, Diana J-S, Castelle M, et al. Haploidentical hematopoietic stem cell transplantation with post- transplant cyclophosphamide for primary immunodeficiencies and inherited disorders in children. Biol Blood Marrow Transplant 2019;25:1363-73. doi: 10.1016/j.bbmt.2019.03.009.

22 Zeiser R, Blazar BR. Acute graft-versus-host disease - biologic process, prevention, and therapy. N Engl J Med 2017;377:2167-79. doi: 10.1056/NEJMra1609337.

23 Naik S, Nicholas SK, Martinez CA, et al. Adoptive immunotherapy for primary immunodeficiency disorders with virus-specific T lymphocytes. J Allergy Clin Immunol 2016;137:1498-505.e1. doi: 10.1016/j.jaci.2015.12.1311.

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.

RIAP

Rivista di Immunologia
e Allergologia Pediatrica

quattro 2019 ▪ 24-34

La vaccinazione esavalente: prospettive e potenzialità di utilizzo

Francesca Lippi
Chiara Azzari
Clementina Canessa
Silvia Ricci

Servizio di Immunologia, Dipartimento di Scienze della Salute, Ospedale Pediatrico Universitario Meyer, Firenze

Parole chiave: ***vaccinazione, esavalente, vaccini combinati***

Abstract

I vaccini combinati rappresentano una preziosa innovazione tecnologica nel campo della prevenzione delle malattie infettive e della salute pubblica, grazie alla loro efficacia e sicurezza sia per l'individuo che per la società. Da non sottovalutare il loro valore economico, importante in ambito sociale e sanitario.

Al fine di aumentare la fiducia dei genitori e degli operatori sanitari nei programmi di vaccinazione e mantenere i loro benefici per la società, sono necessarie maggiori informazioni sui benefici che possono apportare questi strumenti.

Scopo di questo lavoro è esaminare i vaccini esavalenti disponibili, che proteggono dalle infezioni di difterite, tetano, pertosse, poliomielite, epatite B e *Haemophilus influenzae* di tipo b. Vengono discussi vari aspetti dei vaccini esavalenti disponibili: dagli aggiornamenti epidemiologici delle malattie prevenibili da vaccino al ciclo di sviluppo del vaccino, dall'immunogenicità dei vari componenti alla sicurezza e co-somministrazione con altri vaccini. Vengono emesse anche una serie di considerazioni pratiche sul recupero delle vaccinazioni negli inadempienti e sulle vaccinazioni nei nati pretermine. I dati presentati si basano sulle raccomandazioni dell'Istituto Superiore di Sanità (ISS), Ministero della Salute italiano, Società Italiana di Farmacologia (SIF), Società Italiana di Pediatria (SIP), Federazione Italiana Medici Pediatri (FIMP) e Società Italiana Igiene Medicina Preventiva e Sanità Pubblica (SItI).

Introduzione

Oggigiorno le vaccinazioni sono una delle risorse più rilevanti nella sanità pubblica, fornendo prevenzione contro le malattie una volta causa di epidemie [1]. Nonostante i risultati raggiunti, in Europa solo l'85% dei cittadini ritiene che i vaccini siano efficaci nella prevenzione delle malattie infettive, percentuale che scende al 78% se si analizzano i soli dati italiani. I dati pubblicati nel rapporto Eurobarometro "Europeans' attitudes towards vaccination" (marzo 2019), che ha indagato gli atteggiamenti e le conoscenze dei cittadini nei confronti dei vaccini, mostrano che quasi la metà della popolazione ha paura degli effetti indesiderati gravi (48% nel dato complessivo europeo e 46% in quello italiano) (Fig. 1). L'indagine mostra quindi la necessità di intensificare gli sforzi per un'informazione corretta sull'efficacia e la sicurezza dei vaccini e sulla gravità delle malattie da cui i vaccini ci possono proteggere.

Recentemente, grazie all'utilizzo di vaccini combinati, sono stati raggiunti importanti obiettivi. Infatti, i vaccini combinati assicurano un'immunizzazione multipla in un'unica iniezione [2]. La riduzione del numero di somministrazioni porta a una diminuzione degli accessi ambulatoriali e a un migliore profilo di sicurezza dei programmi di vaccinazione, dato che una significativa percentuale di eventi avversi (AE) dopo l'immunizzazione deriva dalla manovra di iniezione intramuscolo o sottocute. La disponibilità di vaccini combinati è quindi uno strumento importante per ottenere una protezione sicura e di successo contro numerosi patogeni, rendendo il programma vaccinale meno affollato [3 4].

Corrispondenza

Francesca Lippi
Servizio di Immunologia, Dipartimento di Scienze della Salute, Ospedale Pediatrico Universitario Meyer
viale G. Pieraccini, 24
50139 Firenze
E-mail: francesca.lippi@meyer.it

OPEN ACCESS © Copyright by Società Italiana di Allergologia e Immunologia Pediatrica

