SIAIP

anno XXXIV numero 04 | 2020

RIVISTA DI Immunologia e Allergologia Pediatrica

ORGANO UFFICIALE DELLA SOCIETÀ ITALIANA DI ALLERGOLOGIA E IMMUNOLOGIA PEDIATRICA

Percorso Formativo **ECM FAD** **10.5** crediti

In questo numero

EDITORIALE

DOCUMENTI DALLE NOSTRE COMMISSIONI

FOCUS ON

ARTICOLO DI APPROFONDIMENTO

LETTERATURA IN PILLOLE

PERCORSO FORMATIVO ECM FAD
Allergia al veleno di imenotteri in età pediatrica

Periodico trimestrale - dicembre - ISSN: 0394-7939 (Print) - ISSN: 2531-3916 (Online)
POSTE ITALIANE SPA - Spedizione in Abbonamento Postale - D.L. 353/2003 conv.in L.27/02/2004 n. 46 art.1, comma 1, DCB PISA

PACINI EDITORE MEDICINA

www.riaponline.it

SIAIP

anno XXXIV numero 04 | 2020

RIVISTA DI
Immunologia e Allergologia Pediatrica

ORGANO UFFICIALE DELLA SOCIETÀ ITALIANA DI ALLERGOLOGIA E IMMUNOLOGIA PEDIATRICA

Percorso Formativo ECM FAD 10.5 crediti

Co-Direttori
Marzia Duse
Giampaolo Ricci

COMITATO DI REDAZIONE

Responsabili coordinamento
Elena Galli (Roma)
Giuseppe Pingitore (Roma)

Componenti
Elena Carboni (Catanzaro)
Rita Carsetti (Roma)
Riccardo Castagnoli (Pavia)
Pasquale Comberiati (Pisa)
Arianna Giannetti (Bologna)
Alessandra Gori (Roma)
Ahmad Kantar (Bergamo)
Amelia Licari (Pavia)
Carla Mastrorilli (Bari)
Domenico Minasi (Reggio Calabria)
Luca Pecoraro (Verona-Mantova)
Marianna Riccio (Roma)*
Alberto Tozzi (Roma)

CONSIGLIO DIRETTIVO SIAIP

Presidente
Gian Luigi Marseglia

Past President
Marzia Duse

Vice Presidente
Michele Miraglia Del Giudice

Segretario
Amelia Licari

Tesoriere
Fabio Cardinale

Consiglieri
Carlo Caffarelli, Claudio Cravidi, Mauro Calvani, Alberto Martelli

Revisori dei conti
Elena Chiappini, Sara Manti

** Infermiere pediatrico*

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

Direttore Responsabile
Patrizia Alma Pacini

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

PACINI EDITORE MEDICINA

www.riaponline.it

RIVISTA DI
Immunologia e Allergologia Pediatrica

anno XXXIV numero 04 | 2020

INDICE

1 **EDITORIALE**
M. Duse, G. Ricci, G.L. Marseglia

DOCUMENTI DALLE NOSTRE COMMISSIONI

2 Vaccini anti-COVID-19: lo stato dell'arte
A cura della Commissione Vaccini della SIAIP
I. Campagna, C. Rizzo, L. Chini, R.M. Dellepiane, B. Martire, D. Montin, G. Ottaviano, M. Sangerardi, M. Sgrulletti, V. Moschese

LETTERATURA IN PILLOLE

13 A cura della Commissione Diagnostica Allergologica della SIAIP
Si può essere allergici solo ai cani di sesso maschile? Letto e commentato da:
Children monosensitized to Can f 5 show different reactions to male and female dog allergen extract provocation: a randomized controlled trial
A.M. Schoos, B.L. Chawes, J. Bloch, et al.

INSERTO

Percorso Formativo **ECM FAD**

I **Allergia al veleno di imenotteri in età pediatrica**
A cura della Commissione Malattie Allergiche Rare della SIAIP
E. Novembre, M. Giovannini, F. Mori, S. Barni, F. Saretta, S. Arasi, R. Castagnoli, L. Liotti, C. Mastrorilli, L. Pecoraro, L. Caminiti

FOCUS ON

15 Gestione integrata della tosse acuta in età pediatrica
S. Manti, I. Brambilla, F. Cardinale, C. Caffarelli, M. Calvani, M. Miraglia Del Giudice, C. Cravidi, A. Licari, A. Martelli, E. Chiappini, M. Duse, D. Minasi, G. Ricci, G. Ciprandi, G.L. Marseglia

ARTICOLO DI APPROFONDIMENTO

22 Dermatite atopica moderata-grave dell'adolescente e terapia con il farmaco biologico dupilumab
E. Galli, G. Ricci

LETTERATURA IN PILLOLE

30 Commento a cura di Valentina Guarnieri
Effectiveness and impact of the 4CMenB vaccine against group B meningococcal disease in two Italian regions using different vaccination schedules: a five-year retrospective observational study (2014-2018)
C. Azzari, M. Moriondo, F. Nieddu, et al.

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 (per propri scopi di lettura, studio, consultazione) possono essere effettuate nei limiti del 15% di ciascun volume/fascicolo di periodico, escluse le pagine pubblicitarie, dietro pagamento alla SIAE del compenso previsto dalla Legge n. 633 del 1941 e a seguito di specifica autorizzazione rilasciata da CLEARedi: https://www.clearedi.org/topmenu/HOME.aspx. 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 2020 presso le Industrie Grafiche della Pacini Editore Srl - Pisa

Editoriale

Marzia Duse
Giampaolo Ricci
Gian Luigi Marseglia

Chiudiamo quest'anno bisestile molto particolare e critico, augurandoci che il prossimo anno ci porti, con il nuovo vaccino anti-COVID, quella serena ripresa alla vita sociale che tutti ci auguriamo possa ritornare gioiosa... soprattutto per i nostri bambini e adolescenti. E lo chiudiamo con un numero davvero eccezionale, una sorta di fuoco d'artificio di fine anno, che ospita articoli di vivissimo interesse e frutto del lavoro davvero straordinario delle nostre Commissioni e dei nostri esperti. Non ultimo proprio l'articolo di aggiornamento sui vaccini anti COVID-19 (argomento straordinariamente attuale) proposto dalla Commissione Vaccini. Ci vengono puntualizzati i percorsi che portano alla produzione e alla commercializzazione di questo vaccino – così come degli altri vaccini – e descritti i dossier articolati e completi che devono essere presentati dalle ditte produttrici rispettivamente alla *Food and Drug Administration* (FDA) per gli Stati Uniti, all'*European Medicine Agency* (EMA) per l'Europa e all'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) per l'Italia (enti responsabili della sicurezza dei prodotti farmaceutici) che ne dovranno rilasciare l'autorizzazione all'immissione in commercio. In questi dossier il produttore deve anche dimostrare di essere in grado di realizzare il vaccino su larga scala e indicare le modalità di conservazione e le possibilità di distribuzione in tutto il mondo. Gli autori si addentrano poi nel vivo del problema con un'esaustiva carrellata di tutti i vaccini in studio, costruiti seguendo diverse strategie, da quelle più tradizionali che utilizzano virus vivi attenuati, virus inattivati o sub-unità proteiche/proteine ricombinanti a quelle più innovative che costruiscono in laboratorio sequenze di DNA o di RNA messaggero (*virus-like*) codificanti per la proteina Spike nei confronti della quale si vuole indurre una risposta immunologica o che utilizzano vettori virali in grado di esprimerla e di indurre quindi una risposta protettiva. Il percorso di produzione, per quanto accelerato, non è comunque ancora finito, ma i primi dati sia di efficacia che di sicurezza sono molto incoraggianti tanto che alcune nazioni hanno deciso di abbreviare ulteriormente i tempi: mentre stiamo scrivendo sappiamo che la Gran Bretagna ha già autorizzato e utilizza il vaccino della ditta Pfizer.

Certamente meritevole di commento e di invito ad attenta lettura e studio è l'articolo centrale di questo numero, collegato alla FAD e frutto del lavoro magistrale condotto dalla Commissione Malattie Allergiche Rare guidata da Elio Novembre che mette a punto un argomento di estremo interesse per il pediatra allergologo: la "Allergia al veleno di imenotteri in età pediatrica".

L'articolo ci guida nel non facile riconoscimento del tipo di insetto pungitore sia attraverso la dettagliata descrizione tassonomica degli imenotteri che informandoci della loro diversa distribuzione sul territorio italiano. Il rapido riconoscimento dell'insetto facilita enormemente l'iter diagnostico e terapeutico quando –soprattutto in caso di reazioni gravi – è considerato un intervento salva-vita iniziare l'immunoterapia specifica. Diviene cruciale allora aver identificato con assoluta sicurezza il tipo di veleno in causa. Proprio a questo fine vengono descritti in dettaglio tutti gli *step* diagnostici (test cutanei, IgE specifiche...) e vengono anche dati consigli pratici (quando e come usare l'adrenalina) e curiosità utili. Ad esempio: l'ape inocula il veleno nei primi 20 secondi ma continua a svuotare il sacco velenifero nel primo minuto, per cui è molto utile rimuovere immediatamente il pungiglione, allontanandosi rapidamente ma con cautela dal luogo della puntura perché dal pungiglione vengono emessi feromoni che attirano altre api. Si tratta di un lavoro a tutto tondo che sarà di aiuto nella pratica quotidiana di molti centri pediatrici.

Ma in questo numero non mancano anche articoli di approfondimento. La tosse nel periodo invernale, rappresenta sempre un rompicapo per il pediatra specie quest'anno con l'epidemia di COVID-19 in corso: trattare subito o aspettare? Una risposta ci viene data dal gruppo guidato da Gian Luigi Marseglia "Gestione integrata della tosse acuta in età pediatrica": una carrellata di consigli pratici e criteri guida per cercare di definire l'agente etiologico e di conseguenza la terapia più appropriata, una guida pratica e utile.

Infine, un articolo di nicchia sulla dermatite atopica dell'adolescente, argomento finora poco considerato soprattutto perché attiene a un'età non ancora adulta, ma che tende a sfuggire anche al pediatra. Ma è proprio l'età critica in cui il problema della dermatite atopica può aggravare i problemi dell'età e causare gravi difficoltà relazionali fino al totale sconvolgimento della vita di questi ragazzi. Il lavoro di Elena Galli vuole essere un richiamo per il pediatra allergologo a recuperare questa fascia di età, anche alla luce delle ultime conoscenze sui meccanismi immunologici sottesi e di conseguenza sui promettenti farmaci biologici che ne possono spegnere gli effetti infiammatori e che si delineano all'orizzonte terapeutico di questi pazienti. Già dal prossimo anno avremo a disposizione un farmaco biologico – il dupilumab – che può essere utilizzato per i casi medio-gravi dall'età di 12 anni e i cui dati di efficacia e sicurezza sono molto incoraggianti.

Con questo fuoco di fila di aggiornamenti e spunti di riflessione, noi, insieme al Comitato Editoriale, alla Redazione RIAP e a tutto il Comitato Direttivo SIAIP, auguriamo a tutti Voi un sereno periodo natalizio e un felice inizio del nuovo anno con la speranza di un ritorno assai prossimo a una vita più "in presenza" e meno "virtuale".

© Copyright by Società Italiana di Allergologia e Immunologia Pediatrica

OPEN ACCESS

L'articolo è OPEN ACCESS e divulgato sulla base della licenza CC-BY-NC-ND (Creative Commons Attribuzione – Non commerciale – Non opere derivate 4.0 Internazionale). L'articolo può essere usato indicando la menzione di paternità adeguata e la licenza; solo a scopi non commerciali; solo in originale. Per ulteriori informazioni: https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/deed.it

SIAIP

Documenti dalle nostre Commissioni

Vaccini anti-COVID-19: lo stato dell'arte

A cura della Commissione Vaccini della SIAIP
Ilaria Campagna[1], Caterina Rizzo[2], Loredana Chini[3], Rosa Maria Dellepiane[4], Baldassarre Martire[5], Davide Montin[6], Giorgio Ottaviano[7], Maria Sangerardi[8], Mayla Sgrulletti[3], Viviana Moschese[3,9] *(coordinatore)*

[1] Area di Ricerca in Malattie Multifattoriali e Malattie complesse, IRCCS, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Roma; [2] Area Funzionale Percorsi Clinici ed Epidemiologia, Direzione Sanitaria, IRCCS, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Roma; [3] UOSD Immunopatologia e Allergologia Pediatrica, Università di Roma Tor Vergata, Policlinico Tor Vergata, Roma; [4] UOC Pediatria Media Intensità di Cura, Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico, Milano; [5] Unità di Pediatria e Neonatologia, Ospedale "Monsignor A.R. Dimiccoli", Barletta; [6] Dipartimento di Pediatria e Sanità Pubblica, Ospedale Pediatrico Regina Margherita, Università di Torino; [7] Molecular and Cellular Immunology Unit, University College of London, Great Ormond Street Institute of Child Health, London, United Kingdom; [8] Unità di Pediatria, Azienda Ospedaliero Universitaria Consorziale Policlinico, Ospedale Pediatrico "Giovanni XXIII", Bari; [9] Department Saint Camillus International University of Health and Medical Sciences, Roma

ABSTRACT

La pandemia da COVID-19 sta mettendo a dura prova il tessuto socio-sanitario globale, causando diversi milioni di casi e decessi in tutto in mondo. È proprio per questo che, fin dall'identificazione della sequenza genetica di SARS-CoV-2 nel gennaio scorso, gran parte dell'attività di ricerca è stata volta allo sviluppo di un vaccino contro il COVID-19. Sono ad oggi quasi 200 i vaccini in fase di sviluppo, molti ancora in fase pre-clinica, 48 in fase di sperimentazione clinica sull'uomo, di cui già undici in fase III e due ormai prossimi alla richiesta di autorizzazione di emergenza da parte delle Agenzie Regolatorie Internazionali. Lo scopo di questo documento è quello di fornire una rapida guida sullo stato dell'arte dei vaccini anti COVID-19, illustrandone le principali caratteristiche.

PAROLE CHIAVE: *COVID-19, vaccini, SARS-CoV2, salute pubblica*

Tutte le speranze della popolazione e della comunità scientifica mondiale sono dirette verso lo sviluppo – in tempi record – di un vaccino contro il SARS-CoV-2. Solo così infatti, sarà possibile tornare a una vita normale in tutta sicurezza [1].

Le segnalazioni di alcuni casi di polmonite con eziologia sconosciuta risalgono ormai alla fine di dicembre 2019 nella città di Wuhan, in Cina. Di lì a poco, l'agente eziologico sarebbe stato identificato come un virus appartenente al genere dei Betacoronavirus, strettamente correlato con il SARS-CoV (responsabile dell'epidemia di SARS tra il 2002 e il 2004) e chiamato per questo SARS-CoV-2.

Un virus nuovo che si è diffuso rapidamente a livello mondiale causando l'attuale pandemia da COVID-19, dichiarata ufficialmente dall'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) lo scorso marzo 2020 [2]. Una malattia quella causata dal SARS-CoV-2, ancora poco conosciuta, ma la cui gravità si è manifestata in tutta la sua potenza, causando svariati milioni di casi e di decessi in tutto il mondo. Ed è per questo che, da quando la sequenza genetica del SARS-CoV-2 è stata resa nota lo scorso gennaio 2020, si è osservata una grande attività di ricerca sui vaccini contro il COVID-19 [3].

CORRISPONDENZA
Viviana Moschese
moschese@med.uniroma2.it

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

Come citare questo articolo: Campagna I, Rizzo C, Chini L, et al. Vaccini anti-COVID-19: lo stato dell'arte. Rivista di Immunologia e Allergologia Pediatrica 2020;34(04):2-12.

© Copyright by Società Italiana di Allergologia e Immunologia Pediatrica

OPEN ACCESS

L'articolo è OPEN ACCESS e divulgato sulla base della licenza CC-BY-NC-ND (Creative Commons Attribuzione – Non commerciale – Non opere derivate 4.0 Internazionale). L'articolo può essere usato indicando la menzione di paternità adeguata e la licenza; solo a scopi non commerciali; solo in originale. Per ulteriori informazioni: https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/deed.it

In precedenza, lo sviluppo di un vaccino contro il coronavirus non era stato considerato una priorità per la salute pubblica; questo virus infatti, pur circolando nell'uomo in quattro sotto gruppi (alpha coronavirus 229E, alpha coronavirus NL63, beta coronavirus OC43, beta coronavirus HKU1), ha sempre causato nell'uomo una malattia piuttosto lieve. Solo in un'epoca relativamente recente, con la comparsa di MERS-CoV e SARS-CoV-1 alcuni vaccini erano stati sviluppati in fase preclinica e due erano arrivati agli studi di fase I [4,5].

La loro realizzazione però non andò avanti poiché la circolazione di questi due virus venne contenuta efficacemente in tempi brevi.

La rotta è cambiata con il COVID-19, contro il quale l'OMS ha riunito scienziati e case farmaceutiche di tutto il mondo [6]. Obiettivo comune: massimizzare l'efficienza della ricerca e ridurre al minimo i tempi per ottenere uno o più vaccini validi per la somministrazione su larga scala [7,8].

Ad oggi infatti, si contano quasi 200 vaccini in varie fasi di sviluppo: dagli studi in vitro su colture cellulari e in vivo su animali di laboratorio (test pre-clinici), utili per valutare la risposta immunitaria, l'efficacia protettiva e la sicurezza che rendono il vaccino adatto all'uso umano [9]. Agli studi di fase I, II e III, che vedono la somministrazione del vaccino a numeri crescenti di individui per testare ulteriormente la capacità di stimolare il sistema immunitario nelle diverse categorie di persone, valutare la posologia, la tollerabilità, la sicurezza e gli eventuali effetti collaterali [10]. Fino all'autorizzazione delle agenzie di regolamentazione che decidono se approvare e commercializzare o meno il vaccino nei diversi paesi.

Un iter quello per lo sviluppo di un nuovo vaccino, che normalmente richiede fino a 5-10 anni. Una volta ottenuta l'approvazione infatti, si pongono anche i problemi legati alla produzione, alla conservazione (mantenimento della catena del freddo) e alla distribuzione del vaccino (quante dosi sono necessarie e chi in ordine di priorità le riceverà prima).

Tuttavia, le Agenzie Regolatorie Internazionali (*Food and Drug Administration* – FDA, per gli Stati Uniti; *European Medicine Agency* – EMA, per l'Europa; Agenzia Italiana del Farmaco – AIFA, per l'Italia) hanno da tempo definito le fasi di un processo di sperimentazione accelerato in caso di emergenza sanitaria internazionale [11]. Il principio prevede la compressione del processo clinico, attraverso l'esecuzione delle diverse fasi di studio simultaneamente. Senza contare che, durante una pandemia, un vaccino può ricevere l'autorizzazione all'uso di emergenza prima di ottenere l'approvazione formale. Data l'emergenza dettata dalla pandemia, queste fasi sono state abbreviate e spesso fuse insieme, valutando nello stesso tempo le informazioni della fase 1 e della fase 2. Tuttavia tutte le procedure di controllo delle sperimentazioni di farmaci – in particolare per i vaccini – devono rispondere a rigidi criteri scientifici e agli approfondimenti sulla loro sicurezza.

Ma in questo caso un comitato indipendente, che sorveglia dall'esterno l'andamento dello studio, e che sa chi assume il vaccino e chi il placebo, può interrompere anticipatamente lo studio vuoi perché il vaccino è chiaramente più efficace e protettivo, oppure perché vede che vi sono effetti indesiderati solo nel gruppo dei vaccinati [12]. Inoltre – come sta accadendo in questi giorni – può anticipare i risultati sull'efficacia, notando come le nuove infezioni da Coronavirus interessino prevalentemente coloro che hanno assunto il placebo e siano molto meno frequenti nei vaccinati.

Per essere utilizzato su larga scala e commercializzato, un vaccino che sia risultato sicuro ed efficace deve ricevere l'autorizzazione dalle autorità internazionali e nazionali di regolamentazione, che sono responsabili della sicurezza dei prodotti farmaceutici. La ditta produttrice deve quindi presentare un dossier articolato e completo alla FDA per gli Stati Uniti, all'EMA per l'Europa e all'AIFA per l'Italia.

Il produttore deve anche dimostrare di essere in grado di realizzare il vaccino su larga scala e indicare le modalità di conservazione e le possibilità di distribuzione in tutto il mondo [13].

Ma la sorveglianza continua anche con gli studi di Fase IV condotti dopo l'autorizzazione alla commercializzazione del vaccino. Questi studi di sorveglianza attiva nella popolazione generale che riceve il vaccino sono fondamentali per monitorare ed evidenziare rapidamente l'insorgenza di eventi avversi.

Fino ad ora le piattaforme adottate per lo sviluppo dei vaccini anti-COVID-19 sono diverse tra loro e si basano su [14-18]:

- *virus vivi attenuati*: i virus vengono indeboliti e resi capaci di replicarsi in modo limitato, inducendo una risposta immunitaria simile a quella indotta dall'infezione naturale, ma senza causare la malattia. Un vantaggio importante di questi vaccini è che possono essere somministrati per via nasale e di conseguenza possono proteggere il tratto respiratorio superiore, principale porta di ingresso del virus;
- *virus inattivati:* sono prodotti coltivando SARS-CoV-2 in coltura cellulare, seguita dall'inattivazione chimica del virus in laboratorio;
- *sub-unità proteiche/proteine ricombinanti:* si sintetizzano proteine intere o frammenti di proteine del capside virale che vengono poi iniettate nell'organismo in combinazione con sostanze che aumentano la risposta immunitaria dell'individuo. Tra le proteine più promettenti c'è la "Spike" o spina virale, cioè la chiave necessaria al coronavirus per entrare nella cellula ospite [19];
- *mRNA:* viene sintetizzata in laboratorio una sequenza di RNA messaggero che induce le cellule umane a produrre una proteina simile a quella verso cui si vuole indurre la risposta immunitaria (proteina Spike). In sostanza vengono create delle proteine virali che imitano il coronavirus, allenando il sistema immunitario a riconoscerle e contrastarne la presenza [20];
- *DNA:* il meccanismo d'azione di questo tipo di vaccino è come quello a RNA, solo che in questo caso viene sintetizzata una sequenza di DNA [21];
- *vettori virali:* vengono utilizzati dei vettori, in genere l'adenovirus (reso incapace di replicarsi dalla delezione di parte del suo genoma), progettati per esprimere la proteina Spike necessaria alle cellule umane per stimolare la risposta immunitaria senza però causare la malattia. Questo tipo di vaccini, a differenza degli altri, possono essere iniettati per via intramuscolare, ma anche somministrati per via mucosale.

Dei quasi 200 vaccini contro il coronavirus che sono attualmente in fase di sviluppo in tutto il mondo, 48 candidati sono nella fase di sperimentazione clinica sugli esseri umani, di cui 11 già in sperimentazione di fase III [22,23].

Tra questi quelli che hanno compiuto i progressi più avanzati sono quelli di:

- *Pfizer:* il vaccino si basa su l'mRNA che sfrutta le informazioni contenute nel SARS-CoV-2 relative alla proteina Spike – di cui il virus si serve per agganciare le cellule umane ed entrare al loro interno – per stimolare la reazione del sistema immunitario a produrre anticorpi [24]. La casa farmaceutica, consorziata con la tedesca Biontech aveva recentemente annunciato un'efficacia del vaccino al 90% durante gli studi di fase III. Una nuova dichiarazione del 18 ottobre 2020, al termine degli stessi studi afferma che il vaccino ha mostrato un'efficacia del 95%. La Pfizer punta quindi a richiedere a breve l'autorizzazione di emergenza alla FDA. Un aspetto critico da risolvere è però quello legato alla conservazione, poiché il vaccino richiede il mantenimento della catena del freddo a -80°C.
- *Moderna:* anche questo vaccino utilizza l'mRNA. La casa farmaceutica ha annunciato che dagli studi di fase III emerge che il vaccino ha un'efficacia del 94,5% [25]. Resta ancora da chiarire la durata dell'immunità e se il vaccino eviterà un'eventuale reinfezione. Anche in questo caso, se i risultati dovessero soddisfare i requisiti richiesti dalla FDA, l'azienda potrebbe chiedere a breve un'autorizzazione per l'uso in emergenza. Rispetto al vaccino della Pfizer però, quello di Moderna è più facile da conservare poiché richiede una temperatura compresa tra 2 e 8°C per i primi 30 giorni. Per il trasporto e la conservazione a lungo termine si prevede invece una temperatura di -20°C per 6 mesi.
- *Astrazeneca:* a differenza degli altri due, quello di Astrazeneca è un vaccino vettoriale [26]; utilizza quindi un adenovirus indebolito e programmato per veicolare parti del SARS-CoV-2 (proteina Spike) e stimolare così il sistema immunitario. La sperimentazione intermedia ha dimostrato un'efficacia del 90% che con un richiamo può arrivare al 95%; una buona risposta immunitaria è stata evidenziata anche negli anziani. La conservazione di questo vaccino può avvenire in un normale frigorifero a una temperatura compresa tra -4 e -8°C.

La Tabella I, tratta da un documento di lavoro dell'OMS (costantemente aggiornata), riassume i 48 vaccini in sperimentazione di Fase I, II e III.

TABELLA I. Vaccini anti-COVID-19 nelle varie fasi di sperimentazione (da OMS, *Draft landscape of COVID-19 candidate vaccines* [22], mod.).

Sviluppatore/ Produttore	Tipo di vaccino	Descrizione vaccino	N. dosi	Timing dosi	Via di somministrazione	Fase clinica			
						Fase I	Fase I/II	Fase II	Fase III
(CoronaVAc) Sinovac e Butantan Institute	Inattivato	Inactivated SARS-CoV-2 (PiCoVacc) (Virus SARS-CoV-2 inattivato, con sali di alluminio)	2	14 gg	IM		X		X
Beijing Institute of Biological Products/Sinopharm	Inattivato	BBIBP-CorV (Virus SARS-CoV-2 inattivato)	2	21 gg	IM		X		X
Wuhan Institute of Biological Products/Sinopharm	Inattivato	Inactivated Novel Coronavirus Pneumonia (COVID-19) vaccine (Virus SARS-CoV-2 inattivato)	2	21 gg	IM		X		X
University of Oxford/AstraZeneca/ Serum Institute of India	Vettore virale non replicante	ChAdOx1 nCoV-19 (si basa su un adenovirus di scimpanzé incompetente alla replicazione)	2	28 gg	IM	X	X		X

TABELLA I. *continua*

Sviluppatore/ Produttore	Tipo di vaccino	Descrizione vaccino	N. dosi	Timing dosi	Via di somministrazione	Fase clinica			
						Fase I	Fase I/II	Fase II	Fase III
Janssen Pharmaceutical Companies	Vettore virale non replicante	Ad26.COV2.S (Adenovirus umano di tipo 26 inattivato, che esprime la proteina Spike del SARS-CoV-2)	1 2	56 gg	IM		X	X	X
National Institute of Allergy and Infectious Diseases/ Moderna	mRNA	mRNA-1273 (mRNA che codifica la proteina Spike del SARS-CoV-2, incapsulato in una nanoparticella lipidica)	2	28 gg	IM	X	X	X	
Novavax	Subunità proteiche ricombinanti	NVX-CoV2373 (Nanoparticelle contenenti proteine con o senza coadiuvante Matrix-M)	2	21 gg	IM		X	X	X
CanSino Biological Inc./Beijing Institute of Biotechnology	Vettore virale non replicante	Ad5-nCoV (Adenovirus umano di tipo 5 inattivato, che esprime la proteina Spike del SARS-CoV-2)	1	-	IM	X		X	X
CanSino Biological Inc/Institute of Biotechnology, Academy of Military Medical Sciences, PLA of China (attualmente autorizzato per l'uso nell'esercito cinese per un anno)	Vettore virale non replicante	Ad5-nCoV (Adenovirus umano di tipo 5 inattivato, che esprime la proteina Spike del SARS-CoV-2)	2	0-28 gg	IM/ Vaccino mucosale	X			
BioNTech/Fosun Pharma/Pfizer	mRNA	BNT162b1 e BNT162b2 (mRNA che codifica la proteina Spike del SARS-CoV-2, incapsulato in una nanoparticella lipidica)	2	28 gg	IM	X	X	X	X
Bharat Biotech	Inattivato	BBV152 - COVAXIN (virus SARS-CoV-2 inattivato)	2	28 gg	IM		X	X	X

TABELLA I. *continua*

Sviluppatore/ Produttore	Tipo di vaccino	Descrizione vaccino	N. dosi	Timing dosi	Via di somministrazione	Fase clinica			
						Fase I	Fase I/II	Fase II	Fase III
Gamaleya Research Institute	Vettore virale non replicante	Sputnik V; Adeno-based (rAd26-S+rAd5-S) adenovirus umano di tipo 5 e 26 inattivato, che esprime la proteina Spike del SARS-CoV-2	2	21 gg	IM		X		X
Cadila Healthcare Limited	DNA	nCov Vaccine (codifica del plasmide del DNA per la proteina Spike)	3	28 gg, 56 gg	ID		X		
Curevac	mRNA	CVnCoV Vaccine (RNA messaggero del SARS-CoV-2)	2	28 gg	IM	X	X	X	
Imperial College London	mRNA	COVAC1 (LNP-nCoVsaRNA (mRNA che codifica la proteina Spike del SARS-CoV-2, incapsulato in una nanoparticella lipidica.)	2		IM	X		X	
Osaka University/ AnGes/ Takara Bio	DNA	AG0301-COVID19 codifica del plasmide del DNA per la proteina Spike	2	14 gg	IM		X		
Arcturus/Duke-NUS	mRNA	ARCT-021 mRNA che codifica la proteina Spike del SARS-CoV-2, incapsulato in una nanoparticella lipidica.			IM	X	X		
Inovio Pharmaceuticals/ International Vaccine Institute	DNA	INO-4800 (codifica del plasmide del DNA per la proteina Spike, fornita per elettroporazione)	2	28 gg	ID	X		X	
Genexine Consortium	DNA	GX-19 (codifica del plasmide del DNA per la proteina Spike, fornita per elettroporazione)	2	28 gg	IM		X		

TABELLA I. *continua*

Sviluppatore/ Produttore	Tipo di vaccino	Descrizione vaccino	N. dosi	Timing dosi	Via di somministrazione	Fase clinica			
						Fase I	Fase I/II	Fase II	Fase III
People's Liberation Army (PLA) Academy of Military Sciences/ Walvax Biotech.	mRNA	SARS-CoV-2 mRNA vaccine(mRNA che codifica la proteina Spike del SARS-CoV-2)	2	0-14 gg o 0-28 gg	IM	X			
Chulalongkorn University/GPO, Thailand	mRNA	ChulaCov19 (mRNA che codifica un antigene del SARS-CoV-2, incapsulato in una nanoparticella lipidica.				X			
Symvivo	DNA	bacTRL-Spike (rasfezione di cellule epiteliali del colon con una soluzione orale contenente tra 1 e 10 miliardi di Bifidobacterium longum (un batterio comune nell'intestino umano), in cui è stato inserito un plasmide di DNA che contiene la sequenza di DNA della proteina Spike della SARS-CoV-2)			Orale	X			
Sanofi Pasteur	proteine ricombinanti	Sanofi Pasteur/GSK (proteine ricombinanti del SARS-CoV-2, con o senza coadiuvanti.)	2	0-21 gg	IM		X		
ReiThera/ LEUKOCARE/ Univercells	Vettore virale non replicante	GRAd-COV2 (adenovirus di gorilla inattivato, che esprime la proteina Spike del SARS-CoV-2)	1		IM	X			
Vaxart	Vettore virale non replicante	VXA-CoV2-1 (adenovirus umano di tipo 5 inattivato, che esprime un antigene del SARS-CoV-2)	2	28 gg	Orale	X			

TABELLA I. *continua*

Sviluppatore/ Produttore	Tipo di vaccino	Descrizione vaccino	N. dosi	Timing dosi	Via di somministrazione	Fase clinica			
						Fase I	Fase I/II	Fase II	Fase III
Merck Sharp & Dohme/IAVI	Vettore virale non replicante	V590 (virus della stomatite vescicolare inattivato, che esprime proteine del SARS-CoV-2)	1		IM	X			
Institute Pasteur/ Themis/Univ. of Pittsburg CVR/Merck Sharp & Dohme	Vettore virale non replicante	V591 (virus del morbillo attenuato, che esprime la proteina Spike del SARS-CoV-2)	1 o 2	0-28 gg	IM	X			
ImmunityBio, Inc. & NantKwest Inc.	Vettore virale non replicante	hAd5-S-Fusion+N-ETSD (adenovirus umano di tipo 5, che esprime le proteine Spike e nucleocapside del SARS-CoV-2)	2	0-21 gg	SC	X			
Israel Institute for Biological Research	Vettore virale non replicante	rVSV-SARS-CoV-2-S (virus della stomatite vescicolare inattivato, che esprime le proteine Spike del SARS-CoV-2)	1		IM	X	X		
Beijing Wantai Biological Pharmacy/ Xiamen University	Vettore virale non replicante	Intranasal flu-based-RBD forma geneticamente indebolita del virus dell'influenza	1		IN	X	X	X	X
Instituto Finlay de Vacunas, Cuba	Proteine ricombinanti	FINLAY-FR-1 (contiene una parte della proteina spike, chiamata RBD+ adiuvanti)	2	0-28 gg	IM	X	X		
Instituto Finlay de Vacunas, Cuba	Proteine ricombinanti	rRBD prodotta in cellule CHO coniugate con i tossoidi tetanici	2	0-28 gg	IM	X	X		
Federal Budgetary Research Institution State Research Center of Virology and Biotechnology "Vector"	Proteine ricombinanti	EpiVacCorona (Antigeni peptidici proteici SARS-CoV-2 sintetizzati chimicamente, coniugati con una proteina vettore e un adiuvante contenente alluminio (idrossido di alluminio)					X		

TABELLA I. *continua*

Sviluppatore/ Produttore	Tipo di vaccino	Descrizione vaccino	N. dosi	Timing dosi	Via di somministrazione	Fase clinica			
						Fase I	Fase I/II	Fase II	Fase III
SpyBiotech/Serum Institute of India	Particella simile a virus	RBD-HBsAg VLPs	2	0-28 gg			X		
Clover Biopharmaceuticals Inc./GSK/Dynavax	Proteine ricombinanti	SCB-2019 (Sottounità la proteina Spike del SARS-CoV-2 trimerica, con o senza coadiuvanti (coadiuvante 1: AS03/coadiuvante 2: oligonucleotide "CpG 1018" + sali di alluminio))	2	0-21 gg	IM	X			
University of Queensland/CSL/ Seqirus	Proteine ricombinanti	UQ-1-SARS-CoV-2-Sclamp (proteina Spike stabilizzata a pinza molecolare con coadiuvante MF59)	2	0-28 gg	IM	X			
Medicago Inc	Proteine ricombinanti	Coronavirus-Like Particle COVID-19 Vaccine (particella sferica simile alla SARS-CoV-2, prodotta dalle piante (somministrata con o senza due tipi di coadiuvanti))	2	0-21 gg	IM	X			
Vaxine Pty Ltd/ Medytox	Proteine ricombinanti	Recombinant spike protein with Advax™ adjuvant	1		IM	X			
Kentucky Bioprocessing, Inc	Proteine ricombinanti	KBP-201 (Proteine SARS-CoV-2 prodotte da piante di tabacco geneticamente modificate)	2	0-21 gg	IM		X		

TABELLA I. *continua*

Sviluppatore/ Produttore	Tipo di vaccino	Descrizione vaccino	N. dosi	Timing dosi	Via di somministrazione	Fase clinica			
						Fase I	Fase I/II	Fase II	Fase III
Medigen Vaccine Biologics Corporation/NIAID/ Dynavax	Proteine ricombinanti	MVC-COV1901 (Sottounità la proteina Spike del SARS-CoV-2, prodotta utilizzando un sistema di espressione baculovirus - cellula di insetto)	2	0-28 gg	IM	X			
West China Hospital, Sichuan University	Proteine ricombinanti	RBD (produzione di baculovirus espresso in celle Sf9)	2	0-28 gg	IM	X			
COVAXX / United Biomedical Inc. Asia	Proteine ricombinanti	UB-612 (Sottounità S1 e S2 de la proteina Spike, e proteine M et N del SARS-CoV-2)	2	0-28 gg	IM	X			
University Hospital Tuebingen	Proteine ricombinanti	CoVac-1 (più peptidi SARS-CoV-2 dimensionati per adattarsi alle molecole del complesso Il principale di istocompatibilità umane per una presentazione ottimale delle cellule immunitarie. Questo vaccino viene fornito con l'XS15 emulsionato nell'adiuvante Montanide ISA 51 che stimola i recettori tipo pedaggio 1/2, stimolando in modo specifico una forte risposta immunitaria delle cellule T. dem	1		SC	X			

TABELLA I. *continua*

Sviluppatore/ Produttore	Tipo di vaccino	Descrizione vaccino	N. dosi	Timing dosi	Via di somministrazione	Fase clinica			
						Fase I	Fase I/II	Fase II	Fase III
Anhui Zhifei Longcom Biopharmaceutical/ Institute of Microbiology, Chinese Academy of Sciences	Proteine ricombinanti	Proteina ricombinante con coadiuvanti (RBD- Dimer)	2 o 3	0-28 gg o 0-28-56 gg	IM	X	X	X	
Ludwig-Maximilians - University of Munich	Vettore virale non replicante	MVA-SARS-2-S	2	0-28 gg	IM	X			
Institute of Medical Biology, Chinese Academy of Medical Sciences	Inattivato	Inattivato SARS-CoV-2 Vaccine (virus SARS-CoV-2 inattivato)	2	0-28 gg	IM	X	X	X	
Beijing Minhai Biotechnology Co., Ltd. I	Inattivato	Inattivato	2		IM	X	X		
Biological E Ltd	Proteine ricombinanti	Subunità proteica adiuvata (RBD)	2		IM		X		
Research Institute for Biological Safety Problems	Inattivato	Inattivato	2	21	IM		X		

ID= intradermica; IM= intramuscolare; SC= sottocutanea

DISCUSSIONE

È evidente che per sconfiggere la pandemia è necessario uno sforzo internazionale collaborativo e coordinato che preveda lo scambio accurato di informazioni e l'obiettivo comune di garantire la sicurezza ed efficacia dei vaccini anti-COVID-19, anche a lungo termine [17,27-29].

Ogni giorno è cruciale per la salute dell'umanità, pertanto si può prevedere uno scenario dove il processo accelerato per lo sviluppo ed impiego di questi vaccini richieda una sorveglianza post-marketing molto rigorosa riguardante la risposta in popolazioni più vulnerabili sia in termini di efficacia sia di effetti avversi [30,31].

Le questioni irrisolte sono ancora molte. Considerando che la produzione stimata è vicina ai 2 miliardi di dosi e che idealmente i vaccini dovrebbero essere somministrati ad una popolazione di circa 8 miliardi di individui, deve ancora essere chiarito con quali priorità e come avverrà la politica distributiva globale [32-34]. Inoltre, nonostante l'attuale emergenza sanitaria ci ricordi della continua minaccia rappresentata da malattie infettive nuove, emergenti o riemergenti oltre che dell'importanza della vaccinazione, una fascia della popolazione continua ad essere scettica o contraria a questa forma di prevenzione [35-37]. Un recente sondaggio negli Stati Uniti ha evidenziato che oltre il 40% della popolazione sarebbe contrario o scettico a ricevere un vaccino contro il COVID-19 [38]. Sarà quindi necessaria una campagna vaccinale basata su una comunicazione semplice ma chiara, efficiente e positiva [39-43].

In conclusione, nell'incertezza di ottenere a breve e per tutti un vaccino contro il COVID-19 non solo per controllare la malattia ma anche per proteggere dall'infezione e dal rischio di contagiare gli altri, ad oggi abbiamo un'unica arma certa di giustizia globale: il distanziamento sociale, l'impiego di dispositivi di protezione ed un'accurata igiene [44-47].

Bibliografia

1 Harrison EA, Wu JW. Vaccine confidence in the time of COVID-19. Eur J Epidemiol 2020;35:325-30.

2 Cucinotta D, Vanelli M. WHO Declares COVID-19 a pandemic. Acta Bio-Medica Atenei Parm 2020;91:157-60.

3 Krammer F. SARS-CoV-2 vaccines in development. Nature 2020;586:516-27.

4 Corbett KS, Edwards D, Leist SR, et al. SARS-CoV-2 mRNA vaccine development enabled by prototype pathogen preparedness. BioRxiv Prepr Serv Biol 2020 (pre print).

5 Smith TRF, Patel A, Ramos S, Elwood D, et al. Immunogenicity of a DNA vaccine candidate for COVID-19. Nat Commun 2020;11:2601.

6 Koirala A, Joo YJ, Khatami A, et al. Vaccines for COVID-19: the current state of play. Paediatr Respir Rev 2020;35:43-9.

7 Yang L, Tian D, Liu W. Strategies for vaccine development of COVID-19. Sheng Wu Gong Cheng Xue Bao Chin J Biotechnol 2020;36:593-604.

8 Begum J, Mir NA, Dev K, et al. Challenges and prospects of COVID-19 vaccine development based on the progress made in SARS and MERS vaccine development. Transbound Emerg Dis 2020 (pre print).

9 Wibawa T. COVID-19 vaccine research and development: ethical issues. Trop Med Int Health TM IH 2020 (pre print).

10 Campillo NE, Jimenez M, Canelles M. COVID-19 vaccine race: analysis of age-dependent immune responses against SARS-CoV-2 indicates that more than just one strategy may be needed. Curr Med Chem 2020 (pre print).

11 Avorn J, Kesselheim A. Regulatory decision-making on COVID-19 vaccines during a public health emergency. JAMA 2020;324:1284-85.

12 Considerations on the clinical development of COVID-19 vaccine from trial design perspectives. Available at: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32991223/

13 Chen W, Zhu F-C. Challenges in the development of a vaccine against COVID-19. Eng Beijing China 2020 (pre print).

14 Bilal M, Iqbal HMN. Recent advances in therapeutic modalities and vaccines to counter COVID-19/SARS-CoV-2. Hum Vaccines Immunother 2020;1-9.

15 Kaur SP, Gupta V. COVID-19 vaccine: a comprehensive status report. Virus Res 2020;288:198114.

16 Jeyanathan M, Afkhami S, Smaill F, et al. Immunological considerations for COVID-19 vaccine strategies. Nat Rev Immunol 2020;20:615–32.

17 Pandey SC, Pande V, Sati D, et al. Vaccination strategies to combat novel corona virus SARS-CoV-2. Life Sci 2020;256:117956.

18 Patel SS, Kalma J, Bluman EM. Understanding COVID-19 vaccines and their development. J Bone Joint Surg Am 2020;102:1759-69.

19 Samrat SK, Tharappel AM, Li Z, et al. Prospect of SARS-CoV-2 spike protein: potential role in vaccine and therapeutic development. Virus Res 2020;288:198141.

20 Lundstrom K. Self-amplifying RNA viruses as RNA vaccines. Int. J. Mol Sci 2020;21:5130.

21 Tatlow D, Tatlow C, Tatlow S, et al. A novel concept for treatment and vaccination against Covid-19 with an inhaled chitosan-coated DNA vaccine encoding a secreted spike protein portion. Clin Exp Pharmacol Physiol 2020;47:1874-78.

22 Organizzazione Mondiale della Sanità. Draft landscape of COVID-19 candidate vaccines. Available at: https://www.who.int/publications/m/item/draft-landscape-of-covid-19-candidate-vaccines Aggiornamento 16/12/2020.

23 Haq EU, Yu J, Guo J. Frontiers in the COVID-19 vaccines development. Exp Hematol Oncol 2020;9:24.

24 Callaway E. What Pfizer's landmark COVID vaccine results mean for the pandemic. Nature 2020. Available at https://www.nature.com/articles/d41586-020-03166-8

25 Callaway E. COVID vaccine excitement builds as Moderna reports third positive result. Nature 2020;587:337-8.

26 Lundstrom K. Application of viral vectors for vaccine development with a special emphasis on COVID-19. Viruses 2020;12.

27 Poland GA, Ovsyannikova IG, Crooke SN, et al. SARS-CoV-2 vaccine development: current status. Mayo Clin Proc 2020;95:2172-88.

28 Brown S, Brown T, Cederna PS, et al. The race for a COVID-19 vaccine: current trials, novel technologies, and future directions. Plast Reconstr Surg Glob Open 2020;8:e3206.

29 Wang Y, Xing M, Zhou D. Coronavirus disease-19 vaccine development utilizing promising technology. Curr Opin HIV AIDS 2020;15:351-8.

30 Shi Y, Wang N, Zou QM. Progress and challenge of vaccine development against 2019-novel coronavirus (2019-nCoV). Zhonghua Yu Fang Yi Xue Za Zhi 2020;54:614-9.

31 Dong Y, Dai T, Wei Y, et al. A systematic review of SARS-CoV-2 vaccine candidates. Signal Transduct Target Ther 2020;5:237.

32 Schmidt H. Vaccine rationing and the urgency of social justice in the Covid-19 response. Hastings Cent Rep 2020;50:46-9.

33 Schwartz JL. Evaluating and deploying Covid-19 vaccines - the importance of transparency, scientific integrity, and public trust. N Engl J Med 2020;383:1703-5.

34 Schaffer DeRoo S, Pudalov NJ, Fu LY. Planning for a COVID-19 vaccination program. JAMA 2020;323:2458-9.

35 Hungerford D, Cunliffe NA. Coronavirus disease (COVID-19) - impact on vaccine preventable diseases. Euro Surveill Bull Eur Sur Mal Transm Eur Commun Dis Bull 2020;25(18).

36 Sokol RL, Grummon AH. COVID-19 and parent intention to vaccinate their children against influenza. Pediatrics 2020;146:e2020022871

37 Terracciano E, Amadori F, De Carli M, et al. The importance of flu vaccination during CoViD time. Ig E Sanita Pubblica 2020;76:275-80.

38 Puri N, Coomes EA, Haghbayan H, et al. Social media and vaccine hesitancy: new updates for the era of COVID-19 and globalized infectious diseases. Hum Vaccines Immunother 2020;1-8.

39 Salali GD, Uysal MS. COVID-19 vaccine hesitancy is associated with beliefs on the origin of the novel coronavirus in the UK and Turkey. Psychol Med 2020;1-3.

40 Boodoosingh R, Olayemi LO, Sam FA-L. COVID-19 vaccines: getting anti-vaxxers involved in the discussion. World Dev 2020;136:105177.

41 Pogue K, Jensen JL, Stancil CK, et al. Influences on attitudes regarding potential COVID-19 vaccination in the United States. Vaccines 2020;8.

42 McAteer J, Yildirim I, Chahroudi A. The VACCINES Act: deciphering vaccine hesitancy in the time of COVID-19. Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am 2020;71:703-5.

43 Verger P, Dubé E. Restoring confidence in vaccines in the COVID-19 era. Expert Rev Vaccines 2020;1-3.

44 Prezioso C, Pietropaolo V. COVID-19: update of the Italian situation. J Neurovirol 2020 (pre print).

45 Hamed MA. An overview on COVID-19: reality and expectation. Bull Natl Res Cent 2020;44:86.

46 Krishan K, Kanchan T. Lockdown is an effective "vaccine" against COVID-19: A message from India. J Infect Dev Ctries 2020;14:545-6.

47 Qian M, Jiang J. COVID-19 and social distancing. Z Gesundheitswissenschaften J Public Health 2020;1-3.

Letteratura in pillole

A cura della Commissione Diagnostica Allergologica della Società Italiana di Allergologia e Immunologia Pediatrica (SIAIP): Pasquale Comberiati, Stefania Arasi, Simona Barni, Davide Caimmi, Fernanda Chiera, Carla Mastrorilli, Umberto Pelosi, Francesco Paravati *(coordinatore)*

SI PUÒ ESSERE ALLERGICI SOLO AI CANI DI SESSO MASCHILE?

Letto e commentato da:

Children monosensitized to Can f 5 show different reactions to male and female dog allergen extract provocation: a randomized controlled trial

A.M. Schoos, B.L. Chawes, J. Bloch, et al.

J Allergy Clin Immunol Pract.2020;8:1592-1597.e2. https://doi.org/10.1016/j.jaip.2019.12.012

Introduzione

Negli ultimi decenni, la sensibilizzazione allergica al cane è aumentata sensibilmente nei paesi "occidentalizzati", dove è frequente possedere un animale domestico [1]. In questi paesi, la prevalenza della sensibilizzazione per il cane può superare il 20% nella popolazione atopica e tende ad aumentare progressivamente dall'età pediatrica a quella adulta [2]. L'esposizione al cane nei soggetti sensibilizzati può provocare sintomi respiratori allergici di rinite e asma, ma può anche influire sulla qualità della vita dell'intera famiglia [1]. Evitare l'esposizione al cane, allontanandolo dall'ambiente domestico, potrebbe non essere emotivamente accettabile per le famiglie proprietarie di questi animali. Inoltre è noto che gli allergeni del cane sono molto volatili e vengono trasportati dai vestiti, potendo quindi trovarsi anche in ambienti pubblici dove i cani non sono presenti, come scuole e uffici [1].

L'introduzione della diagnostica molecolare ha permesso di caratterizzare meglio il profilo di sensibilizzazione allergica al cane. Gli allergeni molecolari più noti del cane sono le lipocaline Can f 1, 2, 4 e 6, e l'albumina sierica Can f 3, che si trovano principalmente nella saliva, ma anche nella forfora e nel pelo dove si deposito per leccamento [2]. Can f 1 è l'allergene maggiore e viene rilevato nella maggior parte dei pazienti sensibilizzati al cane [2]. Recentemente è stato individuato un nuovo allergene maggiore, Can f 5, a cui risulta mono-sensibilizzato circa il 30-60% dei soggetti con test allergologici positivi per il cane [3]. Can f 5 è una kallicrenia di origine prostatica, e come tale viene prodotta solo degli esemplari di cane maschio, trovandosi principalmente nelle urine, ma anche negli estratti di peli e di forfora [4]. Can f 5 non sembra cross-reagire con le altre molecole allergeniche del cane e la sua produzione è ridotta negli esemplari di cane maschio sterilizzato [2-4].