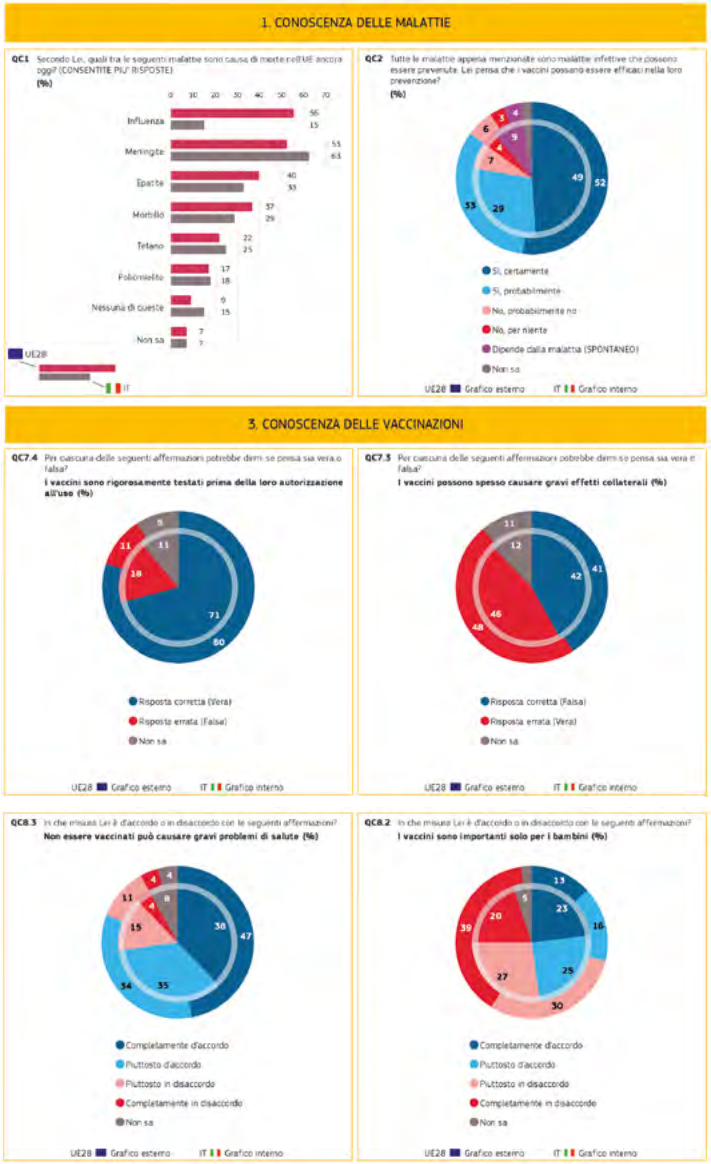

Figura 1. Eurobarometro 2019: "Europeans' attitudes towards vaccination" elaborato dalla Commissione per la salute e la sicurezza alimentare della Commissione europea. Elaborazione delle risposte date a dodici domande poste a un campione di 27.524 cittadini europei maggiori di 15 anni (tra cui 1021 italiani). I risultati evidenziano la necessità di migliorare la comunicazione su questo tema, soprattutto sui vantaggi delle vaccinazioni e la loro sicurezza ed efficacia. Infatti dalle risposte ottenute emerge il persistere di conoscenze errate, questo porta inevitabilmente alla perdita di fiducia sulle vaccinazioni come strumento di prevenzione. In questo senso è preoccupante che un terzo degli italiani (32%) sia convinto erroneamente che i vaccini indeboliscano il sistema immunitario o che possano causare la malattia da cui proteggono (34%). Perplessità presenti anche negli altri paesi, anche se in misura minore. Il 25% degli italiani ritiene inoltre che non sia importante ricevere le vaccinazioni raccomandate (il dato complessivo europeo è 15%). Le domande legate alla conoscenza dei rischi legati alle malattie prevenibili con le vaccinazioni evidenziano una scarsa consapevolezza generale: solo la metà degli europei è cosciente che influenza e meningite possano causare il decesso (rispettivamente 56 e 53%), mentre percentuali ancora minori si riscontrano per epatite (40%), morbillo (37%) e tetano (22%). Guardando al campione di popolazione italiano emerge che solo il 15% pensa correttamente che l'influenza possa causare decessi e la stessa percentuale pensa che nessuna delle malattie sopra citate possa causare decessi. Infine, tra i dati di rilievo, il 48% degli italiani (in confronto al 29% degli europei) ritiene erroneamente che le vaccinazioni siano importanti solo per i bambini.

L'uso di vaccini combinati fornisce un effetto positivo sulla salute individuale e un risparmio sociale ed economico [5].
Scopo di questo lavoro è analizzare i vaccini esavalenti disponibili in Italia, che proteggono contro le infezioni da difterite, tetano, pertosse, poliomielite, epatite B e *Haemophilus influenzae* tipo b (Hib): evidenziarne le prospettive e le potenzialità di utilizzo.

Malattie prevenibili con l'esavalente: epidemiologia

Grazie all'introduzione della vaccinazione esavalente abbiamo prevenuto un numero considerevole di malattie: difterite, tetano, pertosse, poliomielite, epatite B e Hib. Tale immunizzazione può essere raggiunta con una singola vaccinazione, il vaccino esavalente [6].
Per quattro di queste malattie (difterite, tetano, pertosse e poliomielite) sono necessarie vaccinazioni di richiamo, come richiesto dal Piano Nazionale Prevenzione Vaccinale Italiano (PNPV) 2017-2019, al fine di raggiungere una miglior prevenzione [7]: (i) vaccinazione DTaP-IPV (vaccino pediatrico con una quantità antigenica completa) in bambini di 6 anni; (ii) vaccinazione dTap-IPV (vaccino per adulti con una bassa quantità di antigene) in soggetti di età compresa tra 12 e 19 anni e (iii) vaccinazione con dTap (vaccino per adulti con una bassa quantità di antigene) ogni 10 anni in età adulta.
Grazie a tali strategie, è stata raggiunta una significativa riduzione di incidenza di tali malattie (Tab. I).

Difterite

Nell'ultima relazione dell'ECDC (*European Centre for Disease Prevention and Control*) è stata documentata una crescente riduzione dei casi di difterite in Europa, da 42/100000 abitanti nel 2008 a meno di 0,01/100000 abitanti nel 2016 [8]. In Italia, l'incidenza della difterite ha avuto una drastica riduzione, fino a 0 eventi nel periodo 2010-2013. Nel periodo 2015-2017, tuttavia, sono stati segnalati 8 casi di difterite tra i quali 1, segnalato nel 2016 nel Nord Italia, dovuto a *C. diphtheriae* produttore di tossina responsabile di difterite cutanea. Tutti gli altri casi erano dovuti a ceppi di *C. diphtheriae* non produttori di tossina difterica [9]. Anche nei paesi in cui la difterite non è endemica, il rischio di contrarre la malattia non dovrebbe essere sottostimato. Alcuni ceppi di *C. diphtheriae* non produttori di tossina possono colonizzare il rinofaringe e quindi causare faringite, batteriemie, endocardite, artrite settica, ascessi e polmonite. Presenza di ceppi non tossigenici sono stati recentemente documentati negli Stati Uniti e in Europa, Italia inclusa. Alcuni di questi ceppi hanno geni della tossina inseriti nel DNA e potrebbero iniziare a produrre nuovamente la tossina (unico fattore diretto di virulenza) attraverso la trasformazione spontanea a ceppo tossigenico [10 11].

Tetano

Anche se il tetano è una malattia prevenibile, in Italia si verificano diversi casi ogni anno, con i più alti tassi di notifica e ospedalizzazione rispetto ad altri paesi europei e ad altri paesi ad alto reddito. Nel 2016, nell'ultimo rapporto dell'ECDC, in Europa sono stati segnalati 89 eventi, di cui 48 confermati in laborato-

Tabella I. Epicentro. "I vaccini? Funzionano!". Settimana europea e mondiale delle vaccinazioni 2017 (www.epicentro.iss.it/temi/vaccinazioni/SettimanaVaccinazioni2017.asp).

Malattia	Numero medio di casi notificati ogni anno, prima delle vaccinazioni	Numero medio di casi notificati nel periodo 2010-2013	% di riduzione
Difterite	7000	0	100%
Tetano	700	60	-91,4%
Pertosse	21.000	509	-97,6%
Poliomielite	2000	0	100%
Epatite B	3000	419	-86%
Haemophilus influenzae tipo b	69	6	-91,3%

rio. 30 eventi (34% dei totali) sono stati segnalati in Italia [12].
Nel periodo 2010-2013 in Italia sono stati notificati 60 casi/anno (con 20 decessi/anno). La maggior parte dei casi si verifica in soggetti > 65 anni non vaccinati o che non avevano mai fatto dose booster. Comunque si registra una riduzione del 91,4% rispetto all'era pre-vaccino [13]. Nel periodo 2001-2010 sono stati notificati 2 casi di tetano pediatrico (età < 14 anni); successivamente non sono stati segnalati casi pediatrici fino a giugno 2017, quando sono stati notificati 2 casi, il primo in Sardegna e il secondo in Piemonte; entrambi i bambini non erano immunizzati [14]. L'ultimo caso segnalato risale a giugno 2019 in Veneto, in una bambina di 10 anni non vaccinata.