Tutto ciò suggerisce che i soggetti allergici al cane potrebbero reagire in modo diverso al cane maschio rispetto a quello femmina, a seconda del profilo di sensibilizzazione allergenica molecolare. Per tal motivo, Schoos e colleghi hanno voluto valutare in uno studio clinico randomizzato in doppio cieco se i pazienti mono-sensibilizzati a Can f 5 potessero tollerare l'esemplare femmina di cane [5].

Lo studio

Allo studio hanno partecipato 22 adolescenti danesi (età, 15-18 anni) con rinite allergica (in alcuni casi anche con asma o dermatite atopica) e sensibilizzazione allergica per cane, confermata da prove allergiche cutanee (SPT) o IgE specifiche positive per estratto di cane, indipendentemente dalla storia di sintomi a contatto con i cani. I criteri di esclusione erano

© Copyright by Società Italiana di Allergologia e Immunologia Pediatrica

OPEN ACCESS

L'articolo è OPEN ACCESS e divulgato sulla base della licenza CC-BY-NC-ND (Creative Commons Attribuzione – Non commerciale – Non opere derivate 4.0 Internazionale). L'articolo può essere usato indicando la menzione di paternità adeguata e la licenza; solo a scopi non commerciali; solo in originale. Per ulteriori informazioni: https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/deed.it

asma non controllata, necessità quotidiana di antistaminici, o storia di trattamento con immunoterapia per animali domestici. Ai partecipanti sono stati eseguite SPT sia con l'estratto allergenico commerciale di cane, che con estratti specifici di forfora di cane golden retriever maschio e femmina, questi ultimi prodotti appositamente per lo studio. Sono state inoltre ricercate le IgE specifiche su siero, sia per l'estratto di cane (e5) che per gli allergeni molecolari Can f 1, 2, 3 e 5. Quindi, i partecipanti sono stati sottoposti al Test di Provocazione Congiuntivale (CAP), instillando l'estratto di allergenico di cane maschio o femmina (in cieco sia per lo sperimentatore che per l'adolescente) nell'occhio destro, e usando quello sinistro come controllo, per poi ripetere il test dopo una settimana a occhi invertiti. Dai risultati è emerso che i partecipanti mono-sensibilizzati a Can f 5 reagiscono ai cani maschi, mentre sembrerebbero tollerare gli esemplari femmina. Nello specifico, tra i 7 partecipanti risultati mono-sensibilizzati a Can f 5, tutti avevano SPT positive per l'estratto di cane maschio, mentre solo 1 su 7 anche SPT debolmente positive per l'estratto di cane femmina ($p = 0,01$). Sempre tra questi 7 adolescenti, 5 avevano un CAP positivo per l'estratto di cane maschio, mentre solo 1 su 7 aveva un CAP positivo anche per l'estratto di cane femmina ($p = 0,03$). Di contro, i partecipanti con poli-sensibilizzazione a più allergeni molecolari del cane avevano reazioni cutanee e oculari simili sia agli estratti di cane maschio che femmina. Infine, in un'analisi *post-hoc*, gli autori hanno scoperto che quell'adolescente mono-sensibilizzato a Can f 5, ma con reazioni cutanee e oculari sia all'estratto di cane maschio che femmina era in realtà positivo anche alle molecole Can f 4 e 6, non disponibili all'inizio dello studio, individuando così il motivo delle sue cross-reazioni.

Discussione

Attualmente in commercio esistono diversi estratti allergenici di cane utilizzabili per le SPT. Tuttavia, questi estratti variano notevolmente nel loro contenuto di allergeni molecolari, in particolare di Can f 5, a seconda della fonte allergenica utilizzata, della razza e del sesso del cane. Questa variabilità limita l'affidabilità e la riproducibilità delle SPT per il cane, e non consente di utilizzarle per individuare un'allergia ai soli cani maschi [6].

Lo studio di Schoos e colleghi, seppur limitato dal ridotto numero di partecipanti, apre la strada ad un intervento di medicina di precisione per le persone allergiche ai cani e mono-sensibilizzate a Can f 5, che potrebbero tollerare un cane femmina. Non tutti gli studi sono concordi sulla rilevanza clinica della sensibilizzazione a Can f 5. In particolare, in un recente lavoro Käck e colleghi hanno riscontrato risultati negativi al test di provocazione nasale in bambini mono-sensibilizzati a Can f 5 [7]. Tuttavia in questo studio, il test di provocazione nasale è stato eseguito mediante l'uso di un estratto commerciale di allergene di cane che potrebbe aver avuto una bassa concentrazione di Can f 5 [7].

Le attuali conoscenze degli allergeni molecolari del cane e le recenti evidenze sul ruolo di Can f 5, se confermate in studi con casistiche più numerose, potrebbero giovare anche al settore dell'immunoterapia specifica (ITS). L'ITS viene raccomandata come opzione terapeutica aggiuntiva nei casi in cui le terapie convenzionali per le allergie respiratorie (profilassi ambientale e terapia farmacologica) sono irrealizzabili o inefficaci [8]. Ad oggi, ci sono pochi studi di alta qualità sull'ITS per l'allergia al cane e i risultati non sembrano confermare l'efficacia di questo trattamento in questo tipo di allergia [8]. Tuttavia, questi studi risalgono a più di due decenni fa, e la mancata efficacia dell'ITS per l'allergia al cane potrebbe essere stata dovuta alla scarsa qualità degli estratti allergenici utilizzati e/o allo scarso contenuto di allergeni del cane clinicamente rilevanti per i soggetti trattati [8].

Bibliografia

1. Konradsen JR, Fujisawa T, van Hage M, et al. Allergy to furry animals: New insights, diagnostic approaches, and challenges. J Allergy Clin Immunol 2015;135:616-25.
2. Borres MP, Ebisawa M, Eigenmann PA. Use of allergen components begins a new era in pediatric allergology. Pediatr Allergy Immunol 2011;22:454-61.
3. Villalta D, Milanese M, Da Re M, et al. Frequency of allergic sensitization to Can f 5 in North East Italy. An analysis of 1403 ISACs 112 (Component Resolved Diagnosis) collected retrospectively. Eur Ann Allergy Clin Immunol 2019;51:186-9.
4. Mattsson L, Lundgren T, Everberg H, et al. Prostatic kallikrein: a new major dog allergen. J Allergy Clin Immunol 2009;123:362-8.
5. Schoos AM, Chawes BL, Bloch J, et al. Children monosensitized to Can f 5 show different reactions to male and female dog allergen extract provocation: a randomized controlled trial. J Allergy Clin Immunol Pract 2019;S2213-2198(19)31036-0.
6. Wintersand A, Asplund K, Binnmyr J, et al. Allergens in dog extracts: Implication for diagnosis and treatment. Allergy 2019;74:1472-9.
7. Käck U, Asarnoj A, Grönlund H, et al. Molecular allergy diagnostics refine characterization of children sensitized to dog dander. J Allergy Clin Immunol 2018;142:1113-20.e9.
8. Alvaro-Lozano M, Akdis CA, Akdis M, et al. EAACI Allergen Immunotherapy User's Guide. Pediatr Allergy Immunol 2020;31 Suppl 25(Suppl 25):1-101.

Questionario ECM FAD
disponibile dal 29 gennaio 2021 su:
www.siaip.it

Allergia al veleno di imenotteri in età pediatrica

A cura della Commissione Malattie Allergiche Rare della SIAIP
Elio Novembre[1] *(coordinatore)*, Mattia Giovannini[1], Francesca Mori[1], Simona Barni[1], Francesca Saretta[2], Stefania Arasi[3], Riccardo Castagnoli[4], Lucia Liotti[5], Carla Mastrorilli[6], Luca Pecoraro[7], Lucia Caminiti[8]

[1] SODc Allergologia, Dipartimento di Pediatria, Ospedale Pediatrico Universitario Meyer, Firenze; [2] Ospedale Latisana-Palmanova, Azienda Sanitaria Universitaria Friuli Centrale, Udine; [3] Unità di Ricerca in Medicina Predittiva e Preventiva, Area di Ricerca Malattie Sistemiche e Multifattoriali, Unità di Allergologia Pediatrica, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, IRCCS, Roma; [4] Clinica Pediatrica, Università degli Studi di Pavia, IRCCS Policlinico San Matteo, Pavia; [5] UOC Pediatria, Ospedale Civile Senigallia, Senigallia; [6] UO Pediatria e Pronto Soccorso, Azienda Ospedaliero-Universitaria Consorziale Policlinico, Ospedale Pediatrico Giovanni XXIII, Bari; Dipartimento di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Parma; [7] Clinica Pediatrica, ASST Mantova, Mantova; Dipartimento di Medicina, Università di Verona, Policlinico GB Rossi, Verona; [8] Dipartimento di Patologia Umana dell'Adulto e dell'Età Evolutiva "Gaetano Barresi", UOS di Allergologia Pediatrica, UOC di Pediatria, AOU Policlinico Gaetano Martino, Messina

PAROLE CHIAVE: *allergia, anafilassi, imenotteri, insetti, diagnosi, immunoterapia, prevenzione, pediatria*

CORRISPONDENZA
Elio Novembre
elio.novembre@unifi.it

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

Come citare questo articolo: Novembre E, Giovannini M, Mori F, et al. Allergia al veleno di imenotteri in età pediatrica. Rivista di Immunologia e Allergologia Pediatrica 2020;34(04):I-XX.

© Copyright by Società Italiana di Allergologia e Immunologia Pediatrica

OPEN ACCESS

L'articolo è OPEN ACCESS e divulgato sulla base della licenza CC-BY-NC-ND (Creative Commons Attribuzione – Non commerciale – Non opere derivate 4.0 Internazionale). L'articolo può essere usato indicando la menzione di paternità adeguata e la licenza; solo a scopi non commerciali; solo in originale. Per ulteriori informazioni: https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/deed.it

Gli insetti pungitori e gli allergeni inoculati

(Luca Pecoraro, Elio Novembre)

L'allergia al veleno di imenotteri rappresenta un'importante causa di morbilità e mortalità sia in età adulta che in età pediatrica. Si stima che il 56-94% dei soggetti sia stato punto da un imenottero almeno una volta nel corso della vita [1].

Le specie di imenotteri responsabili delle reazioni allergiche, rappresentate da api e vespe, sono diffuse su tutto il territorio italiano, anche se con percentuali di distribuzione differenti tra le varie regioni. Da un punto di vista tassonomico, gli imenotteri sono divisi in famiglie, tra cui si annoverano quella delle *Apidae*, a cui appartengono api (*Apis mellifera*) e bombi (*Bombus*), quella delle *Vespidae*, a sua volta divisa nelle sottofamiglie di *Vespinae*, di cui fanno parte vespe (il calabrone ne è un particolare tipo), vespule, dolichovespule, e *Polistinae*, la cui specie principale in Europa è la *Polistes dominula* [2]. Anche se meno diffusa, ma ugualmente importante, è una particolare specie di vespa, la *Vespa velutina nigrithorax*, la cui presenza è stata riscontrata in Liguria, Piemonte ed Emilia-Romagna, predatrice delle api, ma anche capace di indurre reazioni anafilattiche nell'uomo [3]. Al contrario, il bombo è scarsamente aggressivo. Infine, sempre dal punto di vista tassonomico, anche le formiche fanno parte dell'ordine degli imenotteri, sebbene in Italia non siano riportati casi di reazioni allergica in seguito a puntura di formica, soprattutto per l'assenza sul nostro territorio di specie di formiche dotate di un aculeo funzionale, a differenza di quanto è stato descritto negli Stati Uniti d'America [4].

A livello fisiopatologico, gli imenotteri sono responsabili di scatenare reazioni allergiche sia lievi che gravi a causa dei componenti del loro veleno che svolgono funzione di allergeni contro i quali vengono prodotte IgE specifiche in seguito alla prima puntura. La conoscenza dei componenti presenti nel veleno dei differenti imenotteri e delle loro peculiarità ha fondamentale importanza per il successivo iter diagnostico-terapeutico. Il veleno degli imenotteri è costituito da numerose glicoproteine con peso molecolare compreso tra i 10 e i 50 kDa, come istamina, serotonina, tiramina, catecolamine, mastoparani, kinine, peptidi chemiotattici, fosfolipasi, ialuronidasi, mellitina, antigene 5 [5]. Tra tutte le componenti, le fosfolipasi A1 e A2 sembrano rappresentare gli allergeni maggiormente coinvolti nello scatenamento della reazione allergica e appaiono inoltre essere associate ad un aumentato rischio di anafilassi [6]. Dal punto di vista etologico, gli imenotteri generalmente pungono gli umani per au-

todifesa o per proteggere i loro nidi o alveari. La puntura da imenottero è accompagnata da una rilevante sensazione dolorosa, motivazione per la quale il soggetto vittima di puntura è consapevole di essere stato punto, anche non avendo visualizzato o riconosciuto l'imenottero coinvolto. Inoltre, le lesioni cutanee conseguenti alle punture di differenti imenotteri sono molto simili tra loro. Allo scopo di intraprendere il corretto iter diagnostico-terapeutico, oltre alla descrizione delle caratteristiche della reazione allergica e all'informazione anamnestica dell'attività lavorativa svolta dal soggetto, è pertanto necessario approfondire l'indagine sulla specie di imenottero responsabile della puntura [1].

Riguardo l'identificazione dell'imenottero, è utile disporre nell'ambulatorio allergologico di una teca entomologica (Fig. 1). È infatti dimostrato che l'imenottero responsabile della puntura è riconosciuto dal paziente nel 73% dei casi tramite l'utilizzo della stessa [1].

L'ape inocula il veleno nei primi 20 secondi successivi alla puntura, con successivo svuotamento completo del sacco velenifero che si verifica entro circa 1 minuto [7]. Ne consegue che risulta quindi molto importante rimuovere immediatamente il pungiglione, e indipendentemente dal metodo di rimozione (raschiamento con una lama o con una carta di credito, oppure estrazione con le unghie). È stato dimostrato infatti che il pungiglione continua a iniettare veleno per effetto del sistema valvolare e non per la compressione del sacco valvolare la cui parete non contiene muscolatura [8]. È anche importante allontanarsi con cautela dal luogo della puntura perché dal pungiglione vengono emessi feromoni che attirano altre api. L'ape è il solo insetto dell'ordine degli imenotteri che lascia il pungiglione che, essendo seghettato, rimane infisso nella cute del soggetto punto, insieme al sacco velenifero, provocando l'eviscerazione e il decesso dell'animale [7].

I vespidi hanno invece pungiglione liscio e possono causare punture multiple [5]. L'ape appare così del tutto peculiare rispetto alle altre famiglie di imenotteri [1]. La puntura di calabrone è molto dolorosa e sembra possedere una sua pericolosità intrinseca, anche in considerazione del peso del suo sacco velenifero.

FIGURA 1. Esempi di imenotteri identificabili tramite l'utilizzo di una teca entomologica.

La quantità di veleno rilasciata durante una puntura varia nelle specie di imenotteri e finanche all'interno della stessa specie [9,10] (Tab. I) .

Il riconoscimento dell'imenottero coinvolto può essere agevolato attraverso l'indicazione dell'aspetto e del posizionamento del suo nido. In particolare, *Vespa*, *Vespula*, *Dolichovespula* creano i loro nidi in ambiente sotterraneo, calabrone all'interno di alberi cavi, *Polistes* sotto le coperture dei tetti [1]. Anche il luogo in cui si è verificata la puntura di imenottero assume valore significativo, dato che la frequenza di sensibilizzazione primaria a veleno di imenotteri è molto inferiore quando sono considerate le aree urbane rispetto a quelle rurali [11]. Un ultimo aspetto da considerare è rappresentato dal fatto che alcune categorie di soggetti mostrano una frequenza di punture di imenottero superiore rispetto alla popolazione generale. Nello specifico, figli, parenti o vicini di casa di un apicoltore rivelano un rischio 2-3 volte superiore [12].

Dalle considerazioni sopra esposte, si desume come gli effetti delle punture di differenti specie di imenotteri non possano essere equiparabili tra loro. Studi epidemiologici riportano un rischio di anafilassi sovrapponibile in conseguenza di punture di api e vespe e, allo stesso tempo, un rischio aumentato di 2,74 volte in conseguenza alla puntura di calabroni (*Vespa crabro*) [13].

In conclusione, il riconoscimento e la conoscenza delle peculiarità specifiche di ogni specie di imenottero permettono all'allergologo di intraprendere un iter diagnostico terapeutico appropriato successivamente alla reazione sistemica causata dall'imenottero coinvolto, dandogli la possibilità, sia di interpretare gli esami diagnostici in modo personalizzato per ciascun paziente, sia di prescrivere un adeguato trattamento [1].

BOX 1

Gli imenotteri sono divisi in famiglie, tra cui si annoverano quella delle *Apidae*, a cui appartengono api (*Apis mellifera*) e bombi (*Bombus*) e quella delle *Vespidae*, a sua volta divisa nelle sottofamiglie di *Vespinae*, di cui fanno parte vespe (il calabrone ne è un particolare tipo), vespule, dolichovespule, e *Polistinae*, la cui specie principale in Europa è la *Polistes dominula.*

Gli imenotteri generalmente pungono gli umani per autodifesa o per proteggere i loro nidi o alveari. Hanno caratteri distintivi che permettono l'identificazione con l'uso di una teca entomologica.

Solo l'ape lascia infisso il pungiglione nella cute.

La quantità di veleno rilasciata durante una puntura varia nelle varie specie di imenotteri e finanche all'interno della stessa specie.

Epidemiologia, manifestazioni cliniche e fattori di rischio delle reazioni gravi

(Lucia Caminiti, Elio Novembre)

L'allergia al veleno di imenotteri è una condizione spesso sottostimata, che al contrario rappresenta un'importante causa di morbilità nel mondo. Sebbene la mortalità sia bassa, il riconoscimento puntuale di manifestazioni cliniche associate all'al-

TABELLA I. Caratteristiche dei principali imenotteri aculeati presenti in Italia (da Bilò et al., 2017 [10], mod.).

Insetto	Morfologia	Nido	Comportamento	Veleno/ puntura
Apis Mellifera	Corpo tozzo ricoperto da peluria 1-1,5 cm Pungiglione seghettato	Alveari Colonie selvatiche	Erbivori Difesa alveare	50-140 mcg
Bombus	Corpo massiccio, peloso, nero con strie, macchia bianca o rossiccia al termine dell'addome 2-3 cm Pungiglione liscio	Sottoterra in tane abbandonate con cellette di cera	Non aggressivi Utilizzati per impollinazione delle piante in serra (non necessitano di vedere il sole per orientarsi)	10-31 mcg
Vespula	Addome tronco (a scudo crociato) Colore giallo con striature nere 1,5-2 cm Pungiglione liscio	Nidi composti da diversi favi con involucro, generalmente sotterranei o in luoghi riparati dal sole	Aggressive Carnivore: altri insetti Attratte dal cibo: carne, pesce e sostanze zuccherine	1,7-3,1 mcg
Vespa crabro	Corpo massiccio giallo, nero e ruggine 2,5-3,5 cm Pungiglione liscio	Nidi composti da diversi favi con involucro sferoidale con foro di accesso inferiore, generalmente in alberi cavi ma anche sotterranei o in spazi chiusi di edifici, grandi dimensioni	Aggressività moderata Volo notturno	Peso secco veleno sacca velenifera 260 mcg
Vespa Velutina Nigritorax	Più piccola di *Vespa crabro*, torace nero vellutato, addome nero con una fine banda gialla e quarto segmento giallo arancio fino a 2,5-3 cm	Grandi colonie su alberi alti	Predatrice di diversi tipi di insetti, in particolare api	
Polistes	Corpo affusolato con addome ogivale, nero a strisce gialle, zampe lunghe e sottili 1-1,7 cm	Nido costituito da un solo favo privo di involucro, con peduncolo, piccole dimensioni, in spazi chiusi caldi es tubature, tegole (*P. dominula*) o su arbusti (*P. gallicus* e *P. nimphus*)	Aggressività moderata	4,2-17 mcg

lergia al veleno di imenotteri e della sensibilizzazione allergica permette una rapida gestione del paziente in emergenza ed una più consapevole presa in carico del bambino per il trattamento a lungo termine.

Prevalenza delle allergie al veleno di imenotteri

L'eterogeneità dei dati sulla prevalenza delle reazioni allergiche al veleno di imenotteri è strettamente legata all'ambiente di vita e di lavoro nonché all'età della popolazione considerata. Si calcola che il 56-94% della popolazione adulta in Europa sia stata punta da un imenottero almeno una volta nel corso della vita, in un terzo dei casi da api. La prevalenza delle reazioni locali estese varia dal 2,4 al 26% nella popolazione generale adulta, e fino al 38% degli apicoltori. La prevalenza delle reazioni sistemiche nella popolazione generale in Europa è compresa tra il 0,3 e l'8,9 % [10].

I tassi di sensibilizzazione al veleno di imenotteri sono egualmente molto significativi: 9,3-40,7% nella popolazione adulta, 3,7% nella popolazione pediatrica. L'incidenza di reazioni sistemiche anafilattiche connesse al veleno di imenotteri rappresenta, rispettivamente, il 48,2% e il 20% della percentuale totale di anafilassi nella popolazione adulta e pediatrica [10].

Nella popolazione pediatrica la prevalenza delle reazioni locali estese è stata riportata in valori compresi tra lo 0,9% in Italia [14] e l'11,5% in Israele [15], mentre la prevalenza delle reazioni sistemiche è stata segnalata essere globalmente inferiore all'1% in Italia (dallo 0,3% [16] allo 0,5% [14], risultando invece più elevata in uno studio israeliano (6,5%) [15] e basato sull'utilizzo esclusivo di questionari. I dati [17] relativi alla prevalenza delle reazioni al veleno di imenotteri nel bambino sono riportati nella Tabella II.

L'allergia al veleno di imenotteri è approssimativamente responsabile del 20% dei casi totali di anafilassi fatale in differenti paesi. L'incidenza della mortalità nei vari paesi europei è compresa tra 0,03 casi per milione di abitanti/anno riportati in Italia e 0,48 casi per milione di abitanti/anno in Francia [10]. È da precisare che i dati di mortalità sono generalmente sottostimati per la possibilità di un'erronea attribuzione ad altre cause, in particolare di tipo cardiaco [10]. Casi mortali nel bambino sono stati segnalati a partire dai 5 anni di età [18].

La prevalenza sia di sensibilizzazione che di reazioni allergiche sistemiche al veleno di imenotteri è in generale nel bambino meno elevata che negli adulti. Le cause principali di tale

TABELLA II. Studi pediatrici sulla prevalenza delle reazioni a punture di imenotteri ed eventuale associazione con substrato atopico. I dati sono espressi come numero assoluto di pazienti, tra parentesi la percentuale relativa sul totale.

Anno Autore	Paese	N. pazienti	Storia di reazione a puntura	Prevalenza LLR	Prevalenza MSR	Prevalenza SSR	Atopia
1998 Novembre [16] (questionario + skin prick test)	Italia (Firenze)	1175	228 (19.4%)	224 (19.06%)	4 (0.34%)		Correlata
2006 Graif [15] (questionario)	Israele (Tel Aviv)	10.021	5.642 (56,3%)	1.156 (11,5%)	654 (6,5%)	250 (2,5%)	Correlata
2010 Jennings [17] (questionario)	Irlanda (Cork)	4112	1544 (37,5%)	90 (2,2%)	53 (1,3%)	8 (0,2%)	Correlata
2014 Quercia [14] (questionario)	Italia (Ravenna)	1035	173 (16,7%)	9 (0,9%)	5 (0,5%)	1 (0,01%)	

LLR: reazione locale estesa; MSR: reazione sistemica lieve; SSR: reazione sistemica moderata-grave

differenza sono da ricercare verosimilmente in una minore esposizione a ripetute punture ed alla minore comorbidità. La prevalenza di reazioni sistemiche è comunque molto significativa in quanto consente di orientare l'organizzazione di adeguati modelli di gestione territoriale dell'allergia al veleno di imenotteri, in particolare per quanto riguarda l'immunoterapia specifica.

Presentazione clinica e patogenesi delle reazioni

L'ipersensibilità al veleno può essere connessa a meccanismi immunologici (IgE-mediati o non IgE-mediati) e non immunologici. Le reazioni sono classificate in: reazioni locali semplici, reazioni locali estese, reazioni sistemiche (anafilattiche e non), reazioni tossiche e reazioni inusuali.

Reazioni locali semplici

La puntura dell'insetto in pazienti non allergici determina una reazione locale caratterizzata da dolore, eritema ed edema limitato alla regione della puntura. Normalmente la lesione si risolve entro 24 ore, esitando, talvolta, in una piccola reazione peri-lesionale visibile per alcuni giorni.

Reazioni locali estese

Al fine di differenziarla da una reazione locale semplice, la reazione locale estesa (LLR) è definita da un edema con partenza dalla sede della puntura ad estensione con un diametro superiore a 10 cm e durata superiore alle 24 h. Un esempio di reazione estesa è rappresentato dall'edema dell'avambraccio o dell'intero arto in seguito alla puntura della mano. Molto spesso sono presenti manifestazioni cliniche di accompagnamento come astenia, febbre e cefalea, potendosi, inoltre, associare linfoadenopatie loco-regionali e/o linfangite. Il meccanismo patogenetico alla base della reazione è attualmente poco chiaro, tuttavia associandosi a skin prick test positivi nel 70-90% dei casi e/o IgE sieriche specifiche per il veleno nel 26-50% dei casi, nella gran parte dei pazienti è stato ipotizzato un meccanismo IgE-mediato, mentre in altri, in ragione del decorso clinico e degli esami in vivo ed in vitro, è stata teorizzata una risposta cellulo-mediata o una combinazione di entrambi [5].

Reazioni tossiche

Tali reazioni sono causate da alcuni componenti del veleno ad azione tossica (come fosfolipasi e ialuronidasi) e sono dose-dipendenti, pertanto si manifestano in caso di punture multiple simultanee**.** I sintomi accusati hanno le caratteristiche dell'anafilassi, potendosi manifestare con nausea, vomito, diarrea, cefalea, vertigini, convulsione e febbre. Sono possibili anche complicanze cardiache, emolisi intravascolare anche disseminata, disordini coagulativi con sanguinamento, insufficienza renale e rabdomiolisi. Le manifestazioni cliniche compaiono in alcune ore o giorni e la gravità delle stesse dipende dal numero di punture. La mortalità nell'uomo può dipendere, quindi, sia dalla comparsa di reazioni di ipersensibilità (per definizione non dose-dipendenti e non legate al numero di punture) sia, invece, dalla massiva liberazione di veleno. In quest'ultimo caso, nell'adulto si considera letale la dose di veleno corrispondente a circa 500 punture e, in generale, nei mammiferi, è letale la dose di 20 punture/kg [19]. Relativamente a questa tematica, non vi sono dati in età pediatrica anche se è stato riportato un caso di un bambino sopravvissuto ad oltre 800 punture [20].

Reazioni sistemiche (anafilattiche e non)

Si tratta di reazioni per lo più IgE mediate, anche se risultano possibili meccanismi immunologici diversi, quali l'attivazione del complemento mediata da complessi IgG-veleno [5]. Molto spesso i sintomi e segni compaiono entro pochi minuti o poche ore dalla puntura e possono essere coinvolti tutti gli appa-

rati. Da un punto di vista diagnostico, l'anafilassi da veleno di imenotteri, così come da eziologia differente, segue i criteri dettati dalle linee guida *World Allergy Organization* (WAO) ed *European Academy of Allergy and Clinical Immunology* (EAACI) [21,22]; mentre per definire il grado di severità delle reazioni sistemiche, sono state proposte, nel tempo, differenti classificazioni [10] (Tabb. III-V).
Le classificazioni di Muller e quella di Ring e Messmer [23,24] sono le più utilizzate, tuttavia presentano diversi limiti: la prima non tiene conto della possibile assenza di manifestazioni cutanee e della eventualità che uno shock cardiovascolare isolato possa essere l'unica manifestazione sistemica, mentre la seconda considera molto più severo il coinvolgimento cardiovascolare rispetto a quello respiratorio.
Al fine di standardizzare le definizioni e stratificare il rischio del paziente in maniera univoca, di recente, EAACI [25] ha proposto una classificazione delle reazioni allergiche acute suddividendole semplicemente in locali e sistemiche ed attribuendo al paziente il grado maggiore di severità in accordo ai sintomi/segni riportati. Quest'ultima classificazione proposta è applicabile a tutte le reazioni allergiche acute a prescindere dal trigger iniziale (alimenti, farmaci, veleno di imenotteri).
In età pediatrica, oltre il 60% delle reazioni sistemiche risultano lievi e limitate al distretto cutaneo, mentre negli adulti manifestazioni respiratorie o cardiovascolari si verificano nel 70% dei casi [26].
Un elenco di tutti i sintomi possibili dopo reazione sistemica da puntura di imenottero è riportato in Tabella VI.

TABELLA III. Classificazione delle reazioni sistemiche da puntura di imenottero secondo Mueller [23].

Grado I	Orticaria generalizzata, prurito, malessere ed ansia
Grado II	Uno qualunque dei suddetti + 2 o più dei seguenti: angioedema, costrizione toracica, nausea, vomito, diarrea, dolore addominale, vertigini
Grado III	Uno qualunque dei suddetti + 2 o più dei seguenti: dispnea, *wheezing*, stridore laringeo, disartria, raucedine, astenia, confusione, sensazione di morte imminente
Grado IV	Uno qualunque dei suddetti + 2 o più dei seguenti: ridotta pressione arteriosa, collasso, perdita di coscienza, incontinenza e cianosi

TABELLA IV. Classificazione delle reazioni sistemiche da puntura di imenottero secondo Ring e Messmer [24].

Grado I	Sintomi cutanei generalizzati (flush,orticaria generalizzata, angioedema)
Grado II	Sintomi polmonari, cardiovascolari e/o gastrointestinali di entità lieve moderata
Grado III	Shock anafilattico, perdita di coscienza
Grado IV	Arresto cardiaco, apnea

Reazioni inusuali

Si tratta delle reazioni più rare, la cui dipendenza dalla puntura di imenotteri talvolta appare dubbia e basata esclusivamente su case reports.

Fattori di rischio per reazioni severe

Nonostante la possibilità di un esordio con anafilassi fatale in pazienti che incontrano per la prima volta il veleno di imenotteri [1], la letteratura scientifica non fornisce evidenze certe sui fattori di rischio in età pediatrica legati all'insorgenza di reazioni sistemiche severe.
Alcuni studi [27] hanno riportato un'associazione significativa tra la presenza di atopia, soprattutto asma, e reazioni sistemiche severe. Ciò nonostante, anche quando i dati provengono da popolazioni di studio ampie [17,28-31], è frequente l'uso di soli questionari per valutare la severità delle reazioni che, considerata la più bassa soglia di allarme dei pazienti atopici alle reazioni avverse, possono risultare sovrastimate.
Sono stati recentemente riportati i fattori di rischio per reazioni gravi validi sia per adulti che per bambini: storia di precedente reazione anafilattica da imenotteri, età avanzata, malattie croniche cardio-vascolari, malattie polmonari (tra cui l'asma bronchiale), utilizzo di farmaci come beta-bloccanti o ACE-inibitori, tipologia dell'insetto (nell'area del Mediterraneo il rischio di reazioni potenzialmente fatali è circa 3 volte superiore per il calabrone rispetto agli altri vespidi e all'ape), sede della puntura (punture a capo e collo sono associate a un maggior rischio di reazioni fatali), elevati livelli di triptasemia di base [10].
Ancora più recentemente una review [32] sull'argomento ha suddiviso i fattori di rischio per reazioni anafilattiche indotte da puntura di imenotteri in due gruppi principali: fattori di rischio situazionali e fattori di rischio a lungo termine (Fig. 2).
Tra i primi sono stati confermati, quali fattori di rischio per esito fatale, la somministrazione ritardata di epinefrina, la postura eretta durante l'anafilassi e l'esercizio fisico (specie se intenso) durante o soprattutto dopo la puntura dell'insetto, mentre vi sono dati insufficienti a favore della localizzazione della puntura (come confermato anche recentemente [33], l'assunzione di

TABELLA V. Classificazione semplificata EAACI [25].

Reazioni locali	**Reazioni sistemiche**	
Grado 1	**Grado 2**	**Grado 3**
Reazione allergica locale isolata alla cute o alle mucose a diretto contatto con l'allergene	Reazione che coinvolge la cute distalmente dal sito di contatto con l'allergene, le vie aeree superiori e/o il tratto gastrointestinale	Reazione severa, potenzialmente fatale che coinvolge l'apparato cardiovascolare, nervoso, bronchiale e/o laringeo

TABELLA VI. Sintomi e segni indicativi di reazioni anafilattica (da Bilò et al., 2017 [10], mod.).	
Cute e mucose	Sensazione di calore, prurito (può verificarsi in aree particolari quali i condotti uditivi esterni, palmo delle mani, pianta dei piedi, inguine), orripilazione (erezione pilifera) Eritema, orticaria, angioedema, esantema morbilliforme Cavo orale: prurito o bruciore di labbra, lingua e/o palato; sapore metallico; edema di labbra, lingua, ugola Occhi: prurito periorbitario, eritema e edema, lacrimazione e iperemia congiuntivale
Apparato respiratorio	Naso: prurito, congestione, rinorrea e starnutazione. Laringe: prurito o bruciore della gola, disfonia, raucedine. Basse vie aeree: "fiato corto" (dispnea), bruciore toracico, tosse profonda e insistente, stridore, sibili e cianosi delle labbra
Apparato gastroenterico	Nausea, dolori addominali (colica, crampi), vomito (con abbondante muco), diarrea, disfagia (scarsa salivazione)
Apparato cardiovascolare	Stanchezza intensa, sensazione di svenimento o vertigini, visione tubulare, difficoltà nell'ascolto, sincope, dolore toracico, palpitazione, tachicardia o bradicardia o altre aritmie, arresto cardiaco, ischemia cardiaca transitoria/sindrome di Kounis*, ipotensione
Sistema nervoso	Ansia, apprensione, confusione mentale, senso di morte imminente, cefalea*, convulsioni* I bambini possono diventare irascibili, smettere di giocare o avere altri repentini cambi comportamentali, incontinenza fecale o urinaria*
Miscellanea	Crampi uterini e metrorragia nelle femmine

* molto raro

FIGURA 2. Fattori di rischio per reazioni sistemiche gravi da puntura di imenotteri (da Stoevesandt et al., 2020 [32], mod.).

alcol o acido acetilsalicidico, infezioni concomitanti, stress e fase mestruale.

Nel gruppo dei fattori di rischio a lungo termine, esistono evidenze riguardo l'associazione fra mastocitosi sistemica e reazioni anafilattiche severe. Ruolo importante è riconosciuto al sesso maschile, alle comorbilità cardiovascolari, nonché all'età del paziente (> 40 anni), sia per la maggiore incidenza di comorbilità, sia per il già citato maggiore rischio di reazioni sistemiche rispetto ai bambini. In merito, infine, all'utilizzo di farmaci antiipertensivi (beta bloccanti o ACE-inibitori), studi retrospettivi e case series [33-35] sembrano mettere in discussione l'effetto dannoso da sempre riconosciuto a questa classe di farmaci in corso di anafilassi indotta da veleno di imenotteri.

In conclusione, i bambini si sensibilizzano meno frequentemente e hanno reazioni meno gravi rispetto agli adulti, probabilmente per una minore esposizione a ripetute punture e minori comorbidità. Il numero di pazienti pediatrici con reazioni sistemiche è tuttavia significativo e meritevole di un percorso gestionale condiviso e definito a livello territoriale.

BOX 2

L'ipersensibilità al veleno può essere connessa a meccanismi immunologici (IgE-mediati o non IgE-mediati) e non immunologici. Le reazioni sono classificate in: reazioni locali semplici, reazioni locali estese, reazioni sistemiche (anafilattiche e non), reazioni tossiche e reazioni inusuali.

In generale, i bambini si sensibilizzano meno frequentemente e han-

no reazioni meno gravi rispetto agli adulti, probabilmente per una minore esposizione a ripetute punture e minori comorbidità.
Per definire il grado di severità delle reazioni sistemiche da puntura di imenotteri sono state proposte, nel tempo, differenti classificazioni. Le classificazioni di Muller e quella di Ring e Messmer sono le più utilizzate.
In età pediatrica oltre il 60% delle reazioni sistemiche risultano lievi e limitate al distretto cutaneo, mentre negli adulti manifestazioni respiratorie o cardiovascolari si verificano nel 70% dei casi.
Vi sono dei fattori di rischio per reazioni sistemiche che vanno opportunamente discussi con i pazienti e i loro genitori.

Diagnosi

(Simona Barni, Stefania Arasi)

Una corretta diagnosi non può prescindere da una buona anamnesi: (L'insetto è stato riconosciuto? Il pungiglione è rimasto infisso nella cute o nella mucosa? In quale luogo è avvenuta la puntura? Quale attività il paziente stava svolgendo al momento della puntura? È stato punto altre volte e con che esiti? Entro quanto tempo si sono manifestati i sintomi? Ha assunto farmaci e con quale esito?). È inoltre molto importante l'eventuale riconoscimento dell'insetto, tramite teca entomologica [5,36].
Nel caso di reazioni solo locali la diagnosi è essenzialmente clinica, e la esecuzione dei test allergologici è facoltativa [1].
In caso di sospette reazioni sistemiche sono indicati approfondimenti allergologici come i test cutanei (prick test e test intradermici) e/o la ricerca di IgE sieriche specifiche per l'identificazione dell'imenottero in causa. Tali test, in ogni caso, dovranno essere effettuati da 2 a 4 settimane dopo la reazione avversa acuta al fine di evitare falsi negativi. La liberazione massiva di mediatori della risposta allergica che avviene nella reazione acuta determina, infatti, un periodo cosiddetto "refrattario" successivo alla reazione stessa [36].

Test cutanei per allergia al veleno di imenotteri

Le Linee Guida europee suggeriscono di eseguire i test cutanei a *step*, partendo dai prick test seguiti, in caso di negatività, dai test intradermici. Tutti i test devono essere eseguiti da personale esperto e in ambiente attrezzato per eventuali reazioni [5,36].

Estratti a disposizione

In Italia, al momento, sono disponibili estratti per la diagnosi di allergia a veleno di imenotteri, sia per prick test che per reazioni intradermiche. Per la diagnostica possono essere anche usati estratti acquosi (titolati in μg/ml) opportunamente diluiti. Questi prodotti hanno una prescrivibilità limitata in base alle disposizioni AIFA del novembre 2019 [37].
Il prick test si esegue alla concentrazione di 100 μg/ml. In caso di reazioni gravi prudenzialmente si può partire da concentrazioni più basse (0,1-10 μg/ml). Le intradermoreazioni devono sempre partire da concentrazioni molto basse, in base alla sintomatologia presentata dal paziente; normalmente vengono utilizzate concentrazioni da 0,001 fino a massimo 1 μg/ml [1]. Dato però che il bambino ha una minore sensibilità cutanea, è stato suggerito di iniziare da concentrazioni superiori (0,1 μg/ml) in modo da rendere più veloce la procedura [38].
Il test intradermico si esegue iniettando 0,02 ml dell'estratto allergenico nel derma, con conseguente comparsa di un pomfo di circa 3 mm di diametro. La lettura deve essere eseguita dopo 15-20 minuti e il test è considerato positivo se si ha un aumento di almeno 3 mm del diametro medio del pomfo iniziale, o se il diametro del pomfo ottenuto è doppio rispetto al diametro del pomfo iniziale [39]. È opportuno eseguire i test intradermici anche in caso di positività del prick test per la esatta individuazione dell'*end-point* cutaneo, che è molto utile nel follow-up e in particolare nella valutazione di efficacia di una eventuale immunoterapia specifica (VIT) [1,40].

Dosaggio delle IgE specifiche

Il dosaggio delle IgE sieriche specifiche (sIgE) si può eseguire con varie tecniche diagnostiche (di solito immunoenzimatiche). La sensibilità dei test sierologici con utilizzo di estratti interi è in genere minore rispetto a quella dei test cutanei. I test in vitro per la ricerca delle sIgE verso l'estratto intero di veleno possono essere negativi fino al 20% dei pazienti con test cutanei positivi, per contro il 10% circa dei pazienti con test cutanei negativi ha un test in vitro positivo. Per questo motivo le Linee Guida suggeriscono l'effettuazione di entrambi i test [5,36].
La gravità della reazione non è correlata al risultato dei test diagnostici sia in vivo che in vitro. La maggiore positività dei test si riscontra in pazienti con reazioni locali estese, mentre circa il 25% di quelli che hanno presentato una reazione sistemica ha skin prick test negativi o test intradermici positivi solo alla concentrazione di 1 μg/ml [5]. In taluni casi sono state descritte reazioni fatali dopo puntura di imenotteri in pazienti in cui non è stato possibile identificare la presenza di sIgE [41]; in questi casi però non è stata valutata la possibilità di malattie dei mastociti, nelle quali spesso i test cutanei e i dosaggi delle sIgE sono negativi [42].
Recentemente è stata introdotta la possibilità di dosare le IgE verso gli allergeni molecolari del veleno di imenotteri, utile in special modo nelle diagnosi complesse (Tabb. VII, VIII) [43].
Il dosaggio delle IgE totali può essere di aiuto per una corretta interpretazione del risultato delle IgE specifiche, soprattutto nei casi di livelli molto bassi delle stesse [43].

Diagnosi complesse

In soggetti con storia suggestiva di allergia IgE mediata clinicamente manifesta in cui risultino positivi i test allergologici sia per il veleno di *Vespidae* che di *Apidae*, oppure sia di *Vespidae* che di *Polistinae*, oltre all'anamnesi attenta volta a identificare quale insetto con maggior probabilità abbia causato la reazione, può essere molto utile in ambito specialistico la ricerca di allergeni molecolari specie-specifici (*Apidae*: Api m 1, Api m 2, Api m 3, Api m 5, Api m 10; *Vespidae*: Ves v 1, Ves v 5; *Polistinae*: Pol d 5) e di quelli cross-reattivi (ad esempio: *Cross-Reactive Carbohydrate Determinants*, CDD) che aiutano a discernere i casi di sensibilizzazione genuina da quel-

TABELLA VII. Molecole allergeniche dei veleni di apidi (da Matricardi et al., 2016 [43], mod.).

Imenottero	Allergene	Nome biochimico
Apis mellifera	**Api m 1***	Fosfolipasi A2
	Api m 2	Ialuronidasi
	Api m 3	Fosfatasi acida
	Api m 4*	Mellitina
	Api m 5	Dipeptil-peptidasi IV
	Api m 6	Preattivatore inib. proteasi
	Api m 7	CUB serin proteasi
	Api m 8	Carbossilesterasi
	Api m 9	Serin-carbossipeptidasi
	Api m 10	Icarpina variante 2
	Api m 11	Major royal jelly protein
	Api m 12	Vitellogenina
Bombus terrestris	Bom t 1	Fosfolipasi A2
	Bom t 4	Proteasi

In grassetto le molecole disponibili attualmente con ImmunoCAP; con asterisco (*) quelle disponibili anche tramite ImmunoCAP ISAC.

TABELLA VIII. Molecole allergeniche dei veleni di vespidi (da Matricardi et al., 2016 [43], mod.).

Imenottero	Allergene	Nome biochimico
Polistes annularis	Pol a 1	Fosfolipasi A2
	Pol a 2	Ialuronidasi
	Pol a 5	Antigene 5
Polistes dominulus	Pol d 1	Fosfolipasi A1
	Pol d 3	Dipeptil-peptidasi IV
	Pol d 4	Serin Proteasi
	Pol d 5*	Antigene 5
Vespula spp.	**Ves v 1**	Fosfolipasi A1
	Ves v 2	Ialuronidasi
	Ves v 3	Dipeptil-peptidasi IV
	Ves v 4	Antigene 5
	Ves v 5*	Vitellogenina
Vespa crabro	Vesp c 1	Fosfolipasi A1
	Vesp c 5	Antigene 5

In grassetto le molecole disponibili attualmente con ImmunoCAP; con asterisco (*) quelle disponibili anche tramite ImmunoCAP ISAC.

li di co-sensibilizzazione [43,44] consentendo allo specialista di scegliere il veleno più idoneo per la VIT e, quindi, di evitare in alcuni casi la non appropriatezza di un trattamento con doppio veleno [45] (Figg. 3, 4).
Nei casi dubbi è necessario eseguire anche il test di attivazione dei basofili (BAT) [1], e/o la CAP inibizione [46,47] per distinguere la doppia sensibilizzazione dalla cross-reattività. Il BAT è raccomandato nei casi con storia clinica suggestiva e test allergologici cutanei e IgE sieriche negative e nei casi di doppia positività e test con allergeni molecolari inconclusivi [1]. La CAP inibizione valuta quante sIgE inizialmente dosate come leganti un determinato veleno, si legano ad un altro veleno con il quale il siero del paziente viene precedentemente incubato. Tale test è eseguibile però solo in pochi centri altamente qualificati e presenta alcuni limiti come i costi e risultati talora di difficile interpretazione.
In presenza di una reazione sistemica, deve essere sempre effettuato anche il dosaggio sierico della triptasi basale, dal momento che adulti affetti da malattie dei mastociti e/o elevati livelli basali di triptasi presentano un rischio significativamente maggiore di sviluppare reazioni gravi da puntura di imenotteri [35,48]. Secondo uno studio recente il *cut-off* di tripstasi basale che predice un maggior rischio di reazioni severe a veleno di imenotteri nei bambini è di 4,8 mcg/l [49].
La presenza di sintomi sistemici di attivazione dei mastociti in assenza di manifestazioni cutanee deve far sospettare una mastocitosi ed eseguire un REMA score (Tab. IX) [50].
Il REMA SCORE si basa su dati demografici (sesso), sui sintomi e segni osservati durante gli episodi acuti (assenza o presenza di orticaria, prurito e/o angioedema, presenza di presincope e/o sincope) e sui livelli di triptasi basale; un punteggio ≥ 2 ha alto valore predittivo per malattia clonale, quindi, aiuta lo specialista a decidere se sottoporre il paziente ad uno studio più approfondito per mastocitosi. Può essere utilizzato nella pratica clinica perché semplice, economico ed affidabile.
Il challenge con imenottero vivo (*sting test*) non è più consigliato per la diagnosi di reazioni avverse a veleno, in quanto non etico, potenzialmente rischioso e dotato, in ogni caso, di un basso valore predittivo negativo [51].
In conclusione, la diagnostica pediatrica non è sostanzialmente diversa da quella eseguita negli adulti. Il bambino ha però una sensibilità cutanea minore rispetto all'adulto, e questo consente di rendere più rapida e meno invasiva la diagnostica cutanea in molti casi. Sono stati riportati valori di triptasi che predicono nel bambino reazioni più severe, ma occorrono conferme.

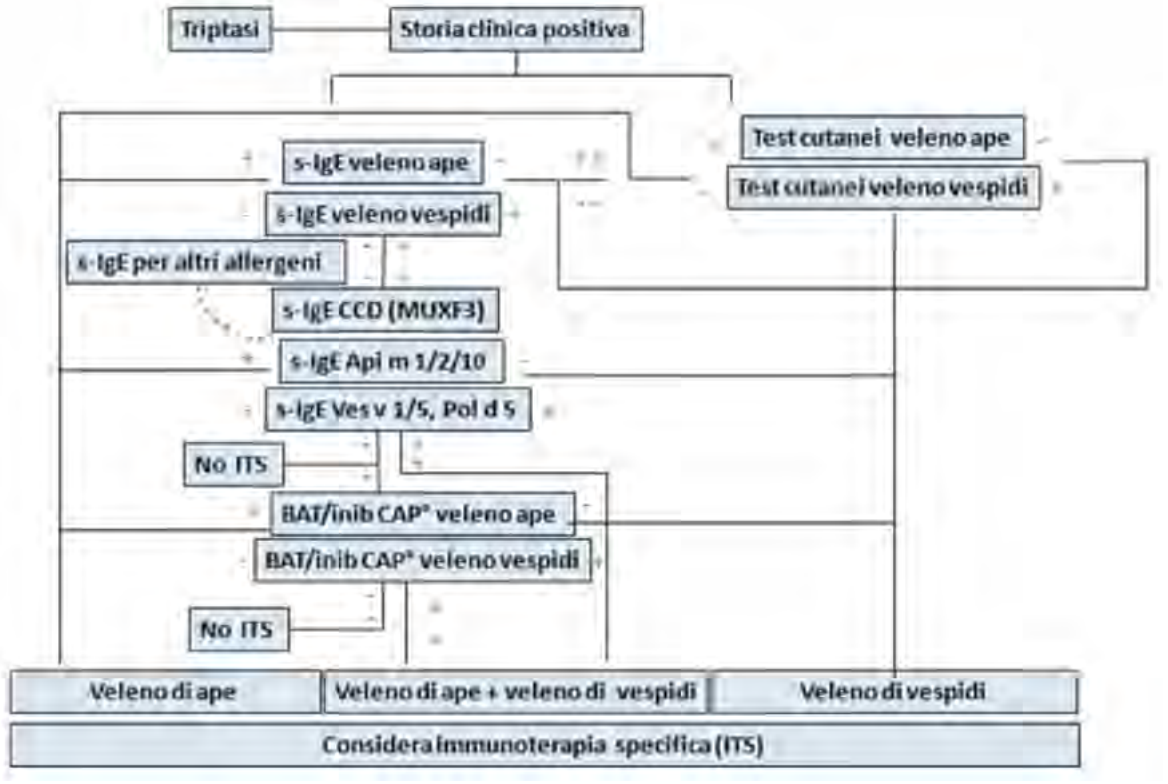
BOX 3

Una corretta diagnosi di allergia a veleno di imenotteri si basa su una attenta anamnesi e sull'uso appropriato dei test cutanei ed in vitro.
I test cutanei si basano sulle intradermoreazioni. I test in vitro comprendono il dosaggio delle IgE sieriche specifiche verso estratti di veleno e verso le molecole allergeniche. Nelle diagnosi complesse possono essere usati anche la CAP inibizione e il test di attivazione dei basofili (BAT). In presenza di una reazione sistemica, deve essere sempre effettuato anche il dosaggio sierico della triptasi basale per escludere una mastocitosi.