Pertosse

La pertosse è una malattia molto contagiosa, può colpire a ogni età, ma è più grave nei neonati [15]. In questa fascia di età i tassi di ospedalizzazione dovuti a complicanze come apnea, convulsioni e ipertensione polmonare sono più alti; il tasso di mortalità può raggiungere l'1%. Le complicanze e i rischi di morte sono più alti nei prematuri rispetto ai nati a termine [16 17].
Attualmente, la pertosse è la malattia infettiva prevenibile da vaccino più frequente nei paesi ad alto reddito. Il suo impatto reale è difficilmente valutabile e scarsamente percepito dalla popolazione e persino dagli operatori sanitari [18].
In Italia dal 2011 al 2015 sono stati notificati circa 500 casi/anno [19]. Quindi, rispetto all'era pre-vaccino, l'incidenza della pertosse ha una riduzione del 97,6%; questo risultato è stato raggiunto anche grazie al vaccino esavalente contenente antigeni della pertosse (Tab. I).
Dal 1999 al 2009 in Italia è stata registrata una diminuzione della tendenza dei casi di pertosse, grazie all'elevata copertura vaccinale. Tuttavia, la pertosse è probabilmente sottostimata, specialmente negli adolescenti e nei giovani adulti, a causa della presentazione clinica più mite e dello scarso utilizzo dei test di laboratorio per la conferma. Dal momento che l'immunità naturale e quella indotta da vaccino contro la pertosse non sono durature nel tempo, è fondamentale eseguire booster vaccinali periodici per non contrarla e successivamente rischiare di trasmetterla ai neonati (categoria maggiormente a rischio di complicanze) prima che possano effettuare il ciclo primario. Per questo è essenziale fornire un richiamo con DTaP-IPV in età prescolare, un richiamo con dTap-IPV in età adolescenziale e un potenziamento con dTap ogni 10 anni in età adulta [20].
La *cocoon strategy* (vaccinare ogni potenziale contatto neonatale) è stata proposta per ridurre le infezioni neonatali. Insieme a questo, la strategia più efficace nei neonati per la prevenzione della pertosse è la vaccinazione con il vaccino dTap nella donna in gravidanza, durante il terzo trimestre: così gli anticorpi materni saranno trasmessi al feto e potranno proteggere il neonato nella finestra temporale dalla nascita alla prima vaccinazione [21]. Il periodo più indicato per effettuare la vaccinazione è tra la 27ª e 30ª settimana di gravidanza, in questo modo al bambino passeranno anticorpi a più alta affinità.
Il primo vaccino messo a punto contro la pertosse è stato quello a cellule intere (wPV). Questo ha portato a una netta riduzione dei casi di malattia.
Tuttavia, a causa della frequenza di eventi avversi locali e sistemici dopo l'immunizzazione con wPV, sono stati messi a punto vaccini acellulari (aPVs) meno reattivi, basati su componenti isolati di B. pertussis che sono capaci di indurre risposte immunitarie protettive con un minor numero di reazioni locali e sistemiche. Questi vaccini contengono uno o più antigeni della pertosse, tra cui la tossina della pertosse (PT), l'emoagglutinina filamentosa (FHA), la pertactina (PRN) e proteine fimbriali 2 (FIM2) e 3 (FIM3). Sono stati sviluppati preparati contenenti fino a cinque componenti e diversi studi di efficacia hanno chiaramente dimostrato che gli aPV sono in grado di conferire una protezione comparabile ai wPV con un minor numero di reazioni locali e sistemiche.
Negli ultimi anni si è osservato un aumento dei casi della pertosse, questo sembra essere un fenomeno complesso ma reale. Può essere legato a molti fattori tra cui l'uso di aPV. Sicuramente ha contribuito la miglior capacità di fare diagnosi grazie all'uso della diagnostica molecolare. La mancanza di risposte immunitarie mucosali dopo la somministrazione di aPV favorisce l'infezione, la colonizzazione persistente e la trasmissione dell'agente patogeno. Inoltre, un precoce declino dell'immunità protettiva e la circolazione di nuove varianti di B. pertussis impoverite di antigeni inclusi nel vaccino (pertactina-negative) favoriscono ulteriormente l'aumento dei casi di malattia. Sono disponibili diversi aPV, ma non è stato ancora stabilito

quale di essi conferisca la protezione più alta e più prolungata. Sono necessari ulteriori studi per valutare l'importanza dei singoli antigeni inclusi negli aPV nel conferire protezione contro le malattie, la colonizzazione e la trasmissione. Tuttavia, le attuali conoscenze sembrano indicare che il PT, rappresenta l'antigene principale che garantisce la protezione dalle malattie anche se non dalle infezioni. Il contributo di FHA, PRN, FIM2 e FIM3 nell'efficacia del vaccino e nella protezione a lungo termine è ancora in discussione e necessita di ulteriori studi [22].

Poliomielite

La poliomielite causa paralisi flaccida non reversibile, colpisce soprattutto la popolazione pediatrica. L'unico modo per prevenire le conseguenze della poliomielite è la vaccinazione. Grazie alla vaccinazione è stata ridotta di oltre il 99% l'incidenza globale di questa patologia. L'Europa è stata dichiarata libera dalla poliomielite nel 2002. L'ultimo caso di polio è stato segnalato in Turchia nel 1978, mentre in Bulgaria sono stati segnalati 3 casi di poliomielite nel 2001, appartenenti a bambini rom originari dell'India [23].
In Italia, grazie alla vaccinazione (obbligatoria dal 1966), l'ultimo caso di poliomielite è stato segnalato nel 1982. Tuttavia, per raggiungere l'eradicazione della poliomielite, è fondamentale continuare il programma di vaccinazione con IPV (*Inactivated Poliovirus Vaccine*): essendo la poliomielite ancora endemica in Afghanistan e Pakistan il rischio di importazione e successiva trasmissione è concreto [24].

Epatite B

In tutto il mondo 257 milioni di persone sono portatrici croniche di virus dell'epatite B (HBV). Il rischio di cronicità è maggiore soprattutto se l'infezione da HBV è precoce: il tasso di rischio è del 90% nei bambini con infezione neonatale, del 30-50% in bambini infetti di età inferiore a 4 anni, 1-10% nella popolazione di età > 4 anni [25].
Nel 1983 in Italia è stata introdotta la vaccinazione anti-HBV come obbligatoria per ogni bambino appena nato e per i 12enni [26 27]. I casi malattia nel periodo 1985-2016 mostra un calo significativo dal 1991, l'incidenza dell'epatite B ha avuto una riduzione dell'86%, la prevalenza dei portatori cronici ha avuto una riduzione dal 3% a meno dell'1% [13 28]. A distanza di 20 anni dall'introduzione della vaccinazione anti-HBV è evidente un significativo declino nel numero dei casi di cirrosi epatica associata a epatite B e carcinoma epatico [29].

Haemophilus influenzae tipo b

Hib può causare malattie gravi e invasive come meningite, sepsi, polmonite. L'epidemiologia di Hib non è facile da definire, poiché in molti casi non viene effettuata una conferma tempestiva mediante indagini di laboratorio [30]. Nel periodo 2007-2014 sono stati notificati in Europa 0,6 casi/100.000 abitanti/anno. La maggior parte di questi casi colpisce l'età pediatrica: l'incidenza era di 23,4 casi/100.000 neonati [31]. In Italia, l'introduzione della vaccinazione contro Hib ha portato a una riduzione dell'incidenza della malattia del 91,3% rispetto all'era pre-vaccino. Anche i tassi di ospedalizzazione a causa di malattia invasiva da *Haemophilus* si sono dimezzati rispetto all'era pre-vaccino, come descritto in un recente studio italiano [32]. In Italia, prima dell'introduzione della vaccinazione universale contro Hib, l'incidenza della malattia invasiva nei bambini di età inferiore a 5 anni è aumentata da 2,5/100.000 nel 1994 a 4,5/100.000 nel 1998, una tendenza molto probabilmente dovuta all'implementazione in alcune regioni italiane della sorveglianza attiva per la malattia invasiva da Hib sulla base di dati di laboratorio. Dal 1999, dopo l'introduzione della vaccinazione anti-Hib con programma 2 + 1, è stato registrato un eccellente controllo della malattia, sottolineato dalla riduzione dei tassi di ospedalizzazione a causa di malattie invasive [32].
Tuttavia, in concomitanza con il declino della copertura vaccinale, si sono verificati recentemente alcuni casi di malattia invasiva da Hib in bambini di età inferiore a 2 anni [32 33].

Vaccini esavalenti attualmente disponibili

I vaccini combinati esavalenti sono disponibili da oltre 15 anni. In Italia, come in altri paesi europei, i vaccini esavalenti sono il vaccino più frequentemente usato per l'immunizzazione di neonati e bambini piccoli contro la difterite, il tetano, la pertosse, l'epatite B, la poliomielite e la malattia causata da *Haemophilus influenzae* tipo b [34 35].

Tabella II. Elaborata da RCP Infanrix hexa®, Hexyon®, Vaxelis®. Disponibili su sito AIFA.