Gestione ospedaliera e territoriale delle reazioni sistemiche

(Francesca Mori, Lucia Liotti)

I farmaci da utilizzare in caso di reazione sistemica moderata grave ad imenotteri sono i seguenti [21]:



° non disponibile per diagnosi di routine in tutti i laboratori

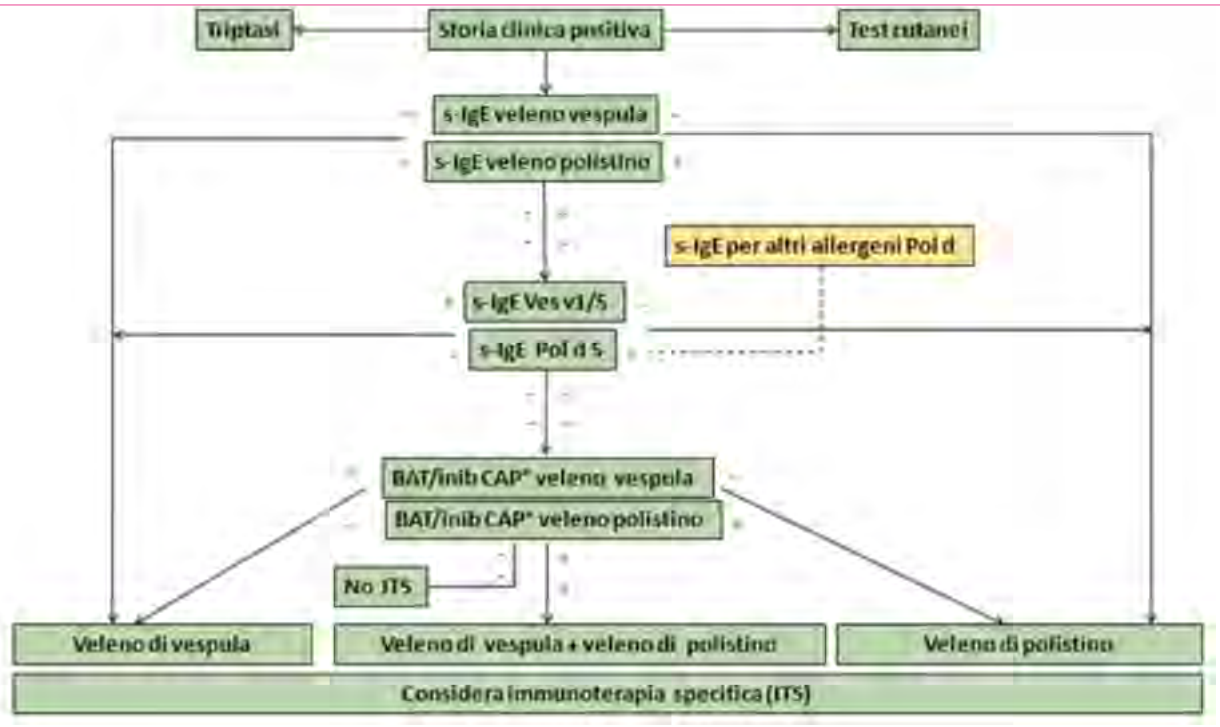
Inib CAP: CAP inibizione, ITS: immunoterapia specifica, segno – test negativo, segno + test positivo

FIGURA 3. Algoritmo diagnostico in caso di sospetta allergia verso apidi e/o vespidi (da Matricardi et al., 2016 [43], mod.).

TABELLA IX. REMA score per la diagnosi di mastocitosi (da Alvarez-Twose et al., 2012 [50], mod.).

Caratteristiche dei pazienti	Score
Sesso Maschile Femminile	 +1 -1
Sintomatologia Assenza di orticaria, prurito e/o angioedema Orticaria, prurito e/o angioedema Pre-sincope e/o sincope	 +1 -2 +3
Triptasi basale < 15 ng/ml > 25 ng/ml	 -1 +2

1. *Adrenalina:* trattamento di prima scelta indipendentemente dalla presenza o meno di shock. Rallenta la progressione delle manifestazioni cliniche e può prevenire le anafilassi fatali o bifasiche se prontamente somministrata. Non ci sono controindicazioni assolute all'utilizzo di adrenalina. In condizioni cardiologiche particolari è però fondamentale somministrare il farmaco in presenza di un cardiologo. L'adrenalina deve essere somministrata per via intramuscolare nel vasto laterale della coscia al dosaggio di 0,01 mg/kg (fiale diluizione 1:1000) con la dose massima di 0,5 mg. È molto importante usare aghi di lunghezza adeguata per garantire una somministrazione nel muscolo (Fig. 5). L'adrenalina può essere ripetuta fino ad un massimo di 3 volte a distanza di almeno 5-15 minuti tra le somministrazioni. L'adrenalina per via endovenosa, nei casi più gravi a rischio imminente di arresto cardiocircolatorio, può essere somministrata da un anestesista sotto monitoraggio ECG. L'adrenallina esiste anche in fiale predosate da 0,15 e 0,30 mg per uso intramuscolare.
2. *Dopamina:* si utilizza se non si possono mantenere condizioni circolatorie stabili con l'adrenalina. Il dosaggio è di 5-15 mcg/kg/min. e.v.
3. *Antistaminici:* l'utilizzo di anti-H1 è raccomandato solo nei casi in cui vi sono segni e sintomi di interessamento cutaneo (es. clorfeniramina 0,2-0,3 mg/kg e.v. fino ad un massimo di 10 mg). Gli anti-H2 non sono raccomandati in quanto non è stata dimostrata una maggiore efficacia terapeutica.
4. *Corticosteroidi:* vengono impiegati per controllare il broncospasmo e prevenire le reazioni bifasiche anche se non



° non disponibile per diagnosi di routine in tutti i laboratori

Inib CAP: CAP inibizione, ITS: immunoterapia specifica, segno – test negativo, segno + test positivo

FIGURA 4. Algoritmo diagnostico in caso di sospetta allergia verso *Vespula* spp e/o *Polistes dominilus* (da Matricardi et al., 2016 [43], mod.).

FIGURA 5. Schema esemplificativo della preparazione dell'adrenalina in fiale 1 mg/ml da somministrare i.m. in base al peso.

ci sono studi controllati che ne confermino l'efficacia nel trattamento delle reazioni anafilattiche acute. Prevalentemente vengono usati idrocortisone al dosaggio di 5-10 mg/kg, massimo 500 mg in età pediatrica e metilprednisolone al dosaggio di 1-2 mg/kg, dose singola massima 125 mg.

5. *Broncodilatatori:* la somministrazione di broncodilatatori per via inalatoria a breve durata d'azione è da preferire in caso di broncospasmo (es. salbutamolo 2-4 puff fino ad un massimo di 10 puff in base alla gravità della broncostruzione, ripetuti fino a 3 volte a distanza di 20 minuti nella prima ora).
6. *Ossigenoterapia* in caso di desaturazione o *distress* respiratorio.
7. *Desmopressina e glucagone* [52,53]: farmaci *off-label* impiegati in casi di anafilassi non responsiva all'adrenalina (desmopressina in infusione ev: 0,0005-0,002 U/kg/min; glucagone 20-30 mcg/kg fino ad un massimo di 1-5 mg in bolo lento, con possibilità di proseguire con 5-15 mcg/min).

L'assistenza in ospedale di un paziente con reazione sistemica ad imenotteri prevede anche l'attuazione di una serie di misure di emergenza, tra cui la registrazione e il monitoraggio continuo dei parametri vitali (pressione arteriosa, frequenza cardiaca, saturazione di ossigeno). Il paziente deve essere posizionato generalmente in Trendelenburg, eccetto in caso di vomito (posizione distesa laterale destra) o *distress* respiratorio marcato (posizione seduta). È fondamentale reperire nel più breve tempo possibile un accesso venoso periferico e somministrare un bolo di soluzione salina isotonica.

Dopo la stabilizzazione del paziente e la regressione dei sintomi e segni sistemici di anafilassi, il paziente deve essere tenuto in osservazione in Pronto Soccorso per 6-8 ore in caso di sintomi respiratori e per 12-24 ore in caso di ipotensione o collasso [54].

In caso di reazioni sistemiche lievi può essere necessaria la sola somministrazione di antistaminici per os (cetirizina 0,5 mg/kg/die) e/o cortisone (betametasone 0,1 mg/kg, ripetibile dopo 12 ore).

Trattamento individuale dell'anafilassi

Tutti i pazienti con anafilassi da imenotteri (e i loro accompagnatori nel caso di pazienti pediatrici) dovrebbero essere provvisti di un autoiniettore di adrenalina e dovrebbero essere istruiti sul riconoscimento dei segni e sintomi dell'anafilassi (Tab. X) [22]. Attualmente esistono in Italia tre tipi di autoiniettori al dosaggio di 0,15 mg da somministrare in bambini di peso dai 7,5 ai 25 kg e di 0,30 mg da somministrare in bambini > 25 kg (Fig. 6).
Molti pazienti e anche i loro accompagnatori sono spaventati dall'utilizzo dell'adrenalina, nonostante gli effetti collaterali siano spesso lievi e noti, come cefalea, tachicardia, vasocostrizione periferica e tremori. È quindi necessario procedere con un'adeguata informazione al fine di eliminare questi timori. Nel somministrare l'adrenalina per via intramuscolare possono essere commessi diversi errori correlati all'inclinazione del *device,* alla forza di attivazione ed all'abilità del paziente o del caregiver. È dunque necessario un training personalizzato che illustri al paziente ed alla famiglia l'utilizzo dell'adrenalina autoiniettabile [55]. Nonostante l'adrenalina sia il farmaco di prima scelta, i pazienti che presentano una reazione allergica grave possono successivamente assumere cortisonico e antistaminico per via orale e/o parenterale.

TABELLA X. Criteri diagnostici dell'anafilassi (da Muraro et al., 2014 [22], mod.).

Primo episodio
Insorgenza acuta (minuti-ore) di sintomi cutanei e/o mucosali (prurito eruzione, edema labbra, lingua, glottide, orticaria generalizzata) E uno o più dei seguenti: A. sintomi respiratori (dispnea, *wheezing*, broncospasmo, stridore, ridotto picco di flusso espiratorio, ipossia) B. calo della pressione sanguigna e/o sintomi associati di interessamento d'organo (ipotonia, collasso, sincope, incontinenza) Questi criteri consentono la diagnosi di circa l'80% dei casi di anafilassi, poiché i sintomi cutanei sono presenti nell'80% delle reazioni anafilattiche
Dopo esposizione ad un probabile allergene
Due o più dei seguenti: A. sintomi cutanei e/o mucosali (prurito eruzione, edema labbra, lingua, glottide, orticaria generalizzata) B. sintomi respiratori (dispnea, *wheezing*, broncospasmo, stridore, ridotto picco di flusso espiratorio, ipossia) C. calo della pressione sanguigna e/o sintomi associati di interessamento d'organo (ipotonia, collasso, sincope, incontinenza) D. sintomi gastrointestinali persistenti (dolore addominale, crampi, vomito)
Dopo esposizione ad un allergene noto
Riduzione della pressione sanguigna sistolica: A. Neonato e bambini: < 70 mmHg da 1 mese ad 1 anno < 70 mmHg (+2 x anni) da 1 a 10 anni < 90 mmHg da 11 a 17 anni B. Adulti: < 90 mmHg o calo > del 30% dai valori basali

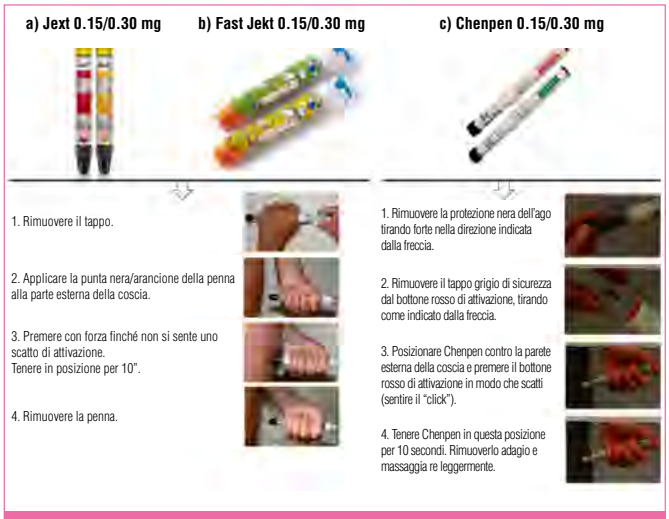


FIGURA 6. Autoiniettori di adrenalina disponibili in Italia e modalità di utilizzo.

Prescrizione dell'autoiniettore di adrenalina

Nella Tabella XI vengono riportate le indicazioni alla prescrizione di uno o più autoiniettori di adrenalina in base alla storia clinica e a determinati fattori di rischio individuali [1,56,57].
L'Agenzia Europea dei Medicinali (EMA) ha raccomandato l'estensione generalizzata della prescrizione di 2 dosi del farmaco salvavita nei pazienti a rischio di anafilassi, nonché diverse misure ulteriori, inclusa l'introduzione di materiale didattico più efficace, al fine di garantire il corretto uso degli autoiniettori di adrenalina da parte dei pazienti e di coloro che prestano le cure.

Autoiniettore a scuola

I bambini con prescrizione di adrenalina autoiniettabile devono portare sempre con sé un kit dei farmaci necessari per il trattamento di emergenza e in particolare gli autoiniettori, anche in ambiente scolastico [58,59]. L'iter che permette, in caso di necessità, la somministrazione dei farmaci a scuola, ha inizio dalla richiesta formale (scritta) avanzata dai genitori dell'alunno ed accompagnata da apposita certificazione medica (compilata dal centro allergologico o dal medico di famiglia dietro prescrizione dell'allergologo). Tale certificazione deve attestare la patologia del bambino, i dosaggi dei farmaci, la conservazione, le modalità ed i tempi di somministrazione. Il dirigente scolastico, ricevuta la richiesta da parte dei genitori, si attiva affinché la stessa venga soddisfatta individuando il luogo idoneo per la conservazione dei farmaci e assicurando che il personale scolastico sia addestrato alla somministrazione di adrenalina (sono consigliati corsi di formazione del personale scolastico).

TABELLA XI. Indicazioni alla prescrizione di adrenalina autoiniettabile (da Bilò et al., 2019 [1], mod.).

Indicazioni alla prescrizione di adrenalina autoiniettabile **
Bambini con precedente reazione sistemica o con reazione cutanea estesa e elevato rischio di nuove punture (ad esempio figli di apicoltori), prima dell'immunoterapia
Bambini con alti livelli di triptasi e storia di reazioni sistemiche da imenotteri, indipendentemente dall'immunoterapia
Bambini sottoposti ad immunoterapia, che in fase di mantenimento o alla sospensione siano comunque a rischio di una protezione clinica incompleta (reazioni molto gravi all'esordio, reazioni avverse durante l'immunoterapia, mancanza di protezione dimostrata dalla nuova puntura di imenottero durante l'immunoterapia, allergia grave all'ape)
Pazienti con storia di reazione locale estesa a rischio di multiple punture (per esempio figli di apicoltori)
Pazienti con storia di una sola reazione locale estesa, dato che il rischio di una reazione più grave in caso di nuova puntura non può essere escluso*

* In caso di ripetute reazioni locali estese invece la prescrizione di un autoiniettore di adrenalina non è necessaria perché il rischio di reazioni sistemiche è molto basso.
** Tra i pazienti a cui prescrivere due autoiniettori di adrenalina considerare: asmatici non controllati (l'asma rappresenta un fattore di rischio per anafilassi fatale), Obesi (per il rischio di sottodosaggio), Abitazione lontano da un ospedale, Pazienti con mastocitosi, Pazienti che hanno storia di reazioni sistemiche gravi e che hanno necessitato di più dosi di adrenalina.

Gestione Ospedaliera (PDTA) e territoriale del bambino che ha presentato una reazione anafilattica da puntura di imenottero

La gestione del paziente con anafilassi da puntura di imenottero deve essere ben strutturata e le unità operative di Pronto Soccorso e Allergologia regionali devono essere in stretta connessione [12]. Di seguito il percorso diagnostico-terapeutico assistenziale (PDTA) [60] da adattare alle singole realtà locali. In particolare, la prescrizione di adrenalina autoiniettabile e la dimostrazione del relativo uso deve essere fatta al PS se la valutazione allergologica non può essere fatta in tempi rapidi (Fig. 7).
La gestione territoriale dell'allergia al veleno di imenotteri deve tener conto della estensione e delle peculiarità geografiche della Regione, del numero e dell'ubicazione dei Centri Allergologici Pediatrici in grado di eseguire una adeguata diagnosi e terapia delle reazioni, in particolare di quelle anafilattiche.
Data la relativa rarità delle reazioni sistemiche nel bambino uno/due Centri allergologici per Regione sarebbero sufficienti per la diagnosi e l'eventuale impostazione e stabilizzazione della immunoterapia specifica con una organizzazione in rete che permetta di effettuare la terapia di mantenimento nella UO più vicina al paziente in terapia. Va tenuto conto comunque che la anafilassi da veleno di imenotteri nel bambino è probabilmente sottostimata. Da qui la necessità, da un lato, di una sensibilizzazione della popolazione attraverso iniziative mediatiche dedicate al problema specifico e concentrate sulle possibilità di prevenzione e cura e, dall'altro lato, di una formazione delle diverse figure sanitarie che possono essere coinvolte (pediatri di famiglia, medici ospedalieri, medici di emergenza territoriale).
In conclusione, il trattamento del bambino con reazioni sistemiche da puntura di imenotteri non differisce, agli opportuni dosaggi terapeutici, da quello dell'adulto. Un problema particolare è la gestione di una eventuale anafilassi a scuola, che va adeguatamente gestito con la collaborazione del personale scolastico.

BOX 4

La terapia delle reazioni sistemiche da puntura di imenotteri si basa sull'uso dell'adrenalina.
La adrenalina esiste in fiale da 1mg in 1 ml. La somministrazione IM varia da 0,1 a 0,5 ml a seconda del peso = 0,01mg/kg (considerate le quantità molto ridotte è necessario avere siringhe e aghi idonei). Esistono formulazioni per auto-somministrazione da 0,15 e 0,30 mg molto utili per la gestione del paziente a domicilio.
Tutti i pazienti a rischio di reazione sistemica devono avere almeno una confezione di adrenalina per autosomministrazione (preferibilmente 2). Un problema particolare in età pediatrica è la gestione di una eventuale anafilassi a scuola rispetto alla quale è richiesta la formazione specifica del personale scolastico.

Immunoterapia specifica

(Mattia Giovannini, Francesca Saretta)

Vista l'impossibilità di evitare con certezza una nuova puntura, il trattamento di elezione nei soggetti con ipersensibilità al veleno di imenotteri che hanno manifestato reazioni sistemiche, è basato sull'immunoterapia specifica con il veleno dell'insetto pungitore responsabile (VIT: *Venom Immunotherapy*) individuato dopo un adeguato *work-up* allergologico [61-63]. Questo tipo di terapia, comprensiva di una fase di induzione e di una di mantenimento, viene effettuata per via iniettiva sottocutanea a livello del braccio tra il gomito e la spalla, per una durata complessiva di 3-5 anni.

Meccanismi molecolari

La VIT ha un potere immuno-modulante specifico nei confronti del veleno di imenottero e favorisce l'instaurarsi di uno stato di tolleranza nei confronti dello stesso. I meccanismi molecolari alla base di questa azione sono stati ampiamente descritti ed agiscono in modo sia precoce che tardivo. Numerosi studi hanno già dimostrato variazioni significative a livello dell'immunità innata ed adattativa che caratterizzano la risposta alla

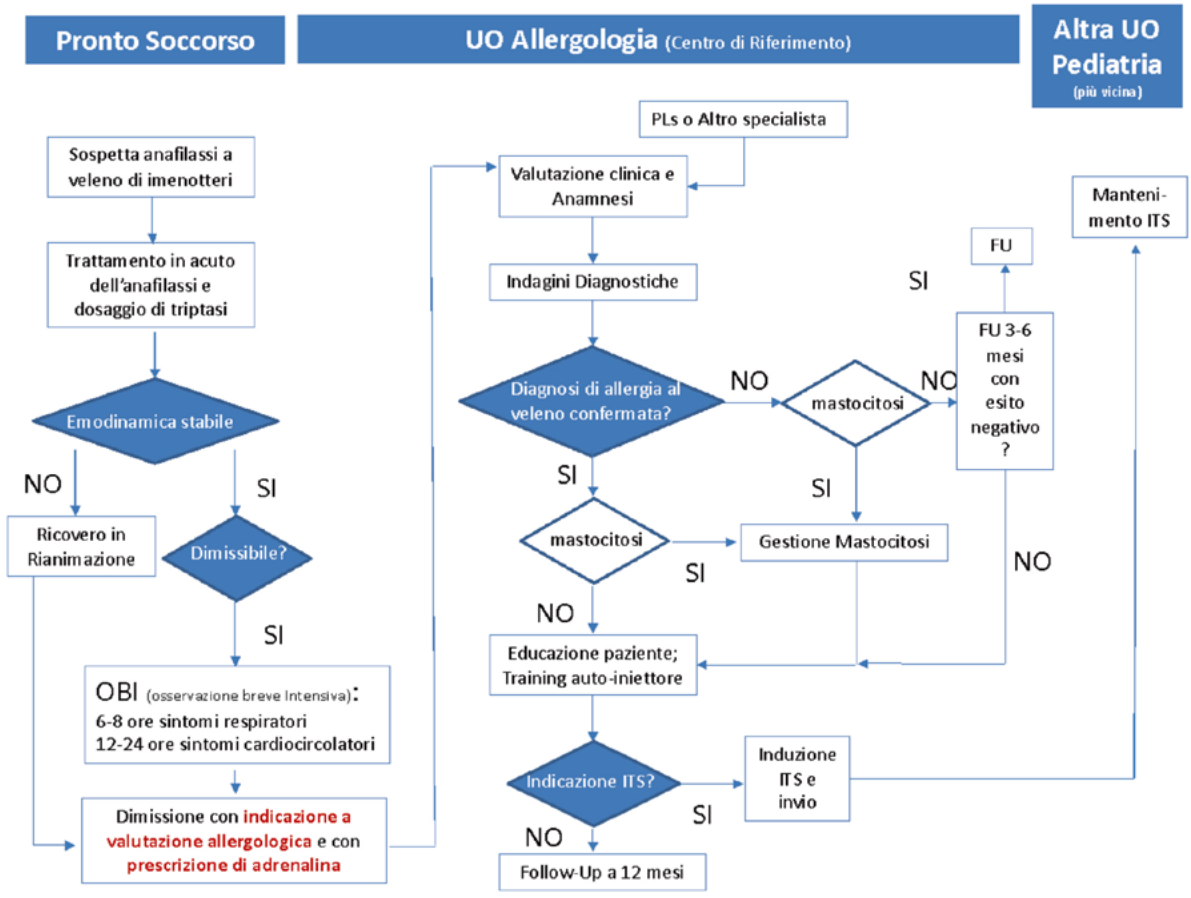


FIGURA 7. Gestione ospedaliera e territoriale del bambino che ha presentato una reazione anafilattica da puntura di imenottero (da Bilò et al., 2020 [60], mod.).

VIT: diminuzione delle IgE specifiche e aumento delle IgG1/IgG4, riduzione dell'attivazione dei mastociti e dei basofili, induzione specifica delle cellule T regolatorie e riduzione dell'IL-4/IL-5 [64-67].

Indicazioni per avvio della VIT

Le indicazioni all'effettuazione di questo tipo di terapia sono rappresentate nella Tabella XII.

Le reazioni sistemiche estese oltre l'ambito esclusivamente cutaneo rappresentano la principale indicazione all'effettuazione della VIT in età pediatrica. I pazienti con reazioni sistemiche estese esclusivamente all'ambito cutaneo sembrano non essere soggetti allo sviluppo futuro di reazioni più importanti [63] e sono candidati alla VIT solo in presenza di fattori di rischio.

Le reazioni locali estese non rappresentano di norma un'indicazione all'effettuazione della VIT, anche se quest'ultima può essere presa in considerazione in caso di reazioni locali estese recidivanti e severe [1]. Non è invece un'indicazione alla VIT il riscontro casuale di sensibilizzazione a veleno di imenotteri, per esempio in seguito all'esecuzione di esami allergologici in multiplex (come ISAC test), in pazienti senza storia di reazioni sistemiche [68].

Come riportato nelle linee guida dell'EAACI [68] i bambini di età inferiore ai 5 anni raramente sono soggetti a reazioni sistemiche in seguito alla puntura di imenotteri. Nell'evenienza, tuttavia, può essere concordato l'avvio di una VIT in relazione alla clinica e ai fattori di rischio di future reazioni sistemiche. Le misure di sicurezza da ottemperare in caso di VIT e la valutazione pre-effettuazione di una seduta di VIT sono descritte nell'Addendum 1 e 2.

Successo e sicurezza della VIT

In generale, anche se non esistono in letteratura trial controllati in cieco in età pediatrica, la VIT rappresenta un trattamento efficace in grado di ridurre il rischio di una nuova reazione sistemica rispetto ai pazienti non trattati [68,69]. La sua efficacia varia dal 77-84% in caso di allergia alle api e dal 91-96% in caso di allergia alle vespe [70-74]. Il tasso di successo di questa terapia si è dimostrato maggiore nei pazienti pediatrici rispetto agli adulti, con una parallela persistenza maggiore di tale efficacia

TABELLA XII. Indicazioni alla VIT (da Bilò et al., 2019 [1], mod.).

Tipo di reazione
Reazione sistemica che coinvolge altri apparati oltre a quello cutaneo con sensibilizzazione documentata attraverso test allergologici (test cutanei e/o IgE specifiche sieriche) positivi
Reazione cutanea sistemica in presenza di fattori di rischio* con sensibilizzazione documentata attraverso test allergologici positivi (test cutanei e/o IgE specifiche sieriche)
Reazione sistemica in pazienti con patologie clonali mastocitarie con sensibilizzazione documentata attraverso test allergologici positivi (test cutanei e/o IgE specifiche sieriche)

* rischio di esposizione (aumentato rischio di ripuntura come nel caso dei figli di apicoltori), lontananza da un punto di primo soccorso, compromissione della qualità della vita (come nel caso di ansia eccessiva nei genitori o nel bambino)

dopo la sua sospensione. Un lavoro basato su un'indagine retrospettiva [75] ha infatti registrato, in un follow-up di 20 anni, una ricorrenza di reazione ad una nuova puntura in solo il 5% dei bambini rispetto al 16% degli adulti. Anche in un più recente studio esclusivamente pediatrico [76] è stato osservato un basso tasso di severità alla nuova puntura, con una prevalenza di nuove punture maggiore per i bambini di età < 6 anni rispetto all'età scolare (p = 0,001) e di reazioni sistemiche negli adolescenti rispetto all'età scolare e prescolare (p < 0,05).
Allo stesso tempo la VIT si è dimostrata sicura, considerato che la maggior parte di reazioni avverse di carattere locale si manifesta nel sito di iniezione. Gli ultimi studi pediatrici pubblicati riportano inoltre un basso tasso di reazioni locali estese e un tasso contenuto (4-6% dei trattati) di reazioni sistemiche, queste ultime più frequenti nella fase di *build-up*, con veleno d'ape [77-79]. Le reazioni locali estese non vengono talvolta nemmeno riportate e gli studi si limitano ad analizzare principalmente quelle sistemiche. Nel recente studio con protocollo convenzionale di Gür Çetinkaya et al. [77] il tasso di reazione locali estese è limitato al 4,7% dei pazienti trattati, mentre quelle sistemiche sono il 6,5%. Lo studio di Konstantinou et al. [80] con l'utilizzo di un protocollo *clustered* modificato sembra essere quello con minore tasso di reazioni: 52 su 54 bambini hanno completato il ciclo senza presentare alcuna reazione avversa. Per gli studi *ultra-rush*, invece, le reazioni locali estese sembrano essere più frequenti, come riportato nello studio di Steiss et al. [78], dove il 25,6% dei bambini ha presentato una reazione locale estesa (eritema massimo 20 cm) e il 16,2% ha presentato anche edema (massimo 15 cm) ma nessuna reazione sistemica. Nello studio di Nitter-Marszalska et al. [79] il tasso di reazioni sistemiche nel gruppo pediatrico è del 3,7% rispetto al 7,7% del gruppo adulto.
Solo in caso di reazioni sistemiche viene richiesta una deviazione dal protocollo di somministrazione della VIT nella fase di *build-up*, con un decremento della dose di due *step* terapeutici per poi riprendere il normale schema di somministrazione da una dose precedentemente tollerata, prendendo in considerazione anche una premedicazione con antistaminico anti-H1 [68]. In generale la letteratura sull'argomento riporta come alcuni fattori di rischio, come l'utilizzo di protocolli *rush* e *ultra-rush*, patologie mastocitarie clonali siano stati rilevati come fattori di rischio per reazioni sistemiche durante l'immunoterapia specifica [1]. In ogni caso, anche se ad oggi non sono stati registrati casi fatali in letteratura, le reazioni sistemiche durante la VIT possono essere imprevedibili e la somministrazione di questa terapia deve essere effettuata da personale con expertise specifica all'interno di centri specializzati con infrastrutture pronte a far fronte a qualsiasi tipo di evenienza [36]. Per tale motivo è consigliabile, prima di ogni seduta, indagare con il paziente gli effetti dell'ultima dose somministrata ed eventuali alterazioni dello stato di salute e attuare tutte le misure di sicurezza necessarie (Addendum 1-2).

Durata della VIT

Teoricamente la VIT può essere sospesa a seguito della negativizzazione delle prove cutanee e delle IgE specifiche. Tuttavia, nella pratica clinica questo avviene di rado e solo una piccola parte di pazienti raggiunge la negativizzazione dei test [81]. La durata consigliata della VIT in età pediatrica sembra essere sovrapponibile a quanto suggerito per l'adulto (3-5 anni). Nelle ultime raccomandazioni italiane [1] se ne consiglia la prosecuzione almeno 5 anni, alla luce di quanto emerso in un recente studio [82]. In questo lavoro, condotto su 40 bambini trattati con ITS per una media di 3 anni, è stata osservata una percentuale di nuova anafilassi del 50% dopo una media di follow-up di 13 anni. Inoltre, è stata riscontrata anche una mancata programmazione del follow-up nel 95% dei pazienti, sottolineando quindi l'importanza di proseguire il monitoraggio clinico e allergologico anche dopo la conclusione della VIT.
In alcuni casi particolari potrebbe essere valutata la possibilità di prosecuzione della VIT oltre i 5 anni, ad esempio, nel caso in cui siano presenti specifici fattori di rischio di nuova reazione dopo l'interruzione della terapia (Tab. XIII).
Nei pazienti affetti da patologie clonali mastocitarie si può arrivare anche a consigliare l'effettuazione della VIT per tutta la vita [1]. Non vi sono, ad oggi, dati sulla protezione a lungo termine della VIT oltre i 15 anni.

Protocolli di somministrazione e monitoraggio clinico

Durante il follow-up dei pazienti in immunoterapia specifica è auspicabile effettuare un monitoraggio della sensibilizzazione attraverso l'effettuazione di test allergologici (test cutanei e IgE specifiche sieriche) a 3 e 5 anni dell'inizio della terapia e in ogni caso di nuova puntura. Al termine della VIT è invece auspicabile effettuare una visita di controllo in ogni caso di nuova puntura e ad ogni appuntamento per la prescrizione di adrenalina insieme alla seduta di educazione terapeutica [1]. Dopo

TABELLA XIII. Fattori di rischio di una nuova reazione dopo interruzione di VIT (da Bilò et al., 2019 [1], mod.).

Fattore di rischio
Ipersensibilità al veleno d'ape (minore protezione rispetto veleno di Vespidi)
Reazione sistemica grave precedente all'inizio dell'immunoterapia specifica
Reazioni sistemiche scatenate dalla somministrazione dell'immunoterapia specifica
Reazioni sistemiche scatenate da puntura in corso di immunoterapia specifica
Test allergologici (test cutanei e/o IgE specifiche sieriche) con persistenza di elevato grado di sensibilizzazione al quinto anno di immunoterapia specifica
Patologie clonali mastocitarie

la somministrazione di ogni singola dose, da eseguire con le opportune misure di sicurezza (vedi Addendum 1-2) per escludere l'insorgenza di potenziali reazioni avverse, seppur rare, il paziente deve essere osservato per almeno un'ora [36].
La VIT consiste nella somministrazione a dosi crescenti, con dose di partenza tra 0,001 mcg e 0,1 mcg, del veleno scelto fino alla dose massima di 100 mcg, consigliata per la VIT di tutti gli imenotteri. La dose di mantenimento va poi effettuata ogni 4 settimane nel primo anno, aumentando gradualmente l'intervallo fino a 6-8 settimane negli anni successivi. Una dose di mantenimento superiore (200 mcg) può essere indicata nei soggetti che presentano reazioni sistemiche da nuova puntura in corso di ITS e in presenza di fattori di rischio di punture multiple come nel caso dei figli degli apicoltori [68]. In alcuni studi pediatrici più recenti sembra efficace anche una dose di mantenimento inferiore (50 mcg) [80,83].
Vi sono a disposizione diversi tipi di protocolli per VIT (Addendum 3) la cui scelta è legata, sia a fattori organizzativi, sia a fattori clinici (tipo allergene utilizzato e severità delle reazioni precedenti). I protocolli di somministrazione si differenziano in: tradizionali (raggiungimento della dose di mantenimento in mesi), *cluster* (raggiungimento della dose di mantenimento in settimane), *rush* e *ultra-rush* (raggiungimento della dose di mantenimento in giorni).
Negli ultimi dieci anni, nonostante l'aumento dell'incidenza di malattie allergiche, l'allergia agli imenotteri non ha evidenziato importanti modifiche gestionali sulla scelta del tipo di protocollo da utilizzare che rimane tuttavia legata alle realtà organizzative sanitarie dei singoli paesi. Nessuna linea guida recente riporta come preferibile una tipologia di protocollo rispetto ad un altro evidenziando come generalmente la scelta dipenda in parte dalla modalità organizzativa del Sistema Sanitario locale (dislocazione dei centri, rimborsi assicurativi, organizzazione del personale) [36,68,84].
Una *survey* condotta negli Stati Uniti ha ad esempio evidenziato come la maggior parte degli allergologi preferisca utilizzare schemi tradizionali (64%), rispetto ai regimi *rush* (5%) [85]. In un recente editoriale [86] è stato sottolineato come la VIT con regime *rush* non sia molto utilizzata negli Stati Uniti nonostante la sua sicurezza ed efficacia risulti comprovata come recentemente dimostrato in un recente studio [87] effettuato su una popolazione pediatrica con allergia alle api. La diversa scelta di protocolli sembra dipendere anche dal differente sistema organizzativo sanitario di riferimento. Il citato editoriale riporta come in paesi la cui Sanità sia centralizzata, optare per un regime *rush* possa consentire di concentrare le visite del paziente in pochi giorni. Le stesse linee guida della *British Society Allergy and Clinical Immunology* riportano come nel Regno Unito la maggioranza dei centri segua dei protocolli *clustered* per l'impossibilità di effettuare in regime di ricovero protocolli *rush* o *ultra-rush* [36]. Risulta peraltro importante sottolineare come rimanga ancora difficile comparare tra loro gli studi pubblicati sui regimi *rush* e *ultra-rush*. Analizzando infatti i diversi studi pubblicati emerge come alcuni protocolli *ultra-rush* non presentino alcuna differenza rispetto ad altri etichettati come *rush*.
In conclusione, il trattamento di elezione nei soggetti con ipersensibilità al veleno di imenotteri che sono andati incontro a reazioni sistemiche è basato sull'immunoterapia specifica. Il tasso di successo di questa terapia si è dimostrato maggiore nei pazienti pediatrici rispetto a quelli adulti, con una parallela persistenza maggiore di tale efficacia dopo la sua sospensione. A tutt'oggi rimane ancora difficile consigliare un protocollo di VIT rispetto ad un altro. Nei diversi paesi spesso la scelta del tipo di protocollo dipende più dall'organizzazione del Sistema Sanitario che dalla scelta personale del medico o del paziente. È tuttavia importante sottolineare come tutti i protocolli siano sicuri ed efficaci in età pediatrica, con basse percentuali di reazioni sistemiche ed alta probabilità di successo terapeutico. La durata consigliata del VIT in età pediatrica sembra essere sovrapponibile a quanto suggerito per l'adulto (3-5 anni).

BOX 5

Il trattamento di elezione nei soggetti con ipersensibilità al veleno di imenotteri che hanno manifestato reazioni sistemiche è basato sull'immunoterapia specifica con il veleno dell'insetto pungitore (VIT) individuato dopo un adeguato *work-up* allergologico.
Le indicazioni all'effettuazione di questo tipo di terapia sono soprattutto verso i soggetti con reazione sistemica che coinvolge altri apparati oltre a quello cutaneo.
La VIT va effettuata per via sottocutanea in ambiente idoneo e si è dimostrata sicura ed efficace con vari protocolli di somministrazione, sia accelerati che convenzionali.
La durata consigliata della VIT in età pediatrica sembra essere sovrapponibile a quanto suggerito per l'adulto (3-5 anni). Indispensabile un follow-up anche dopo interruzione.

La prevenzione

(Carla Mastrorilli, Riccardo Castagnoli)

La prevenzione dell'anafilassi da veleno di imenotteri in pazienti che hanno già sviluppato un pregresso episodio è importante e deve essere supportata con interventi di protezione ambientale e terapia precoce. Mediante l'impiego di azioni preventive ed il pronto rinvio ad un allergologo per la corretta

diagnosi e adeguato follow-up è possibile ridurre considerevolmente il rischio di ricevere una nuova puntura da imenotteri [55]. È inoltre importante nei soggetti suscettibili trattare adeguatamente l'eventuale nuova puntura attraverso una corretta gestione sia delle reazioni locali estese o della semplice orticaria con antistaminici e cortisonici, sia dell'emergenza allergologica con adrenalina [88] (Tab. XIV).
Dovrebbero essere fornite ed illustrate ai pazienti allergici al veleno di imenotteri dettagliate informazioni scritte che descrivano come evitare eventuali punture future. Deve essere fornito un kit medico d'emergenza, che includa antistaminici, cortisonici per uso locale e per os, ma soprattutto autoiniettori di adrenalina, il cui uso va dimostrato e praticato in modo chiaro e ripetuto fino alla perfezione sotto supervisione di un medico o di un'infermiera qualificata [89]. I pazienti allergici devono essere informati sulla possibilità, quando indicata, di essere sottoposti a VIT, unico trattamento capace di modificare la storia naturale della patologia e migliorare la loro qualità di vita.
Informare il paziente su come evitare punture future è una misura preventiva a basso costo che dovrebbe essere implementata. In base alle conoscenze delle condizioni di vita e habitat degli imenotteri, sono state formulate una serie di raccomandazioni che possono potenzialmente minimizzare il rischio di nuova puntura (Tab. XV) [55].
I pazienti devono essere a conoscenza che gli imenotteri pungono solo in autodifesa e che, pertanto, tutte le attività che vengono percepite dall'animale come una potenziale minaccia potrebbero provocare una puntura. Dovrebbero essere fornite ai soggetti a rischio le informazioni dettagliate sui luoghi in cui gli imenotteri costruiscono il loro nido (rami, cavità di tronchi, sottotetti, camini, serre, ecc.), così come alimenti che li attraggono (soprattutto frutta, marmellata, miele, bevande dolci, ecc.).
Attenzione particolare va riservata all'età pediatrica dovendo essere informati delle misure generali di comportamento, i pazienti stessi, gli insegnanti di scuola ed i tutor di eventuali attività ludiche. In particolare, occorre escludere lo svolgimento di attività ricreative all'aria aperta da soli.
Infine, va considerato che circa il 40-85% dei pazienti con reazioni fatali da puntura di imenotteri [5] non presenta una storia positiva per pregressa anafilassi. Appare pertanto vitale eseguire una corretta sensibilizzazione sull'argomento (con opportuni strumenti di divulgazione, es. *social media*, associazioni di malati e migliorare le conoscenze su storia naturale e fattori di rischio, specialmente nei pazienti asintomatici sensibilizzati.

TABELLA XIV. Azioni da intraprendere in caso di puntura da imenotteri nei pazienti a rischio per anafilassi.

Essere muniti di piastrina o modulo con note di riconoscimento che segnalino la condizione di allergico
Cercare di allontanarsi il più velocemente possibile, ma con la dovuta cautela, dal luogo dell'incidente
In caso di puntura di ape rimuovere immediatamente il pungiglione, preferibilmente con una scheda magnetica o simili
Controllare immediatamente l'orario, utile per valutare il tempo di comparsa della sintomatologia
Se si è soli, cercare di raggiungere al più presto un luogo abitato o un posto di pronto soccorso, alle prime manifestazioni cliniche segnalare al servizio di pronto intervento sanitario la propria condizione e posizione. Se si è in compagnia, informare immediatamente chi c'è vicino e insieme avviare le procedure precedenti
In caso di comparsa dei sintomi eseguire i farmaci di emergenza necessari, come da piano terapeutico personalizzato

TABELLA XV. Esempi di attività a rischio per le punture di imenotteri e comportamenti da adottare.

Esempi di attività	Azioni preventive
Mangiare e bere all'aperto	Tenere sempre il cibo coperto e le bevande chiuse fino al momento del consumo; Evitare di cucinare all'aperto; Conservare i rifiuti ben chiusi, pulire i bordi delle pattumiere e spruzzarli con insetticida.
Camminare a piedi nudi (soprattutto su prati e spiagge)	Indossare scarpe preferibilmente chiuse; Evitare movimenti bruschi se avvicinati da un'ape o da una vespa.
Praticare giardinaggio (in particolare tagliare siepi o fiori)	Indossare i guanti e prestare attenzione all'uso di falciatrici elettriche che potrebbero inavvertitamente disturbare o rompere nidi nascosti.
Raccogliere frutta Sostare vicino agli alveari quando si raccoglie il miele	Stare lontano da siepi, frutteti e vigne; Premunirsi di un insetticida da tenere in auto; Gli apicoltori devono impiegare misure di protezione (es. tute, maschere, calzari).
Praticare sport all'aperto	Evitare abiti di colori vivaci o neri, colonie, lozioni per capelli e cosmetici profumati poiché attraggono gli insetti; Non indossare pantaloni corti, abiti scollati, camicie sbottonate, ed indumenti che possono intrappolare gli insetti; Cercare di non eseguire attività ricreative o lavorative svolte all'aria aperta da soli.
Rimuovere nidi di vespidi (dal soffitto o da finestre)	Munire di zanzariere le finestre delle abitazioni; Affidare a personale specializzato la bonifica di eventuali alveari o nidi presenti in casa o nelle vicinanze.

BOX 6

La prevenzione dell'anafilassi da veleno di imenotteri in pazienti che hanno già sviluppato sintomi allergici deve essere supportata con interventi di protezione ambientale e terapia precoce.
Vanno evitati i luoghi dove è più possibile incontrare gli insetti e i comportamenti a rischio.
I pazienti e i loro genitori devono essere informati su come meglio rimuovere il pungiglione in caso di puntura di ape e avere un piano terapeutico scritto per le reazioni sia locali che sistemiche.

Addendum

(Mattia Giovannini, Elio Novembre)

Addendum 1. Valutazione pre-effettuazione di una seduta di VIT

(da Krishna et al., 2011 [36], mod.)

- Hai avuto una reazione locale estesa in relazione all'ultima iniezione? Sì/No.
- Se sì alla domanda precedente: quanto estesa è stata la reazione e quanto a lungo è durata?
- Hai avuto una reazione di qualche tipo in relazione all'ultima iniezione dopo aver lasciato l'ambulatorio? Sì/No.
- Sei stato punto dalla tua ultima iniezione? Sì/No.
- Se sì alla domanda precedente, quale insetto ti ha punto? Si è verificata una puntura completa, parziale, singola o multipla? Quale è stato il risultato?
- Hai avuto un raffreddore, un'infezione respiratoria o un'altra infezione nell'ultima settimana? Si/No.
- Hai ricevuto la diagnosi di qualche nuova patologia recentemente? Sì/No.
- Ci sono stati problemi di qualche tipo con il controllo dell'asma/allergia dalla tua ultima iniezione? Sì/No.
- Hai cambiato l'assunzione di qualche farmaco dalla tua ultima iniezione? Sì/No.

Addendum 2. Misure di sicurezza da ottemperare durante la esecuzione VIT

(da Krishna et al., 2011 [36], mod.)

a. Misurazione parametri vitali pretrattamento: valutare frequenza cardiaca, pressione arteriosa, frequenza respiratoria, saturazione di ossigeno periferica (e picco di flusso basale negli asmatici).
b. Somministrazione del corretto allergene e dosaggio: il nome e l'identità del paziente devono essere controllati prima della somministrazione dell'iniezione.
c. Il corretto veleno, dosaggio e data di scadenza del prodotto dovrebbero essere controllati prima della somministrazione da due operatori sanitari con esperienza nel campo dell'immunoterapia specifica con veleno di imenotteri.
d. Le iniezioni non dovrebbero essere somministrate se il paziente ha un'infezione intercorrente, particolarmente in quelle interessanti il tratto respiratorio, o altra alterazione significativa dello stato di salute.
e. Sebbene non sia obbligatorio, è buona pratica clinica documentare nella cartella clinica del paziente il numero di lotto del prodotto che è stato somministrato.
f. Le iniezioni dovrebbero essere somministrate per via sottocutanea e dovrebbero essere adottate precauzioni appropriate per assicurare che il veleno non sia somministrato all'interno di un vaso sanguigno.
g. I pazienti dovrebbero essere osservati per un minimo di 60 minuti dopo ogni iniezione. È importante assicurare che il paziente stia bene prima della sua dimissione con ripetizione della rilevazione dei parametri al punto a se necessario.

Addendum 3. Esempi di protocolli terapeutici VIT

(Tabelle a, b, c) (da Krishna et al., 2011 [36], mod.)

TABELLA A. Esempio di protocollo convenzionale.