	Infanrix-hexa®	Hexyon®	Vaxelis®
Hib-PRP	10 µg Coniugato a tossoide tetanico	12 µg Coniugato a tossoide tetanico	5 µg Coniugato a proteina meningococcica
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	Non meno di 20 UI	Non meno di 20 UI
Tossoide tetanico	Non meno di 40 UI	Non meno di 40 UI	Non meno di 40 UI
Polio (IPV)	Poliovirus inattivato Tipo 1, 2, 3	Poliovirus inattivato Tipo 1, 2, 3	Poliovirus inattivato Tipo 1, 2, 3
HBsAg (HBV)	*Saccharomyces cerevisiae*	*Hansenula polymorpha*	*Saccharomyces cerevisiae*
Pronto all'uso	No	Sì	Sì
Co-somministrabile	Sì	Sì	Sì
Neonati pretermine	Sì	Sì	Sì
Età minima	Non specificata	6 settimane	6 settimane
Età massima	Nessun limite	Nessun limite	Nessun limite

Attualmente in Italia sono disponibili tre combinazioni di esavalente: Infanrix hexa®, utilizzato dal 2000; Hexyon®, dal 2013; e Vaxelis®, recentemente autorizzato (2016). Le loro caratteristiche, descritte nella scheda tecnica (RCP), sono riassunte nella Tabella II [36-38].

Immunogenicità dei componenti antigenici

Sebbene diversi nella composizione, i tre vaccini hanno una risposta immunitaria comparabile, risultando protettivi contro le 6 malattie bersaglio. L'immunogenicità dei vaccini esavalenti è stata ampiamente studiata e sono stati condotti studi clinici comparativi: in particolare, gli studi condotti con il programma 2 + 1 riproducono uno schema di vaccinazione simile a quello del programma di vaccinazione attuale del PNPV, sia per l'età di utilizzo sia per la co-somministrazione con vaccini anti-pneumococco e anti-rotavirus [39 40].

I risultati dimostrano un'alta immunogenicità di tutti gli antigeni inclusi nei tre vaccini esavalente disponibili, con percentuali elevate di sieroprotezione nei vaccinati. Nello specifico, tra i bambini vaccinati con esavalente, la percentuale di quelli sieroprotetti verso ognuno dei 6 antigeni non è inferiore rispetto a quella dei bambini immunizzati con componenti monovalenti, trivalenti o pentavalenti (per esempio DTaP, DTaP-IPV) [3 4 41].

I risultati del follow-up post-ciclo primario hanno confermato una protezione efficace fino all'età del richiamo con dTaP-IPV. Inoltre, i programmi di sorveglianza epidemiologica condotti in diversi paesi come Svezia, Danimarca e Germania su patologie come pertosse e Hib, i dati disponibili in letteratura e l'esperienza sul campo anche di altri paesi come l'Italia, hanno confermato l'efficacia dei vaccini esavalenti. Queste informazioni sono riportate nel riassunto delle caratteristiche del prodotto dei due esavalenti di vecchia data autorizzati, Infanrix hexa® e Hexyon®, e saranno disponibili tra qualche anno per Vaxelis®, che dispone di autorizzazione più recente.

Sono disponibili anche dati clinici di sicurezza ed efficacia paragonabili.

Co-somministrazione con altri vaccini

La sicurezza e l'immunogenicità dei vaccini esavalenti non cambiano in modo significativo quando somministrati in concomitanza con altri vaccini inclusi nel programma di vaccinazione del bambino [42]. Gli studi clinici dei tre prodotti esavalenti hanno dimostrato un'elevata immunogenicità e standard di sicurezza del programma esavalente 2 + 1 co-somministrato con vaccini anti-pneumococco e anti-rotavirus [37 39 43].

Ulteriori studi clinici hanno anche confermato la co-somministrazione con vaccini quali anti-meningococco coniugato, anti-meningococco B, anti-morbillo, parotite, rosolia e varicella. Le indicazioni per tutte le possibili co-somministrazioni sono riportate nel relativo RCP [36-38].

In generale, come raccomandato nel *Pink Book* (*Centers for Disease Control and Prevention*), tutti i vaccini possono essere somministrati nella stessa seduta, senza alcuna limitazione, con indicazione di alternare il sito di iniezione, a meno che la non co-somministrabilità non sia espressamente riportata in scheda tecnica [44 45].

Sicurezza dei vaccini esavalenti

I vaccini possono essere considerati tra i prodotti farmaceutici più controllati e sicuri. Prima di raggiungere l'autorizzazione alla commercializzazione e l'introduzione nei programmi di immunizzazione, sono sottoposti a diverse fasi di valutazione della sicurezza e dell'efficacia. Una volta autorizzati, i processi produttivi sono soggetti a verifiche accurate e continue e gli eventi avversi presunti sono costantemente monitorati e analizzati, al fine di garantire alla popolazione vaccini sicuri e di alta qualità. Inoltre, la produzione di vaccini è in conformità agli standard indicati da organizzazioni internazionali come l'Agenzia Europea dei Medicinali (EMA) e l'Organizzazione Mondiale delle Sanità (OMS).

Lo sviluppo di vaccini esavalenti richiede tempo e passa attraverso la produzione di vaccini contro singolo antigene di difterite, tetano e pertosse (dTaP). In ogni fase del ciclo di sviluppo vengono applicati molti controlli di qualità, in questo modo i profili di efficacia e sicurezza aumentano nel corso degli anni. La prima fase di sviluppo impiega in media 12 anni e comprende le fasi precliniche e cliniche, con la registrazione alle agenzie regolatorie; in questo periodo la formulazione del vaccino viene continuamente testata per fornire la composizione definitiva e sviluppare adeguati sistemi di produzione. La seconda fase dura circa 36 mesi e comprende la fase di produzione dei vaccini esavalenti; fino al 70% di questo tempo è dedicato ai controlli di qualità; il tempo rimanente è richiesto per l'elaborazione e la combinazione degli antigeni, di *proteine carriers* e adiuvanti fino al raggiungimento della composizione finale dell'esavalente. Quindi il vaccino esavalente è conforme ai più alti requisiti dell'industria farmaceutica, in termini di efficacia e sicurezza [43 46].

Sebbene i vaccini attualmente utilizzati nei programmi di immunizzazione siano sicuri ed efficaci; essi, come tutti i farmaci, non sono esenti da eventuali eventi avversi (AE), anche se rari. Un AE è definito come qualsiasi evento clinico avverso che si verifica dopo la somministrazione di un vaccino e che non ha necessariamente una relazione causale con l'uso del vaccino [47].

I risultati delle analisi dei rapporti di sicurezza raccolti negli studi clinici sui prodotti esavalenti hanno mostrato una buona tollerabilità di questi vaccini, confermati anche dai sistemi di sorveglianza post-marketing di fase IV.

In generale, l'uso dell'esavalente si associa a un più alto ma non clinicamente significativo tasso di febbre e sintomi locali (da lievi a moderati, e in ogni caso transitori) rispetto ai vaccini con meno componenti. Tuttavia, l'uso di vaccini esavalenti combinati è nel complesso più sicuro perché, sottoponendo il bambino a una singola iniezione anziché a sei, la frequenza totale degli AE è ridotta [5 48 49].

Dati dettagliati sulla sorveglianza post-marketing dei vaccini condotta in Italia nel 2017 derivano dall'ultimo rapporto AIFA [50].

Le segnalazioni di sospetta reazione avversa a vaccino esavalente, inserite nella Rete Nazionale di Farmacovigilanza (RNF) nel 2017 sono state 1.293 e si riferiscono a due vaccini: Infanrix hexa® (n. 1.152) e Hexyon® (n. 88). Come atteso in base al calendario vaccinale, la quasi totalità delle segnalazioni si riferisce a bambini sotto i due anni (94%) e alla somministrazione contemporanea di esavalente e di altri vaccini (76%, n. 977; in particolare con il vaccino contro lo pneumococco in 766 segnalazioni). 316 segnalazioni riportavano l'esavalente come unico vaccino utilizzato.

Tra le sospette reazioni avverse inserite il 74% delle schede (967) riportano reazioni avverse non gravi, mentre le gravi sono state 309 (23,9%). Sul totale delle segnalazioni inserite in RNF per i vaccini esavalenti, 719 (55,6%) schede riportano eventi insorti nel 2017. Di queste l'82,1% sono state definite come non gravi e il 17,4% (125) come gravi (Fig. 2).

Sul totale di 125 sospette reazioni avverse gravi ai vaccini esavalenti, 90 (72,0%) sono risultate correlabili alla vaccinazione, 8 (6,4%) sono risultate non correlabili, 17 (13,6%) indeterminate e 10 (8,0%) non classificabili (Fig. 3). Gli eventi più frequentemente segnalati sono l'iperpiressia e la febbre, nella maggior parte dei casi a risoluzione completa.

Figura 2. Vaccini esavalenti: distribuzione delle segnalazioni inserite n. 1.293 (barra superiore) e insorte n. 719 (barra inferiore) nell'anno 2017 per i vaccini esavalenti per sintomo e/o tipologia di evento, indipendentemente dal nesso di causalità. Tale classificazione ha lo scopo di rappresentare le reazioni più comunemente segnalate come sospette in relazione alla vaccinazione. Le 5 sospette reazioni avverse più segnalate, indipendentemente dal nesso di causalità, sono state febbre (> 38°), agitazione/irritabilità, reazione nel sito di somministrazione, iperpiressia (> 39,5°) e pianto. Meno comunemente sono state osservate: reazione cutanea generalizzata, vomito, condizioni allergiche e diarrea. Più rare sono: inappetenza, sonnolenza ed episodi di ipotonia/iporeattività.

Figura 3. Distribuzione delle 90 sospette reazioni avverse gravi correlabili ai vaccini esavalenti, inserite e insorte nel 2017. L'87% delle reazioni avverse gravi risultate correlabili all'esavalente ha avuto come esito la risoluzione completa dell'evento. Nel restante 13% dei casi l'esito risulta in miglioramento o non disponibile. Il tasso di segnalazione per dosi somministrate delle reazioni avverse a farmaco gravi correlabili ai vaccini esavalenti è risultato complessivamente di 7 casi ogni 100.000 dosi somministrate, nel dettaglio: - iperpiressia: 4 casi per 100.000 dosi; - febbre: 1,5 casi per 100.000 dosi; - convulsioni febbrili: 0,7 casi per 100.000 dosi; - ipotonia/iporeattività: 0,5 casi per 100.000 dosi; - reazioni sito di iniezione: 0,5 casi per 100.000 dosi; - pianto/irritabilità: 0,4 casi per 100.000 dosi; - convulsioni non febbrili: 0,2 casi per 100.000 dosi.

Dai dati di farmacovigilanza disponibili i vaccini esavalenti sono sicuri e il tasso di segnalazione delle reazioni avverse correlabili alle vaccinazioni per dosi somministrate è in linea con quanto riportato nel riassunto delle caratteristiche del prodotto dei preparati disponibili in Italia (Infanrix hexa® e Hexyon®). Per quanto riguarda il Vaxelis®, questo è stato utilizzato per la prima volta a livello nazionale in Toscana da novembre 2017. Da allora ad oggi non c'è stato un aumento di segnalazioni di eventi avversi. Il profilo di sicurezza che emerge sul campo è sovrapponibile agli altri 2 preparati.

Considerazioni pratiche

Metodo di preparazione: siringa preriempita o da ricostituire

Mentre Hexyon® e Vaxelis® sono disponibili in formulazione liquida, in siringa preriempita e pronta all'uso, Infanrix hexa® richiede, prima della somministrazione, la ricostituzione nella siringa principale dell'antigene Hib, contenuta separatamente in una fiala [36-38].
Diversi studi hanno confrontato questi tipi di vaccini: i risultati hanno mostrato una riduzione di circa 5 volte del rischio di possibili errori nella preparazione e dimezzamento del tempo di somministrazione per quelli in formulazione in siringa pre-riempita rispetto ai vaccini che richiedono una ricostituzione [51 52].

Età di utilizzo e recupero degli inadempienti

I vaccini esavalenti sono indicati in tutti i bambini a partire dalle 6 settimane di età, nel riassunto delle caratteristiche del prodotto non è indicato alcun limite di età superiore. Il board di esperti del "Calendario per la Vita" (SIF, SIP, SITI, FIMP, FIMMG) si è espresso per il recupero delle vaccinazioni nei bambini che non hanno seguito il calendario nazionale: l'uso di vaccini esavalenti è raccomandato fino al 7° anno compiuto di età. Gli operatori sanitari dovrebbero proporre ai

genitori, come prima scelta, la somministrazione del vaccino esavalente, in quanto consente di ridurre al minimo il numero di sedute e il numero di somministrazioni e minimizzare i possibili effetti collaterali [53].

Vaccinazione nei nati pretermine

L'OMS definisce pretermine il bambino nato prima della 37ª settimana di gestazione.

Nel programma di vaccinazione previsto dal PNPV, non viene fatta alcuna differenza tra parto prematuro e a termine, indicando che tutti i bambini dovrebbero essere vaccinati con l'esavalente dal 3° mese di età cronologica [7].

I dati disponibili in letteratura hanno confermato che tutte le vaccinazioni monovalenti e combinate forniscono una protezione sufficiente quando somministrati nei neonati pretermine, con la sola eccezione del vaccino monovalente dell'epatite B che, se somministrato alla nascita (in nato da madri HBsAg positive), dà una risposta immunitaria più bassa e deve essere ripetuta a un mese di vita per ottenere una protezione adeguata. Nei neonati pretermine al completamento del programma di vaccinazione esavalente a 9-12 mesi di età le concentrazioni di anti-HBs risultano poi sufficienti e protettive [54].

Infanrix hexa® e Vaxelis®, nel riassunto delle caratteristiche del prodotto, riportano i dati clinici sul neonato prematuro, sebbene su un numero limitato di neonati. Inoltre, i risultati della sorveglianza epidemiologica della malattia invasiva da Hib in Toscana nel 2007-2017, periodo in cui è stato utilizzato Infanrix hexa® prima ed Hexyon® dopo in tutti i bambini, compresi i neonati prematuri, hanno dimostrato che entrambi i vaccini esavalenti sono sicuri ed efficaci, dal momento che nessun caso di malattia è stato registrato tra i bambini vaccinati nel periodo di studio (a eccezione di un bambino con un difetto congenito di anticorpi, incapace di produrre anticorpi a livelli protettivi) [55].

Dai risultati della sorveglianza epidemiologica della malattia invasiva da Hib in Toscana nel 2017-2019, periodo in cui è stato utilizzato Vaxelis® non emergono casi di malattia invasiva da Hib tra tutti i bambini vaccinati, compresi i neonati prematuri, dimostrando come anche questo preparato di più recente approvazione sia sicuro ed efficace.

Pertanto, tutti i vaccini esavalenti possono essere utilizzati nei neonati pretermine, con un programma vaccinale 2 + 1 sovrapponibile a quello seguito dai neonati a termine, senza ritardare l'immunizzazione per eventuali problematiche correlate (es. rischio di apnea).

Interscambiabilità

Data l'esistenza in Italia di 3 diversi preparati di vaccini esavalenti combinati contenenti componenti leggermente diversi, gli operatori si chiedono spesso come continuare il ciclo se il precedente vaccino somministrato è sconosciuto o non è più disponibile al momento della dose successiva. In generale, è preferibile continuare il programma di vaccinazione con lo stesso prodotto con cui è stata avviata l'immunizzazione [56].

Sebbene sia possibile, se non esplicitamente controindicato nella scheda tecnica, utilizzare un vaccino esavalente diverso da quello utilizzato nella precedente dose del programma [5 36-38].