Settimana numero	Dosaggio sottocutaneo del veleno di ape o vespa (microgrammi)
1	0,01 (potrebbe essere inferiore in base alla sensibilità del paziente)
2	0,1
3	1
4	5
5	10
6	20
7	30
8	40
9	50
10	60
11	80
12	100

TABELLA B. Esempio di protocollo *rush*. Iniezioni ad intervalli di 60 minuti all'interno della stessa giornata

Giorno numero	Dosaggio sottocutaneo del veleno di ape o vespa (microgrammi)
1	0,001-0,01-0,1-0,2-0,4
2	0,8-1,0-2,0-4,0-6,0
3	8,0-10-20-40-60
4	80-100

TABELLA C. Esempio di protocollo *ultra-rush*. Nove iniezioni nell'arco di due giorni; giorno 1: iniezioni ad intervalli di 30-60 minuti; giorno 2: iniezioni ad intervalli di 2-4 ore; giorno 1 e 2 in regime di ricovero; dose di mantenimento di 100 mcg somministrata al giorno 7, 14, 28, 42, 63, 84 ed in seguito mensilmente in regime ambulatoriale

Giorno numero	Dosaggio sottocutaneo del veleno di ape o vespa (microgrammi)
1	0,01-0,1-1,0-10-20-40-80
2	100-100

Bibliografia

1. Bilò MB, Pravettoni V, Bignardi D, et al. Hymenoptera venom allergy: management of children and adults in clinical practice. J Investig Allergol Clin Immunol 2019;29:180-205. https://doi.org/10.18176/jiaci.0310
2. Severino MG, Campi P, Macchia D, et al. European Polistes venom allergy. Allergy 2006;61:860-3. https://doi.org/10.1111/j.1398-9995.2006.01077.x
3. CABI. Invasive species compendium. Vespa velutina. 2013. https://www.cabi.org/isc/datasheet/109164
4. Caplan EL, Ford JL, Young PF, et al. Fire ants represent an important risk for anaphylaxis among residents of an endemic region. J Allergy Clin Immunol 2003;111:1274-7. https://doi.org/10.1067/mai.2003.1453
5. Bilo BM, Rueff F, Mosbech H, et al. Diagnosis of hymenoptera venom allergy. Allergy 2005;60:1339-49. https://doi.org/10.1111/j.1398-9995.2005.00963.x
6. Perez-Riverol A, Lasa AM, Dos Santos-Pinto JRA, et al. Insect venom phospholipases A1 and A2: roles in the envenoming process and allergy. Insect Biochem Mol Biol 2019;105:10-24. https://doi.org/10.1016/j.ibmb.2018.12.011
7. Schumacher M, Tveten M, Egen N. Rate and quantity of delivery of venom from honeybee stings. J Allergy Clin Immunol 1994;93:831-5. https://doi.org/10.1016/0091-6749(94)90373-5
8. Visscher PK, Vetter RS, Camazine S. Removing bee stings. Lancet 1996;348:301-2. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(96)01367-0
9. Hoffman DR, Jacobson RS. Allergens in hymenoptera venom XII: how much protein is in a sting? Ann Allergy 1984;52:276-8. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6711914
10. Bilò MB, Pravettoni V, Bignardi D, et al. Criteri pratici sulla gestione della allergia al veleno di imenotteri: Consensus italiano. 2017. http://www.siaaic.org/wp-content/uploads/2018/01/finale.pdf
11. Pérez Pimiento AJ, Vásquez Bautista AA, Prieto Lastra L, et al. Hypersensitivity to vespula and polistes: can we tell the primary sensitization from the clinical history? Allergol Immunopathol (Madr) 2007;35:225-7. https://doi.org/10.1157/13112986
12. von Moos S, Graf N, Johansen P, et al. Risk assessment of hymenoptera re-sting frequency: implications for decision-making in venom immunotherapy. Int Arch Allergy Immunol 2013;160:86-92. https://doi.org/10.1159/000338942
13. Antonicelli L, Bilò MB, Napoli G, et al. European hornet (Vespa crabro) sting: a new risk factor for life-threatening reaction in hymenoptera allergic patients? Eur Ann Allergy Clin Immunol 2003;35:199-203. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12872677
14. Quercia O, Incorvaia C, Marseglia GL, et al. Prevalence and incidence of reactions to insect stings in children: a reappraisal. Minerva Pediatr 2014;66:257-60.
15. Graif Y, Romanozelekha O, Livne I, et al. Allergic reactions to insect stings: Results from a national survey of 10,000 junior high school children in Israel. J Allergy Clin Immunol 2006;117:1435-9. https://doi.org/10.1016/j.jaci.2006.03.004
16. Novembre E, Cianferoni A, Bernardini R, et al. Epidemiology of insect venom sensitivity in children and its correlation to clinical and atopic features. Clin Exp Allergy 1998;28:834-8. https://doi.org/10.1046/j.1365-2222.1998.00313.x
17. Jennings A, Duggan E, Perry IJ, et al. Epidemiology of allergic reactions to hymenoptera stings in Irish school children. Pediatr Allergy Immunol 2010;21:1166-70. https://doi.org/10.1111/j.1399-3038.2010.01054.x
18. Pouessel G, Tanno LK, Claverie C, et al. Fatal anaphylaxis in children in France: analysis of national data. Pediatr Allergy Immunol 2018;29:101-4. https://doi.org/10.1111/pai.12828
19. Fitzgerald KT, Flood AA. Hymenoptera stings. Clin Tech Small Anim Pract 2006;21:194-204. https://doi.org/10.1053/j.ctsap.2006.10.002
20. Bresolin NL, Carvalho FC, Goes JC, et al. Acute renal failure following massive attack by Africanized bee stings. Pediatr Nephrol 2002;17:625-7. https://doi.org/10.1007/s00467-002-0888-0
21. Simons FER, Ardusso LRF, Bilò MB, et al. World Allergy Organization anaphylaxis guidelines: summary. J Allergy Clin Immunol 2011;127:587-93.e22. https://doi.org/10.1016/j.jaci.2011.01.038
22. Muraro A, Roberts G, Worm M, et al. Anaphylaxis: guidelines from the European Academy of Allergy and Clinical Immunology. Allergy 2014;69:1026-45. https://doi.org/10.1111/all.12437
23. Mueller HL. Diagnosis and treatment of insect sensitivity. J Asthma Res 1966;3:331-3. https://doi.org/10.3109/02770906609106941
24. Ring J, Messmer K. Incidence and severity of anaphylactoid reactions to colloid volume substitutes. Lancet 1977;1:466-9. https://doi.org/10.1016/s0140-6736(77)91953-5
25. Muraro A, Fernandez-Rivas M, Beyer K, et al. The urgent need for a harmonized severity scoring system for acute allergic reactions. Allergy 2018;73:1792-800. https://doi.org/10.1111/all.13408

[26] Bilò MB, Cichocka-Jarosz E, Pumphrey R, et al. Self-medication of anaphylactic reactions due to Hymenoptera stings-an EAACI Task Force Consensus Statement. Allergy 2016;71:931-43. https://doi.org/10.1111/all.12908

[27] Yavuz ST, Sahiner UM, Buyuktiryaki B, et al. Clinical features of children with venom allergy and risk factors for severe systemic reactions. Int Arch Allergy Immunol 2013;160:313-21. https://doi.org/10.1159/000341666

[28] Graif Y, Romano-Zelekha O, Livne I, et al. Increased rate and greater severity of allergic reactions to insect sting among schoolchildren with atopic diseases. Pediatr Allergy Immunol 2009;20:757-62. https://doi.org/10.1111/j.1399-3038.2009.00863.x

[29] Clark S, Long AA, Gaeta TJ, et al. Multicenter study of emergency department visits for insect sting allergies. J Allergy Clin Immunol 2005;116:643-9. https://doi.org/10.1016/j.jaci.2005.06.026

[30] Settipane GA, Chafee FH, Klein DE, et al. Anaphylactic reactions to hymenoptera stings in asthmatic patients. Clin Allergy 1980;10:659-65. https://doi.org/10.1111/j.1365-2222.1980.tb02149.x

[31] Pearn J, Hawgood S. Bee-sting anaphylaxis in childhood. Med J Aust 1979;2:228-30. https://doi.org/10.5694/j.1326-5377.1979.tb127100.x

[32] Stoevesandt J, Sturm GJ, Bonadonna P, et al. Risk factors and indicators of severe systemic insect sting reactions. Allergy 2020;75:535-45. https://doi.org/10.1111/all.13945

[33] Stoevesandt J, Hain J, Kerstan A, et al. Over- and underestimated parameters in severe Hymenoptera venom-induced anaphylaxis: cardiovascular medication and absence of urticaria/angioedema. J Allergy Clin Immunol 2012;130:698-704.e1. https://doi.org/10.1016/j.jaci.2012.03.024

[34] Arzt L, Bokanovic D, Schwarz I, et al. Hymenoptera stings in the head region induce impressive, but not severe sting reactions. Allergy 2016;71:1632-4. https://doi.org/10.1111/all.12967

[35] Ruëff F, Przybilla B, Biló MB, et al. Predictors of severe systemic anaphylactic reactions in patients with Hymenoptera venom allergy: importance of baseline serum tryptase - a study of the European Academy of Allergology and Clinical Immunology Interest Group on Insect Venom Hypersensitivity. J Allergy Clin Immunol 2009;124:1047-54. https://doi.org/10.1016/j.jaci.2009.08.027

[36] Krishna MT, Ewan PW, Diwakar L, et al. Diagnosis and management of hymenoptera venom allergy: British Society for Allergy and Clinical Immunology (BSACI) guidelines. Clin Exp Allergy 2011;41:1201-20. https://doi.org/10.1111/j.1365-2222.2011.03788.x

[37] AIFA. Elenchi dei prodotti allergeni ammessi al procedimento per ciascuna Azienda, autorizzati al commercio ope legis ai sensi del D.M 13 dicembre 1991. 2019. https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1028586/all1_elenchi_prodotti_allergeni_ammessi_11-2019.pdf/d38957e7-ac0c-d3a1-d3a5-f79567a0cd81

[38] Cichocka-Jarosz E, Stobiecki M, Brzyski P, et al. Simplification of intradermal skin testing in Hymenoptera venom allergic children. Ann Allergy Asthma Immunol 2017;118:326-32. https://doi.org/10.1016/j.anai.2016.11.006

[39] Demoly P, Bousquet JRA. In vivo methods for the study of allergy. In: Adkinson NJ, Yunginger J, Busse W, et al., eds. Middleton's Allergy - Principles and Practice. 6th edition. Mosby 2003, pp. 430-443.

[40] Corallino M, Nico A, Kourtis G, et al. Skin testing technique and precision in stinging insect allergy. J Clin Nurs 2007;16:1256-64. https://doi.org/10.1111/j.1365-2702.2007.01842.x

[41] Hoffman DR. Fatal reactions to hymenoptera stings. Allergy Asthma Proc 2003;24:123-7.

[42] Bonadonna P, Perbellini O, Passalacqua G, et al. Clonal mast cell disorders in patients with systemic reactions to Hymenoptera stings and increased serum tryptase levels. J Allergy Clin Immunol 2009;123:680-6. https://doi.org/10.1016/j.jaci.2008.11.018

[43] Matricardi PM, Kleine-Tebbe J, Hoffmann HJ, et al. EAACI Molecular Allergology User's Guide. Pediatr Allergy Immunol 2016;27:1-250. https://doi.org/10.1111/pai.12563

[44] Müller UR, Johansen N, Petersen AB, et al. Hymenoptera venom allergy: analysis of double positivity to honey bee and Vespula venom by estimation of IgE antibodies to species-specific major allergens Api m1 and Ves v5. Allergy 2009;64:543-8. https://doi.org/10.1111/j.1398-9995.2008.01794.x

[45] Sturm GJ, Biló MB, Bonadonna P, et al. Ves v 5 can establish the diagnosis in patients without detectable specific IgE to wasp venom and a possible north-south difference in Api m 1 sensitization in Europe. J Allergy Clin Immunol 2012;130:817. https://doi.org/10.1016/j.jaci.2012.05.047

[46] Savi E, Peveri S, Makri E, et al. Comparing the ability of molecular diagnosis and CAP-inhibition in identifying the really causative venom in patients with positive tests to Vespula and Polistes species. Clin Mol Allergy 2016;14:3. https://doi.org/10.1186/s12948-016-0040-5

[47] Quercia O, Cova V, Martini M, et al. CAP-inhibition, molecular diagnostics, and total IgE in the evaluation of polistes and vespula double sensitization. Int Arch Allergy Immunol 2018;177:365-69. https://doi.org/10.1159/000491939

[48] Bonadonna P, Bonifacio M, Lombardo C, et al. Hymenoptera allergy and mast cell activation syndromes. Curr Allergy Asthma Rep 2016;16:5. https://doi.org/10.1007/s11882-015-0582-5

[49] Yavuz ST, Sackesen C, Sahiner UM, et al. Importance of serum basal tryptase levels in children with insect venom allergy. Allergy 2013;68:386-91. https://doi.org/10.1111/all.12098

[50] Alvarez-Twose I, González-de-Olano D, Sánchez-Muñoz L, et al. Validation of the REMA score for predicting mast cell clonality and systemic mastocytosis in patients with systemic mast cell activation symptoms. Int Arch Allergy Immunol 2012;157:275-80. https://doi.org/10.1159/000329856

[51] Ruëff F, Przybilla B, Müller U, et al. The sting challenge test in Hymenoptera venom allergy. Position paper of the Subcommittee on Insect Venom Allergy of the European Academy of Allergology and Clinical Immunology. Allergy 1996;51:216-25. https://doi.org/10.1111/j.1398-9995.1996.tb04596.x

[52] Schummer C, Wirsing M, Schummer W. The pivotal role of vasopressin in refractory anaphylactic shock. Anesth Analg 2008;107:620-4. https://doi.org/10.1213/ane.0b013e3181770b42

[53] Thomas M, Crawford I. Glucagon infusion in refractory anaphylactic shock in patients on beta-blockers. Emerg Med J 2005;22:272-3. https://doi.org/10.1136/emj.2005.023507

[54] Muraro A, Roberts G, Clark A, et al. The management of anaphylaxis in childhood: position paper of the European academy of allergology and clinical immunology. Allergy 2007;62:857-71. https://doi.org/10.1111/j.1398-9995.2007.01421.x

[55] Bonifazi F, Jutel M, Biló BM, et al.; EAACI Interest Group on Insect Venom Hypersensitivity. Prevention and treatment of hymenoptera venom allergy: guidelines for clinical practice. Allergy 2005;60:1459-70. https://doi.org/10.1111/j.1398-9995.2005.00960.x

[56] Pucci S, D'Alò S, De Pasquale T, et al. Risk of anaphylaxis in patients with large local reactions to hymenoptera stings: a retrospective and prospective study. Clin Mol Allergy 2015;13:21. https://doi.org/10.1186/s12948-015-0030-z

[57] Bilò MB, Martini M, Pravettoni V, et al. Large local reactions to Hymenoptera stings: outcome of re-stings in real life. Allergy 2019;74:1969-76. https://doi.org/10.1111/all.13863

[58] Rodríguez Ferran L, Gómez Tornero N, Cortés Álvarez N, et al. Anaphylaxis at school. Are we prepared? Could we improve? Allergol Immunopathol (Madr) 2020;48:384-9. https://doi.org/10.1016/j.aller.2019.10.006

[59] Pouessel G, Lejeune S, Dupond M-P, et al. Individual healthcare plan for

allergic children at school: Lessons from a 2015-2016 school year survey. Pediatr Allergy Immunol 2017;28:655-60. https://doi.org/10.1111/pai.12795

[60] Bilò MB, Corsi A, Pravettoni V, et al. Development of a model care pathway for the management of Hymenoptera venom allergy: evidence-based key interventions and indicators. Clin Transl Allergy 2020;10:8. https://doi.org/10.1186/s13601-020-00312-3

[61] Dhami S, Nurmatov U, Varga E-M, et al. Allergen immunotherapy for insect venom allergy: protocol for a systematic review. Clin Transl Allergy 2015;6:6. https://doi.org/10.1186/s13601-016-0095-x

[62] Sahiner UM, Durham SR. Hymenoptera venom allergy: how does venom immunotherapy prevent anaphylaxis from bee and wasp stings? Front Immunol 2019;10;959. https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.01959

[63] Valentine MD, Schuberth KC, Kagey-Sobotka A, et al. The value of immunotherapy with venom in children with allergy to insect stings. N Engl J Med 1990;323:1601-3. https://doi.org/10.1056/NEJM199012063232305

[64] Aslam A, Chan H, Warrell DA, et al. Tracking antigen-specific T-cells during clinical tolerance induction in humans. PLoS One 2010;5:e11028. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0011028

[65] Ajduk J, Turkalj M, Gagro A. Regulatory T cells in children undergoing rush venom immunotherapy. Allergy Asthma Proc 2012;33:525-30. https://doi.org/10.2500/aap.2012.33.3608

[66] Novak N, Mete N, Bussmann C, et al. Early suppression of basophil activation during allergen-specific immunotherapy by histamine receptor 2. J Allergy Clin Immunol 2012;130:1153-8.e2. https://doi.org/10.1016/j.jaci.2012.04.039

[67] Cavkaytar O, Akdis CA, Akdis M. Modulation of immune responses by immunotherapy in allergic diseases. Curr Opin Pharmacol 2014;17:30-7. https://doi.org/10.1016/j.coph.2014.07.003

[68] Sturm GJ, Varga E-M, Roberts G, et al. EAACI guidelines on allergen immunotherapy: Hymenoptera venom allergy. Allergy 2018;73:744-64. https://doi.org/10.1111/all.13262

[69] Dhami S, Zaman H, Varga E-M, et al. Allergen immunotherapy for insect venom allergy: a systematic review and meta-analysis. Allergy 2017;72:342-65. https://doi.org/10.1111/all.13077

[70] Ruëff F, Przybilla B, Biló MB, et al. Clinical effectiveness of hymenoptera venom immunotherapy: a prospective observational multicenter study of the European Academy of Allergology and Clinical Immunology Interest Group on Insect Venom Hypersensitivity. Brooks EG, ed. PLoS One 2013;8:e63233. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0063233

[71] Macchia D, Cortellini G, Mauro M, et al. Vespa crabro immunotherapy versus Vespula-venom immunotherapy in Vespa crabro allergy: a comparison study in field re-stings. World Allergy Organ J 2018;11:3. https://doi.org/10.1186/s40413-018-0183-6

[72] Hunt KJ, Valentine MD, Sobotka AK, et al. A controlled trial of immunotherapy in insect hypersensitivity. N Engl J Med 1978;299:157-61. https://doi.org/10.1056/NEJM197807272990401

[73] Müller U, Helbling A, Berchtold E. Immunotherapy with honeybee venom and yellow jacket venom is different regarding efficacy and safety. J Allergy Clin Immunol 1992;89:529-35. https://doi.org/10.1016/0091-6749(92)90319-W

[74] Ruëff F, Vos B, Oude Elberink J, et al. Predictors of clinical effectiveness of Hymenoptera venom immunotherapy. Clin Exp Allergy 2014;44:736-46. https://doi.org/10.1111/cea.12275

[75] Golden DBK, Kagey-Sobotka A, Norman PS, et al. Outcomes of allergy to insect stings in children, with and without venom immunotherapy. N Engl J Med 2004;351:668-74. https://doi.org/10.1056/NEJMoa022952

[76] Stritzke AI, Eng PA. Age-dependent sting recurrence and outcome in immunotherapy-treated children with anaphylaxis to Hymenoptera venom. Clin Exp Allergy 2013;43:950-5. https://doi.org/10.1111/cea.12144

[77] Gür Çetinkaya P, Esenboğa S, Uysal Soyer Ö, et al. Subcutaneous venom immunotherapy in children: efficacy and safety. Ann Allergy Asthma Immunol 2018;120:424-8. https://doi.org/10.1016/j.anai.2018.01.015

[78] Steiss JO, Jödicke B, Lindemann H. A modified ultrarush insect venom immunotherapy protocol for children. Allergy Asthma Proc 2006;27:148-50.

[79] Nittner-Marszalska M, Cichocka-Jarosz E, Małaczyńska T, et al. Safety of ultrarush venom immunotherapy: comparison between children and adults. J Investig Allergol Clin Immunol 2016;26:40-7. https://doi.org/10.18176/jiaci.0006

[80] Konstantinou GN, Manoussakis E, Douladiris N, et al. A 5-year venom immunotherapy protocol with 50 μg maintenance dose: safety and efficacy in school children. Pediatr Allergy Immunol 2011;22:393-7. https://doi.org/10.1111/j.1399-3038.2010.01137.x

[81] Müller UR, Ring J. When can immunotherapy for insect sting allergy be stopped? J Allergy Clin Immunol Pract 2015;3:324-8. https://doi.org/10.1016/j.jaip.2014.11.018

[82] Fiedler C, Miehe U, Treudler R, et al. Long-term follow-up of children after venom immunotherapy: low adherence to anaphylaxis guidelines. Int Arch Allergy Immunol 2017;172:167-72. https://doi.org/10.1159/000458707

[83] Houliston L, Nolan R, Noble V, et al. Honeybee venom immunotherapy in children using a 50-μg maintenance dose. J Allergy Clin Immunol 2011;127:98-9. https://doi.org/10.1016/j.jaci.2010.07.031

[84] Golden DBK, Moffitt J, Nicklas RA, et al. Stinging insect hypersensitivity: a practice parameter update 2011. J Allergy Clin Immunol 2011;127:852-4.e23. https://doi.org/10.1016/j.jaci.2011.01.025

[85] Golden DBK, Demain J, Freeman T, et al. Stinging insect hypersensitivity. Ann Allergy Asthma Immunol 2017;118:28-54. https://doi.org/10.1016/j.anai.2016.10.031

[86] Golden DBK. Rush venom immunotherapy: ready for prime time? J Allergy Clin Immunol Pract 2017;5:804-5 https://doi.org/10.1016/j.jaip.2016.12.031

[87] Confino-Cohen R, Rosman Y, Goldberg A. Rush venom immunotherapy in children. J Allergy Clin Immunol Pract 2017;5:799-803. https://doi.org/10.1016/j.jaip.2016.10.011

[88] Clark S, Camargo CA. Emergency treatment and prevention of insect-sting anaphylaxis. Curr Opin Allergy Clin Immunol 2006;6:279-83. https://doi.org/10.1097/01.all.0000235902.02924.e9

[89] El Turki A, Smith H, Llewellyn C, et al. A systematic review of patients', parents' and healthcare professionals' adrenaline auto-injector administration techniques. Emerg Med J 2017;34:403-416. https://doi.org/10.1136/emermed-2016-205742

SIAIP

Rivista di IMMUNOLOGIA e ALLERGOLOGIA PEDIATRICA numero 04 | 2020 | 15-21

Focus on

Gestione integrata della tosse acuta in età pediatrica

Sara Manti[1], Ilaria Brambilla[2], Fabio Cardinale[3], Carlo Caffarelli[4], Mauro Calvani[5], Michele Miraglia Del Giudice[6], Claudio Cravidi[7], Amelia Licari[8], Alberto Martelli[9], Elena Chiappini[10], Marzia Duse[11], Domenico Minasi[12], Giampaolo Ricci[13], Giorgio Ciprandi[14], Gian Luigi Marseglia[15]

[1] Pediatric Respiratory Unit, Department of Clinical and Experimental Medicine, University of Catania, Italy; [2] Pediatric Clinic, Pediatrics Department, Policlinico San Matteo, University of Pavia, Italy; [3] Pediatric Unit, Azienda Ospedaliero-Universitaria "Policlinico - Giovanni XXIII, Bari, Italy; [4] Pediatric Clinic, Mother-Child Department, University of Parma, Italy; [5] Operative Unit of Pediatrics, S. Camillo-Forlanini Hospital, Rome, Italy; [6] Department of Woman and Child and General and Specialized Surgery, University of Campania Luigi Vanvitelli, Naples, Italy; [7] Pediatria di Famiglia ASST, Pavia, Italy; [8] Department of Pediatrics, University of Pavia, Fondazione IRCCS San Matteo, Pavia, Italy; [9] Pediatric Unit, Hospital "G. Salvini", Garbagnate Milanese, Italy; [10] Malattie Infettive, AOU Meyer, Dipartimento di Scienze della Salute, Università degli Studi di Firenze, Italy; [11] Department of Pediatrics, University "La Sapienza", Rome, Italy; [12] Pediatric Unit, Grande Ospedale Metropolitano, Reggio Calabria, Italy; [13] Pediatric Unit, Department of Medical and Surgical Sciences, University of Bologna, Italy; [14] Allergy Clinic, Casa di Cura Villa Montallegro, Genoa, Italy; [15] Pediatric Clinic, Pediatrics Department, Policlinico San Matteo, University of Pavia, Italy

ABSTRACT

La tosse acuta è di solito conseguente alle infezioni del tratto respiratorio superiore e si risolve spontaneamente entro alcune settimane. Tuttavia, la tosse acuta può essere molto disturbante, può influenzare negativamente ed in modo significativo la qualità della vita dei bambini e della loro famiglia. Per questo, può indurre spesso i genitori a chiedere un rimedio al medico o ad acquistarlo autonomamente.

Diversi algoritmi per la gestione della tosse acuta sono stati adottati e validati nella pratica clinica. In questa sede viene proposto un algoritmo molto pragmatico. Da un punto di vista terapeutico, a partire dai 6 mesi di età, si consiglia di utilizzare farmaci antitussivi ad azione periferica, come la levodropropizina, sostanze naturali complesse, come il miele, eventualmente in combinazioni bilanciate con altre sostanze naturali (come i polisaccaridi, le resine, le saponine) di dimostrata efficacia e soprattutto sicurezza.

PAROLE CHIAVE: *tosse acuta, infezioni virale, antitussivi, miele, polisaccaridi*

CORRISPONDENZA

Giorgio Ciprandi
gio.cip@libero.it

Come citare questo articolo: Manti S, Brambilla I, Cardinale F, et al. Gestione integrata della tosse acuta in età pediatrica. Rivista di Immunologia e Allergologia Pediatrica 2020;34(04):15-21.

© Copyright by Società Italiana di Allergologia e Immunologia Pediatrica

OPEN ACCESS

L'articolo è OPEN ACCESS e divulgato sulla base della licenza CC-BY-NC-ND (Creative Commons Attribuzione – Non commerciale – Non opere derivate 4.0 Internazionale). L'articolo può essere usato indicando la menzione di paternità adeguata e la licenza; solo a scopi non commerciali; solo in originale. Per ulteriori informazioni: https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/deed.it

INTRODUZIONE

La tosse è un riflesso neuromuscolare, che costituisce un meccanismo di protezione delle vie aeree da potenziali fattori ostruttivi, consente l'espulsione di agenti irritativi chimici e meccanici e garantisce un'adeguata clearance mucociliare. Da un punto di vista motorio, è un fenomeno estremamente complesso, caratterizzato dalla successione ben scandita e coordinata di tre specifici fasi: inspiratoria, compressiva ed espiratoria [1]. Nella fase inspiratoria, l'apertura della glottide favorisce un rapido ingresso d'aria, che può partendo da pochi mL arrivare a valori pari a circa il 50% della capacità vitale. Nella fase compressiva, la pronta chiusura della glottide e la contrazione dei muscoli intercostali interni ed addominali determinano un rapido incremento della pressione intrapolmonare ($\geq$ 200 cmH_2O). Nella fase espiratoria, una brusca riapertura delle corde vocali e dell'epiglottide permette la fuoriuscita espulsiva dell'aria [1].

Da un punto di vista neurogeno, lo stimolo irritativo, endogeno e/o esogeno, viene rilevato dai recettori vagali deputati al riconoscimento ed all'integrazione del segnale. Esistono diversi tipi di recettore a rapido adattamento (RARs) ed innervati da fibre mieliniche (Aδ) e terminazioni sensoriali delle fibre C (amieliniche) bronchiali, prevalentemente localizzati a livello della laringe, dell'albero tracheobronchiale, della membrana timpanica, del canale uditivo, e del tratto digerente superiore. Da tali aree si genera uno stimolo che, attraverso una via afferente vagale, viene condotto ed analizzato a livello del centro della tosse, localizzato in sede bulbo-pontina. Il segnale che ne deriva è veicolato lungo una via efferente somatica [1]. Più di recente si è osservato che l'induzione del riflesso motorio della tosse non è controllata da un input neurale solitario. Dati provenienti da studi sugli animali e sull'uomo hanno dimostrato chiaramente che esistono almeno due percorsi sensoriali vagali periferici che possono evocare direttamente la tosse quando attivati in modo appropriato, mentre altri percorsi sensoriali vagali e non vagali possono modificare (sia migliorare che sopprimere) la tosse evocata da stimoli neuronali. Inoltre, più circuiti discendenti dal cervello superiore possono indurre, facilitare o sopprimere la tosse. Questa complessità nei processi neurali che regolano la tosse e le relative sensazioni respiratorie sono sottovalutate, e al momento non è chiaro quali aspetti di questi meccanismi neurali vengano alterati nei pazienti in cui la tosse è eccessiva, non produttiva e patologica [2].