Un esempio pratico lo fornisce l'esperienza Toscana. Da novembre 2017 è stato introdotto Vaxelis®. Da uno studio a campione su 204 bambini nati il 1-2-3 ottobre 2018, di cui abbiamo a disposizione i dati dei prodotti vaccinali di esavalente utilizzati per il ciclo primario, risulta che 100 bambini hanno effettuato un ciclo primario costituito da 2 dosi di Hexion e 1 di Vaxelis® o 1 dose di Hexyon® e 2 di Vaxelis®. L'interscambiabilità dei preparati non ha fatto aumentare i casi di malattie invasive, evidenziandone l'efficacia e la sicurezza.

Conclusioni

In considerazione di quanto descritto in letteratura [57], di quanto emerge dagli studi di registrazione dei vaccini esavalenti, unitamente alle recenti raccomandazioni del PNPV e "Calendario per la Vita" sul loro uso, si può concludere che:

- i vaccini combinati riducono il numero di somministrazioni e quindi la frequenza delle reazioni locali al sito di iniezione; riducono il numero di visite e accessi necessari per completare il programma di vaccinazione e fanno si che il ciclo primario venga concluso entro l'età prevista secondo le raccomandazioni;
- studi clinici hanno dimostrato che i tre vaccini esavalenti hanno un'elevata immunogenicità e un buon profilo di sicurezza;
- i vaccini esavalenti possono essere co-somministrati nella stessa seduta con vaccini pneumococcici e an-

ti-rotavirus, come previsto nel calendario PNPV, ma anche con altri vaccini come vaccini anti-meningococcici e anti-morbillo parotite rosolia e varicella;
- i vaccini esavalenti possono essere somministrati nei neonati pretermine con un programma 2 + 1, senza ritardare l'inizio del ciclo di immunizzazione;
- due vaccini esavalenti hanno dati di persistenza anticorpale nel riassunto delle caratteristiche del prodotto, dimostrati dal follow-up di studi clinici (fino a 9-11 anni per gli anticorpi anti-HBs) e dati di efficacia che emergono dai programmi di sorveglianza epidemiologica. Per il terzo vaccino, con l'autorizzazione più recente, gli stessi dati saranno disponibili tra qualche anno, anche se dati di efficacia e sicurezza paragonabili emergono già dal suo utilizzo in Toscana;
- tutti gli esavalenti sono altamente efficaci nella prevenzione della pertosse, come dimostrato dai relativi programmi di sorveglianza; la vaccinazione della madre durante la gravidanza è l'intervento più efficace per la prevenzione della malattia nei primi mesi di vita;
- è preferibile continuare il programma con lo stesso vaccino esavalente con cui è stato avviato il ciclo primario, tuttavia è possibile concludere il ciclo primario utilizzando un prodotto esavalente diverso da quello con cui si effettuano le prime dosi, come dimostra l'esperienza toscana;
- la formulazione in siringa pre-riempita riduce il rischio di possibili errori nella ricostituzione, riducendo anche i tempi di preparazione e somministrazione. Questo apporta indubbi vantaggi sia per l'operatore che per la collettività.

Conflitto di interessi

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

Bibliografia

1. Agenzia Italiana del Farmaco. Vaccinazioni come strumento di sanità pubblica: le conclusioni del Consiglio UE (www.aifa. gov.it/content/vaccinazioni-come-strumento-disanit%C3%A0-pubblica-le-conclusioni-del-consiglio-ue).
2. Skibinski D, Baudner B, Singh M, et al. Combination vaccines. J Global Infect Dis 2011;3:63.
3. Decker MD. Principles of pediatric combination vaccines and practical issues related to use in clinical practice. Pediatr Infect Dis J 2001;20(Suppl 11):S10-8.
4. Maman K, Zöllner Y, Greco D, et al. The value of childhood combination vaccines: from beliefs to evidence. Hum Vaccin Immunother 2015;11:2132-41.
5. Obando-Pacheco P, Rivero-Calle I, Gómez-Rial J, et al. New perspectives for hexavalent vaccines. Vaccine 2018;36:5485-94.
6. Rizzo C, Filia A, Rota MC (ISS Epicentro). Obbligo vaccinale: cos'è e perché è importante (www.epicentro.iss.it/temi/vaccinazioni/ObbligoVaccinale.asp).
7. Ministero della Salute. Piano Nazionale Prevenzione Vaccinale 2017-2019.
8. Diphtheria-Annual Epidemiological Report for 2016 (https://ecdc.europa.eu/sites/portal/files/documents/AER_for_2016-diphtheria.pdf).
9. ISS Epicentro. Difterite in Italia (https://www.epicentro.iss.it/difterite/difterite-italia-2017).
10. Zakikhany K, Neal S, Efstratiou A. Emergence and molecular characterisation of non-toxigenic tox gene-bearing Corynebacterium diphtheriae biovar mitis in the United Kingdom, 2003-2012. Euro Surveill 2014;19:20819.
11. Monaco M, Mancini F, Ciervo A, et al. La difterite: è ancora una malattia da sorvegliare? Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità 2015:28:3-8.
12. ECDC. Tetanus, annual epidemiological report for 2016 (https://www.ecdc.europa.eu/sites/portal/files/documents/AER_for_2016-tetanus-rev.pdf).
13. Epicentro. "I vaccini? Funzionano!". Settimana europea e mondiale delle vaccinazioni 2017 (www.epicentro.iss.it/temi/vaccinazioni/SettimanaVaccinazioni2017.asp).
14. Epicentro. Tetano. Aspetti epidemiologici. In Italia (www.epicentro.iss.it/problemi/tetano/EpidItalia.asp).
15. Centers for Disease Control and Prevention. Epidemiology and prevention of vaccine-preventable diseases. Hamborsky J, Kroger A, Wolfe S, eds. 13th ed. Washington D.C.: Public Health Foundation 2015.
16. Haberling DL, Holman RC, Paddock CD, et al. Infant and maternal risk factors for pertussis-related infant mortality in the United States, 1999 to 2004. Pediatr Infect Dis J 2009;28:194-8.
17. Stefanelli P, Buttinelli G, Vacca P, et al. Severe pertussis infection in infants less than 6 months of age: clinical manifestations and molecular characterization. Hum Vaccin Immunother 2017;13:1073-7.
18. Berbers GAM, de Greeff SC, Mooi FR. Improving pertussis vaccination. Hum Vaccin 2009;5:497-503.
19. ECDC. Pertussis, annual epidemiological report for 2015 (https://ecdc.europa.eu/sites/portal/files/documents/AER_for_2015-pertussis.pdf).
20. Gabutti G, Azzari C, Bonanni P, et al. Pertussis, current perspectives on epidemiology and prevention. Hum Vaccin Immunother 2015;11:108-17.
21. Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). Up-dated recommendations for use of tetanus toxoid, reduced diphtheria toxoid, and acellular pertussis vaccine (Tdap) in pregnant women. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2013;62:131-5.
22. Esposito S, Stefanelli P, Fry NK, et al. Pertussis prevention: rea-

sons for resurgence, and differences in the current acellular pertussis vaccines. Front Immunol 2019;10:1344

23 Bull World Health Organ. Europe to be certified free of polio. PMCID 2002;80:688.

24 ECDC. Polio, annual epidemiological report ECDC 2016.

25 Edmunds WJ, Medley GF, Nokes DJ, et al. The influence of age on the development of the hepatitis B carrier state. Proc Biol Sci 1993;253:197-201.

26 Hatzakis A, Wait S, Bruix J, et al. The state of hepatitis B and C in Europe: report from the hepatitis B and C summit conference. J Viral Hepat 2011;18(Suppl 1):1-16.

27 Legge 27 maggio 1991, n. 165. Obbligatorietà della vaccinazione contro l'epatite virale B. GU n.127 del 1-6-1991.

28 AUSL Modena. Epatite B. La malattia (www.ausl.mo.it/flex/cm/pages/ServeBLOB.php/L/IT/IDPagina/8125).

29 Romanò L, Paladini S, Zanetti A. Twenty years of universal vaccination against Hepatitis B in Italy: achievements and challenges. J Public Health Res 2012;1:126-9.

30 World Health Organization. Haemophilus influenzae type B. Disease burden (www.emro.who.int/health-topics/haemophilus-influenzae-type-b/disease-burden.html).

31 Whittaker R, Economopoulou A, Dias J, et al. Epidemiology of invasive Haemophilus influenzae disease, Europe, 2007-2014. Emerg Infect Dis 2017;23:396-404.

32 Martinelli D, Azzari C, Bonanni P, et al. Impact of Haemophilus influenzae type b conjugate vaccination on hospitalization for invasive disease in children fifteen years after its introduction in Italy. Vaccine 2017;35:6297-301.

33 SIF, SITI, SIP, FIMMG, FIMP. I vaccini e le vaccinazioni (www.igienistionline.it/docs/2017/09sif.pdf).

34 Esposito S, Tagliabue C, Bosis S, et al. Hexavalent vaccines for immunization in paediatric age. Clin Microbiol Infect 2014;20:76-85.

35 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.

36 Infanrix Hexa®, RCP. Disponibile su sito AIFA.

37 Hexyon®, RCP. Disponibile su sito AIFA.

38 Vaxelis®, RCP. Disponibile su sito AIFA.

39 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.

40 Klein NP, Abu-Elyazeed R, Cheuvart B, et al. Immunogenicity and safety following primary and booster vaccination with a hexavalent diphtheria, tetanus, acellular pertussis, hepatitis B, inactivated poliovirus and Haemophilus influenzae type b vaccine: a randomized trial in the United States. Hum Vaccin Immunother 2019;15:809-21.

41 Kalies H, Grote V, Siedler A, et al. Effectiveness of hexavalent vaccines against invasive Haemophilus influenzae type b disease: Germany's experience after 5 years of licensure. Vaccine 2008;12:2545-52.

42 CDC Pink Book. Immunology and vaccine-preventable diseases (www.cdc.gov/vaccines/pubs/pinkbook/downloads/genrec.pdf).

43 Vidor E, Soubeyrand B. Manufacturing DTaP-based combination vaccines: industrial challenges around essential public health tools. Expert Rev Vaccines 2016;15:1575-82.

44 CDC Pink Book. General recommendations on immunization (www.cdc.gov/vaccines/pubs/pinkbook/downloads/genrec.pdf).

45 Immunization Action Coalition. Administering vaccines (www.immunize.org/asexperts/administering-vaccines.asp).

46 Plotkin S, Robinson J, Cunningham G, et al. The complexity and cost of vaccine manufacturing - an overview. Vaccine 2017;35:4064-71.

47 WHO, HIS, EMP, QSS Causality assessment of adverse event following immunization (AEFI): user manual for the revised WHO classification, 2013.

48 Zepp F, Schmitt H, Cleerbout J, et al. Review of 8 years of experience with Infanrix hexa® (DTPa-HBV-IPV/Hib hexavalent vaccine). Expert Rev Vaccines 2009;8:663-78.

49 Nunes Madhi S. Review of a new fully liquid, hexavalent vaccine: Hexaxim. Expert Opin Biol Therapy 2013;13:575-93.

50 AIFA. Rapporto sulla sorveglianza postmarketing dei vaccini in Italia 2017 (http://www.aifa.gov.it/sites/default/files/Rapporto_Vaccini_2017.pdf).

51 De Coster I, Fournie X, Faure C, et al. Assessment of preparation time with fully-liquid versus non-fully liquid paediatric hexavalent vaccines. A time and motion study. Vaccine 2015;33:3976-82.

52 Bakhache P, Virey B, Bienenfeld C. Knowledge and practices regarding infant vaccination: results of a survey of French physicians. Eur J Pediatr 2019;178:533-40.

53 Board Calendario per la Vita. Recuperi vaccinali. Indirizzi procedurali inerenti l'applicazione della Legge 119 del 31 luglio 2017 sull'obbligo vaccinale per l'iscrizione a scuola.

54 Esposito S, Serra D, Gualtieri L, et al. Vaccines and preterm neonates: why, when and with what. Early Hum Dev 2009;85:S43-5.

55 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.

56 Greenberg D, Feldman S. Vaccine interchangeability. Clin Pediatr 2003;42:93-9.

57 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.

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.

RIAP

letto e commentato

Rivista di Immunologia
e Allergologia Pediatrica
quattro 2019 ▪ 35-37

da: Sara Rosati
Scuola di Specializzazione in Pediatria, Università degli Studi di Pisa
E-mail: saraliz@tin.it

The role of mobile health technologies in allergy care: an EAACI position paper

P. Matricardi, S. Dramburg, A. Alvarez-Perea, et al.

Allergy 2019 Jun 13 [Epub ahead of print]. doi: 10.1111/all.13953

Introduzione

La *mobile health* (mHealth o salute mobile) usa i moderni device di comunicazione (tablet e smartphone) per supportare e migliorare i servizi correlati alla salute.
In questo *position paper* l'*European Academy of Allergy and Clinical Immunology* (EAACI) valuta la qualità, la fruibilità, l'efficienza, i vantaggi, le limitazioni ed i rischi delle applicazioni per le malattie allergiche, con un'attenta disamina delle varie tecnologie già disponibili per la gestione delle diverse allergopatie.

La frenetica evoluzione delle tecnologie per l'informazione e la comunicazione

Il mondo oggi è sempre più connesso. Le applicazioni per telefoni cellulari (*apps*) sono in continuo sviluppo, soprattutto quelle legate alla salute.
L'EAACI ha creato un gruppo di lavoro per valutare lo stato dell'arte e le prospettive future delle tecnologie per l'informazione e la comunicazione nel campo dell'allergia, riassunte in questo *position paper*.
L'OMS ha promosso "Be He@lthy, Be Mobile" (BHBM) [1], un'iniziativa volta a diffondere l'uso della mHealth nei Sistemi Sanitari Nazionali dei vari paesi. Sia l'Organizzazione Mondiale della Sanità che l'*American College of Allergy, Asthma and Immunology* [2], ritengono la mHealth un metodo prezioso per portare assistenza sanitaria anche alle popolazioni nelle aree più remote del mondo per combattere le malattie croniche.

La mHealth nelle malattie allergiche

Rinite allergica

Sono disponibili numerose *apps* per il controllo della rinite allergica (come *Allergymonitor* o *Allergy Diary* [3]) che permettono di monitorare i sintomi e l'assunzione dei farmaci, per esempio con notifiche *push*.

Pollini, spore fungine e aerobiologia

Le *apps* per l'allergia ai pollini forniscono informazioni e previsioni meteo accurate per aiutare nella diagnosi di allergia, per evitare gli allergeni e per monitorare i sintomi allergici e correlarli con le concentrazioni polliniche.

Immunoterapia

Le tecnologie della mHealth sono dei potenziali strumenti per aiutare a decidere chi sottoporre all'immunoterapia allergene-specifica (ITS), per identificare chi risponde al trattamento e per aumentare l'aderenza al trattamento con avvisi elettronici.

Asma

Numerose sono le *apps* per i pazienti con asma [4], sia adulti che bambini: forniscono informazioni, inviano avvisi per l'assunzione dei farmaci o la misurazione dei sintomi e migliorano l'autogestione della malattia. Alcuni studi dimostrano un miglioramento del controllo dell'asma con l'uso della mHealth [5].

Patologie dermatologiche

Le *apps* di mHealth possono essere utili nei pazienti con dermatite atopica, dermatite da contatto e orticaria cronica per

OPEN ACCESS © Copyright by Società Italiana di Allergologia e Immunologia Pediatrica

monitorare i sintomi, verificare la risposta al trattamento, supportare l'autogestione del paziente e facilitare la comunicazione con i medici (per esempio permettendo di condividere foto). Un'ultima possibilità, ancora in fase di studio, è che le *apps* o dei programmi al computer eseguano analisi morfometriche di alcune lesioni dermatologiche o leggano i risultati di *prick* e *patch test*.

Allergia alimentare

Nell'ambito dell'allergia alimentare, oltre alle funzioni informative e di registrazione dei sintomi, le *apps* possono aiutare nell'identificare gli allergeni contenuti nei cibi e tradurre in altre lingue o in immagini i cibi, per aiutare il paziente nella scelta delle pietanze anche durante viaggi all'estero.

Anafilassi

Le applicazioni per l'anafilassi hanno principalmente un ruolo educazionale, per aumentare la conoscenza dei sintomi in tutte le figure che hanno a che fare con il paziente (infermieri, personale scolastico, familiari) e che potrebbero trovarsi a dover fronteggiare una reazione anafilattica: in questo la mHealth può aiutare fornendo esempi con video e foto, dando istruzioni audio o facendo partire una chiamata di emergenza. Infine, le *apps* possono fornire un avviso in prossimità della data di scadenza dell'autoiniettore.

Allergia al veleno di imenotteri

Esistono poche *apps* sviluppate per questo tipo di allergia. In questo campo la mHealth potrebbe essere utile per segnalare la presenza di alcune specie di imenotteri in una zona, per scattare foto e aiutare a riconoscere le varie specie, per permettere al paziente di comunicare con i servizi di emergenza. Infine, possono essere utili anche per monitorare l'aderenza all'ITS per il veleno di imenotteri.

Allergia ai farmaci

Sono poche le applicazioni che si occupano di questo tipo di allergia e per lo più forniscono solamente materiale educazionale. Ci sarebbe bisogno di nuove *apps* che diano informazioni riguardo le diverse manifestazioni dell'allergia ai farmaci e le cross-reattività, che contengano una lista con i vari nomi commerciali dei farmaci nei diversi paesi, e che includano suggerimenti su alternative terapeutiche.

Prospettive future e raccomandazioni

La mHealt fornisce nuove possibilità per la ricerca. Consente di raccogliere dati di molti pazienti in modo semplice e rapido, di monitorare i sintomi e l'efficacia della terapia e dell'ITS; inoltre fornisce importanti informazioni per l'economia sanitaria, per la salute pubblica, la diagnosi e per il monitoraggio della terapia. Gli studi pubblicati sull'uso di questa tecnologia nelle patologie allergiche sono però ancora molto pochi.
Nonostante tutti i vantaggi fin ora menzionati, l'EAACI tiene conto anche dei problemi e delle sfide generati dall'avvento della mHealth.
La mHealth offre molte possibilità di comunicazione anche al di fuori dell'ambiente ospedaliero, ma non bisogna dimenticare l'importanza del contatto tra medico e paziente: le *apps* devono essere offerte al paziente dando tutte le informazioni necessarie, e il loro uso va monitorato nel tempo. Quindi i medici devono riorganizzare la loro routine per integrarvi anche l'uso della mHealth, che deve diventare parte integrante della pratica clinica, nell'ottica di un modello di cura sempre più centrato sul paziente.
È estremamente importante il controllo della qualità delle *apps*, sia dal punto di vita medico che tecnico: la certificazione CE come dispositivo medico dovrebbe essere un prerequisito per la distribuzione di tutte le applicazioni.
Le leggi sulla tecnologia mHealth stanno aumentando, e le *apps* certificate dall'EAACI devono rispettare le normative europee in merito di protezione dei dati. Anche dal punto di vista etico è molto importante la protezione dei dati dei pazienti.
È necessario inoltre accertarsi che i medici che utilizzano la telemedicina, fornendo cure a distanza ai pazienti, siano regolarmente abilitati all'esercizio della professione.
Per aumentare l'uso della telemedicina è auspicabile che il tempo e le competenze spese dai medici nell'utilizzo di queste tecnologie sia retribuito, cosa che spesso non accade, limitando una più rapida adozione di questi nuovi strumenti. Inoltre, la capacità di un sanitario di utilizzare gli strumenti della mHealth dovrebbe diventare parte del suo curriculum.
Bisogna ricordare che parte della popolazione può non avere accesso per problemi economici o per mancata conoscenza alle tecnologie digitali.

Conclusioni

L'allergologia, come tutte le altre branche della medicina, sarà profondamente influenzata dalle tecnologie della mHealth nel prossimo futuro. Ci saranno nuovi metodi di comunicazione con i pazienti, portando a nuove possibilità nell'epidemiologia, nella cura e nella ricerca delle patologie allergiche. L'EAACI riconosce l'avvento dell'era della mHealth e contribuisce attivamente al suo sviluppo.

Commento

Questo position paper dell'EAACI mette in luce tutte le potenzialità della mHealth in campo allergologico, portando a conoscenza dei medici che se ne occupano le tecnologie attualmente a disposizione. Gli allergologi dovrebbero iniziare ad integrare nella loro routine questi mezzi che, utilizzati in modo corretto, possono essere una risorsa incredibile per la gestione delle patologie croniche con cui hanno a che fare.

Di sicuro i pazienti con asma e rinite allergica possono beneficiare maggiormente dell'uso di queste tecnologie: spesso sono pazienti adolescenti, che quindi accetterebbero di buon grado di utilizzare le *apps*, internet e i loro smartphone anche per gestire la loro malattia. Questo in realtà darebbe del lavoro extra a chi si occupa del paziente, ma grazie alla novità digitale e alla possibilità di avere dei *report* in tempo reale dei sintomi del paziente, il controllo della malattia ne trarrebbe gran beneficio, con conseguente miglioramento della qualità di vita del paziente.

L'EAACI sottolinea due aspetti fondamentali: il fatto che le applicazioni che vengono somministrate ai pazienti devono essere sviluppate e validate da personale competente in materia, e che ci deve essere un adeguato controllo sulla gestione dei dati raccolti per la *privacy* dei pazienti. Su questi due punti c'è ancora un po' da lavorare dal punto di vista normativo, e si spera venga fatto a breve.

Infine, non dobbiamo dimenticare che la salute mobile, come tutte le tecnologie moderne, ha degli smisurati vantaggi ma anche dei limiti, che non vanno mai dimenticati. Il paziente deve essere sempre seguito, le *apps* devono essere consigliate dai medici e i dati raccolti devono essere visionati ed elaborati dall'allergologo di riferimento.

Siamo in un campo in continua evoluzione, che darà sempre nuovi spunti per l'esercizio della professione medica: dobbiamo stare al passo coi tempi, conoscere queste tecnologie e imparare gradualmente a farne buon uso, perché questo potrà solo determinare dei vantaggi per la salute dei nostri pazienti, che poi è il fine ultimo del lavoro di tutti noi.

Conflitto di interessi

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

Bibliografia

1. WHO, ITU: Be he@lthy, be mobile - Annual Report 2016. https://www.who.int/ncds/prevention/be-healthy-be-mobile/report-2016/en/
2. Elliott T, Shih J, Dinakar C, et al. American College of Allergy, Asthma & Immunology position paper on the use of telemedicine for allergists. Ann Allergy Asthma Immunol 2017;119:512-7.
3. Bousquet J, Arnavielhe S, Bedbrook A, et al. The Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) score of allergic rhinitis using mobile technology correlates with quality of life: the MASK study. Allergy 2018;73:505-10.
4. Marcano Belisario JS, Huckvale K, Greenfield G, et al. Smartphone and tablet self management apps for asthma. Cochrane Database Syst Rev 2013;(11):CD010013.
5. Hui CY, Walton R, McKinstry B, et al. The use of mobile applications to support self-management for people with asthma: a systematic review of controlled studies to identify features associated with clinical effectiveness and adherence. J Am Med Inform Assoc 2017;24:619-32.

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.