Studi recenti permettono anche di vedere la tosse come un fenomeno complesso che si manifesta in un contesto definibile come uno spettro (immagine 1) [3]: ad un estremo sta la tosse da riflesso completamente involontario che segue la via classica descritta sopra, ed è la risposta "salvavita" che si attiva, per esempio, ogniqualvolta un corpo estraneo (solido o liquido) riesce a penetrare nelle vie aeree, all'altro estremo sta la tosse completamente sotto controllo volontario da parte della corteccia cerebrale, la cui estrinsecazione più nota è la tosse psicogena. Nell'ampia area centrale tra i due estremi rientra la tosse che solo sino a un certo punto può essere controllata a livello corticale, che per la maggior parte sarebbe quella indotta dalle malattie come infiammazioni o irritazioni delle alte vie aeree; probabilmente la più tipica in corso di infezioni acute delle alte vie aeree. Nel caso della tosse acuta da infezione delle alte vie respiratorie giocherebbe un ruolo più importante la sollecitazione continua a livello corticale da parte di sensazioni sgradevoli generate nel faringe. In questo senso alcuni meccanismi potrebbero contribuire a provocare la tosse:

1. la stimolazione meccanica ripetitiva della parete dell'orofaringe posteriore laterale ad opera di filamenti di muco vischiosi (*post nasal drip*);
2. l'irritazione faringea secondaria alla disidratazione e al raffreddamento della mucosa a causa della respirazione orale e alla presenza di mediatori dell'infiammazione [4].

Questo tipo di tosse include una componente motivazionale, dovuto al "bisogno di tossire" percepito a livello corticale (*urge to cough*) che rileva l'impulso di tossire) e può essere importante per mantenere un'adeguata protezione delle vie aeree [5].

La persistenza della tosse acuta in una parte della popolazione affetta da infezioni delle alte vie respiratorie potrebbe essere dovuta alla riduzione dello stimolo necessario per provocare la tosse da parte di agenti irritanti come virus, batteri o altre sostanze inalate o sfavorevoli condizioni ambientali, come aria fredda o secca e/o inquinata. In queste condizioni, il bisogno di tossire può essere attivato e mantenuto anche da stimoli che in condizioni normali sarebbero innocui [6]. È stato dimostrato che le infezioni delle vie respiratorie superiori aumentano la sensazione di bisogno di tossire [7], tanto che i pazienti con tosse di lunga durata spesso lamentano una persistente sensazione di solletico o irritazione alla gola (simile a un prurito) o una sensazione di soffocamento [8].

Pur essendo definita "volontaria" questo tipo di tosse viene controllata solo in parte durante le infezioni delle vie respiratorie acute. In un'indagine su persone affette da common cold volta a descrivere le caratteristiche della tosse e i suoi stimoli, il 98% dei partecipanti comune ha riconosciuto il fenomeno del *urge to cough*. Quasi i due terzi degli intervistati (2.648) che dichiaravano di percepire il bisogno di tossire affermavano di non essere stati in grado di controllare la tosse; a conferma che questo fenomeno, pur se rientrerebbe sotto il controllo della corteccia cerebrale non è poi così semplice da reprimere [9].

In base alla durata, inferiore o superiore alle 4 settimane, la tosse viene distinta in acuta o cronica. Inoltre, sulla base delle caratteristiche di presentazione, viene altresì distinta in produttiva o grassa, qualora si associ a secrezioni, o secca, di natura irritativa [10]. La Tabella I riporta le più caratteristiche forme di tosse.

GESTIONE INTEGRATA DELLA TOSSE ACUTA: DALLA CLINICA, ALLA DIAGNOSI E ALLA TERAPIA

La tosse acuta è uno dei sintomi più comuni in pediatria ed in più del 50% dei casi richiede il ricorso a visite specialistiche, accessi al pronto soccorso ed ospedalizzazioni. Le infezioni delle alte vie aeree, principalmente causate da agenti virali, rappresentano la causa più comune, sino al 90% dei casi, di tosse acuta [11]. La restante percentuale è per lo più scatenata dall'esposizione ad agenti irritanti ed allergeni. Si tratta di una manifestazione autolimitantesi, con una durata media di 14 giorni. Infatti, si risolve entro dieci giorni nel 50% dei casi ed entro 25 giorni nel 90% dei bambini [12,13]. Dati epidemiologici rivelano che la tosse acuta, in un terzo dei casi, colpisce bambini in età prescolare, rappresentando un significativo problema socio-economico-sanitario [14]. Nei bambini più grandi ed in epoca adolescenziale è meno frequente ed ha un minore impatto sulle risorse sanitarie.

Trattandosi nel 90% dei casi di un sintomo secondario ad infezioni respiratorie virali, appare evidente come non vi sia un approccio terapeutico specifico. Soprattutto la somministrazione di antibiotici non è affatto utile nel miglioramento della sintomatologia né per la prevenzione di eventuali complicanze. In accordo con tali considerazioni ed in assenza di specifici segnali di allarme (Tab. II), la gestione

TABELLA I. Cough pointers sistemici e polmonari.

Cough Pointers sistemici	*Cough Pointers* respiratori
Anomalie cardiache	Dolore toracico
Ippocratismo digitale	Tosse produttiva
Scarsa crescita	Emottisi
Assunzione di farmaci per patologie croniche	Reperti ascultatori toracici anomali
Patologie neuropsicomotorie	Polmoniti ricorrenti
Febbre	Ipossia/cianosi
Immundeficit	Anamnestico positivo per patologie polmonari o cause predisponenti
Difficoltà ad alimentarsi	Dispnea da sforzo o a riposo Tachipnea
Storia di contatti con familiari o extra-familiari affetti da patologie infettive acute/croniche	Deformità della parete toracica
	Esito patologico al test di funzionalità respiratoria e/o all'RX torace

prevede un approccio di tipo "*wait and see*", ossia un'attesa vigile caratterizzata da una valutazione clinica secondo necessità, come riportato nella Figura 1 [15-17]. La persistenza della tosse desta un particolare disagio nel piccolo paziente ed uno stato di ansia familiare, per cui è importante rassicurare e spiegare alla famiglia che la tosse acuta ha spesso una natura benigna, chiarire le sue più probabili cause, la più comune evoluzione, e prestare attenzione ad eventuali sintomi di allarme da cogliere prontamente [15-17]. In ogni caso nel periodo di attesa è utile ricorrere all'impiego di prodotti con documentata sicurezza per "modulare" il sintomo tosse, quindi prodotti che siano in grado di alleviare un disturbo così invalidante da inficiare la qualità di vita dell'intera famiglia, a discapito di giorni di ore, scuola e lavoro. Non si mancherà tuttavia di raccogliere in dettaglio i dati anamnestici che possono consentire in prima battuta di identificare quei fattori ambientali (irritanti, allergeni, fumo di sigaretta) causa di esacerbazione del sintomo. La riduzione, quanto più possibile, dell'esposizione al fattore scatenante può rivelarsi decisiva. Al contrario, la persistenza dei disturbi respiratori per più di 10 giorni deve orientare il pediatra verso una possibile diagnosi di rinosinusite acuta, talvolta associata ad adenoidite [18]. Un pregresso episodio di soffocamento è un elemento che suggerisce una possibile inalazione di corpo estraneo.

La tosse acuta può essere segno anche di altre patologie, quali *croup*, polmonite, bronchiolite ed asma/wheezing. Sebbene si tratti di un'affezione benigna, il pediatra non deve dimenticare che fino al 12% dei pazienti può sviluppare complicanze, anche se generalmente lievi e facili da trattare. Una delle complicanze più comuni della patologie sottostanti la tosse è rappresentato dall'otite media, altre possibili complicanze sono: la diarrea, il vomito, un rash cutaneo, la polmonite o bronchite nel 5% dei casi. L'ospedalizzazione è richiesta in meno del 2% dei casi [19]. In presenza di un peggioramento rapido e significativo, il paziente va inviato al medico specialista e deve eseguire una radiografia del torace; se di età superiore ai 5 anni anche le prove di funzionalità respiratoria [19].

La natura virale delle infezioni che causano la tosse acuta non prevede alcun trattamento antibiotico, salvo nei casi in cui siano presenti rischi di complicanze o il paziente appaia compromesso [1,2]. Nelle altre evenienze dovrebbe essere adottato l'approccio "*wait and see*" ricorrendo esclusivamente alla "modulazione" del sintomo tosse [1,10].

Nonostante siano scarsi i dati della letteratura sull'efficacia e la sicurezza, sono veramente elevate le prescrizioni mediche di farmaci anti-tussivi così come l'auto-prescrizione da parte dei genitori [20].

FARMACI DI SINTESI PER LA TOSSE

In accordo alle loro caratteristiche farmacologiche, i farmaci antitussivi vengono classificati in *centrali,* che penetrando nel sistema nervosa centrale, esercitano direttamente la loro azione sul centro della tosse, e *periferici,* che agiscono sul sistema nervoso centrale attraverso la soppressione di uno o più recettori vagali periferici. Si tratta tuttavia di una classificazione di tipo scolastico, perché i farmaci antitussivi centrali possono anche agire perifericamente e viceversa [21]. Altri prodotti sono quelli che modulerebbero la clearance mucociliare, o agirebbero come mucolitici ed espettoranti, altri ancora eserciterebbero un effetto locale mediato dai recettori mucosali [22].

I farmaci antistaminici agiscono bloccando principalmente ed in maniera reversibile i recettori H1 dell'istamina, antagonizzandone in maniera specifica l'azione. Possono avere anche proprietà anti-muscariniche, anti-adrenergiche ed anti-serotoninergiche; sono anche in grado di bloccare i canali ionici. In relazione alla loro funzione, sono distinti in: antistaminici di prima generazione, lipofilici e capaci di attraversare la barriera emato-encefalica, e di seconda generazione, lipofobici e scarsamente penetranti il sistema nervoso centrale [10,11].

TABELLA II. Cause di tosse cronica in età pediatrica.

Patologia	Caratteristiche cliniche
Rinosinusite cronica	Esordio a seguito di una sindrome influenzale di lunga durata Tosse catarrale, solitamente nelle ore notturne e al risveglio Rinorrea muco-purulenta, mono- o bilaterale Ostruzione nasale, solitamente monolaterale Scolo retrofaringeo Risoluzione dopo terapia topica nasale e/o antibiotica della durata di 10-14 giorni
Bronchite batterica protratta	Tosse cronica umida o produttiva Assenza di sintomi o segni suggestivi di altra causa Compelta regressione a seguito di un ciclo di terapia antibiotica della durata di 4 settimane
Bronchiectasie	Tosse cronica umida o produttiva soprattutto tra infezioni virali intercorrenti Rantoli persistenti all'auscultazione toracica Dispnea, emottisi, dolore toracico, febbre Esacerbazioni respiratorie ricorrenti Mancata risoluzione dopo 4 settimane di idonea antibiotica Durata > 8 settimane Incompleta risoluzione di una grave polmonite o polmoniti ricorrenti Sintomi respiratori in bambini con disturbi strutturali o funzionali dell'esofago e delle vie respiratorie superiori
Tracheobroncomalacia	Tosse abbaiante, con caratteristiche patognomoniche, bitonale Scarsa crescita Difficoltà ad alimentarsi Infezioni polmonari ricorrenti o protratte Stridore, *wheezing, distress* respiratorio, cianosi, crisi anossiche Bradicardia/tachiaritmia Aumentato lavoro respiratorio, fase espiratoria prolungata, rientramenti sternali, substernali ed intercostali, respiro sibilante
Tosse psicogena	Tosse secca, stereotipata, afinalistica In età scolare o pre-adolescenziale Che si accentua nei momenti di tensione e si riduce quando il bambino è distratto Scompare con l'addormentamento Può associarsi ad altri disturbi comportamentali

Pochi sono gli studi che dimostrano la loro utilità nel trattamento della tosse. In una recente revisione sistematica [23], è stato riportato che non sono più efficaci del placebo nel ridurre la frequenza e l'intensità della tosse acuta, né i disturbi del sonno secondari; anzi, si associano ad una maggiore incidenza di effetti avversi.
Le evidenze scientifiche ad oggi pubblicate non sono sufficienti a supportare l'utilizzo generalizzato di mucolitici (erdosteina, carbocisteina, N-acetilcisteina). La somministrazione di guaifenesina, bromexina ed ambroxol è invece approvata dalla *Food and Drug Administration* (FDA) per i bambini al di sopra dei 2 anni di età e per gli adulti [24,25]. L'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) nel novembre del 2010 ha proibito l'utilizzo sotto i 2 anni di età dei principi attivi: acetilcisteina, carbocisteina, ambroxolo, bromexina, sobrerolo, neltenexina, erdosteina e telmesteina [26]. Questi prodotti sembrano essere esenti da severi effetti collaterali. La guaifenesina, a causa della sua attività vagale, può associarsi a nausea e vomito.

La levodropropizina è un antitussivo non oppioide ad azione periferica indicato per il trattamento sintomatico della tosse negli adulti e nei bambini di età superiore ai 2 anni [25]. La mancanza di un'azione centrale della levodropropizina è stata recentemente dimostrata da uno studio che ha valutato i suoi effetti sulle risposte respiratorie al test di *re-breathing* della CO_2. I risultati hanno dimostrato che, a differenza della diidrocodeina, la levodropropizina non influisce sulla risposta iperventilatoria all'ipercapnia, sostenendo la sua azione periferica [27].
Molti studi clinici hanno confermato l'efficacia antitussiva e la buona tollerabilità della levodropropizina [28]. Recentemente, Zanasi et al. [29] hanno condotto una meta-analisi su sette studi randomizzati controllati (RCT) focalizzati sull'efficacia della levodropropizina nel trattamento della tosse acuta nei bambini. Gli autori hanno dimostrato che la levodropropizina è un farmaco antitussivo con una miglior efficacia rispetto ai farmaci antitussivi centrali (codeina, cloperastina, destrometorfano) in termini di riduzione della frequenza e dell'intensità del-

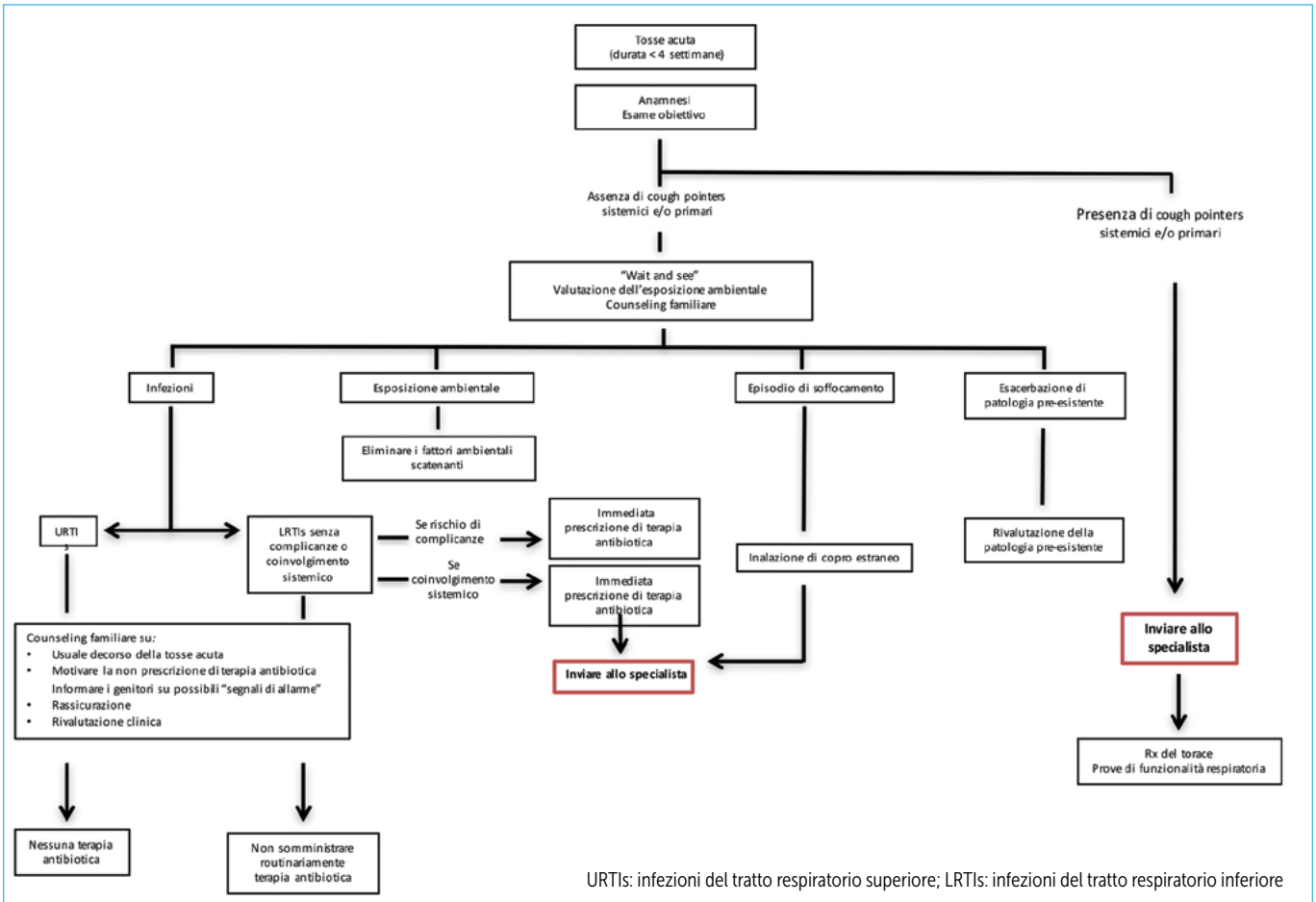


FIGURA 1. Algoritmo diagnostico della tosse acuta in età pediatrica.

la tosse e di outcome correlati al sonno, con risultati statisticamente significativi.

Gli anestetici locali, quali la lidocaina [30] ed il benzonatato [23], vengono somministrati per lo più nei pazienti ospedalizzati chirurgici o oncologici di età superiore ai 10 anni, affetti da tosse refrattaria ad altri medicamenti. Mentre la tossicità della lidocaina costituisce un serio problema, il benzonatato mostra un buon profilo di sicurezza, sebbene sia stato associato ad episodi di epilessia ed arresto cardiaco [25].

Il destromorfano è un farmaco antitussivo di tipo centrale, approvato fin dal 1953. Seppure ampiamente utilizzato, le evidenze scientifiche ad oggi disponibili non supportano il suo uso routinario in età pediatrica, ad eccezione dei casi in cui la tosse acuta interferisca con il sonno e/o l'alimentazione del paziente [1]. Esso è gravato da possibili grave eventi avversi [16,31].

La codeina è un oppioide debole che agisce direttamente a livello midollare, sopprimendo il riflesso della tosse ed aumentandone il valore soglia. A causa della mancanza di dati a supporto della sua efficacia clinica in età pediatrica, la codeina è oggi indicata solo nei pazienti adulti. Nausea, vomito, palpitazioni, sonnolenza, miosi, ed atassia sono tra i più frequenti effetti avversi; sono stati riportati anche casi fatali [21,22,32,33].

La cloperastina è un antitussivo centrale, è in grado di indurre una significativa riduzione dell'intensità della tosse, una maggiore facilità nell'espettorazione, ed un miglioramento del reperto auscultatorio [34]. Il suo profilo di sicurezza è buono [35]. Il suo L-isomero, la levocloperastina, è altrettanto efficace [36]. Tali considerazioni derivano dal risultato di sei studi clinici randomizzati e condotti su una popolazione pediatrica ed adulta affetta da tosse secondaria a diverse patologie respiratorie quali asma, bronchite, polmonite, bronchite cronica ostruttiva [34-36].

Il caramifene ed il carbepentano sono stati ritirati dal mercato farmaceutico per l'assenza di utilità clinica [37].

SOSTANZE NATURALI COMPLESSE PER LA TOSSE

Il mentolo, grazie alla sua capacità di legare i nocicettori localizzati sui neuroni afferenti sensoriali, mostra buona attività antitussiva, analge-

sica, anti-infiammatoria, ed anche antivirale ed antifungina. Disponibile in molteplici formulazioni, è uno dei componenti più comuni nei farmaci antitussivi. La sua concentrazione non deve però superare il 16% del composto. In bambini di età inferiore ai 6 anni, quantità superiori si associano ad effetti avversi tossici e letali [38,39].

Il miele è una soluzione sovrasatura di carboidrati (95%), contiene per il restante 5% proteine, enzimi, vitamine e minerali e polifenoli. Sono varie le ipotesi a sostegno della buona attività del miele sulla tosse: agirebbe sui recettori mucosali, che inviano stimoli irritativi al centro della tosse, interferendo con il riflesso tussigeno, grazie alla sua viscosità tenderebbe a persistere di più sulla mucosa dell'orofaringe e dell'esofago agendo con azione lubrificante e protettiva, prolungando anche il persistere delle sensazioni dolci, utili per l'effetto antitussivo. L'effetto antitussivo di uno stimolo gustativo dolce è supportato dalla stretta relazione anatomica tra centro del controllo della tosse e centro del gusto [40]. Numerosi studi hanno dimostrato che la sua proprietà antitussiva è superiore alla difenildramina, al placebo, ed al controllo negativo, cioè nessun trattamento [41-43].

Alcuni studi suggeriscono che l'efficacia del miele come singolo composto venga potenziata da specifiche combinazioni con altre sostanze naturali complesse come la frazione polisaccaridica di *Plantago lanceolata*, la frazione resinosa di *Grindelia robusta*, e quella flavonoidica di *Helichrysum italicum*. I polisaccaridi e le resine sono sostanze dotate di bioadesività che aderiscono alla mucosa esplicando attività di barriera meccanica e contribuendo al ripristino dell'integrità mucosale riducono i danni causati dal contatto con microrganismi e altri agenti irritanti. Per l'effetto barriera e per le loro proprietà demulcenti e lubrificanti, polisaccaridi, resine, e zuccheri del miele limitano gli stimoli sensoriali irritativi che generano il "bisogno di tossire". I flavonoidi sono potenti radical scavenger e in quanto tali limitano la quota di radicali liberi e riducono in maniera indiretta l'infiammazione della mucosa. Vi sono studi clinici che ne dimostrano sia l'ottima efficacia sia l'assoluta tollerabilità [44,45].

ALTRE SOSTANZE DI SINTESI

Il glicerolo o glicerina è un composto chimico di sintesi inodore, incolore e viscoso, non ha specifiche proprietà farmacologiche, ma, grazie alla sua azione lubrificante, gli viene attribuita un'attività demulcente che consente di alleviare l'irritazione e l'infiammazione della mucosa faringea.

Il suo gusto dolce inoltre sarebbe in grado di indurre la sintesi di oppioidi endogeni, che potrebbero contribuire a modulare il riflesso della tosse [47]. Ad eccezione delle concentrazioni elevate (al disopra del 50%), che si associano ad un effetto disidratante, il glicerolo mostra un buon profilo di sicurezza [48].

L'Organizzazione Mondiale della Sanità lo annovera per il basso costo e la buona tollerabilità insieme al tè caldo con miele e limone, agli sciroppi o altre sostanze lenitive, come utile nella gestione della tosse [39,49,50].

CONCLUSIONI

In conclusione, la tosse acuta è quasi sempre di natura post-infettiva virale, suscettibile di autolimitazione in molti casi. Per tale motivo il suo trattamento deve basarsi in prima istanza sull'impiego di prodotti ad azione periferica, caratterizzati quindi da un ottimo profilo di sicurezza, e di prodotti in grado di modulare il sintomo tosse in modo efficace, ma, soprattutto, dotati di provata tollerabilità. In questo senso, tra i farmaci di sintesi contro la tosse, la levodropropizina dimostra di essere un valido trattamento in pazienti adulti e bambini sopra i 2 anni, supportata da una comprovata efficacia nel controllo della tosse ed un'evidente mancanza di azione depressiva centrale. L'attività antitussigena e l'elevata tollerabilità del miele come singolo composto o in combinazione con frazioni polisaccaridiche di sostanze naturali complesse è dimostrata da studi clinici randomizzati anche in bambini nei primi anni di vita.

Bibliografia

1 Gibson PG, Simpson JL, Ryan NM, et al. Mechanisms of cough. Curr Opin Allergy Clin Immunol 2014;14:55-61.

2 Mazzone SB, Farrell MJ. Heterogeneity of cough neurobiology: clinical implications. Pulm Pharmacol Ther 2019;55:62-6.

3 Keller JA, McGovern AE, Mazzone SB. Translating cough mechanisms into better cough suppressants. Chest 2017;152:833-41.

4 Eccles in Redington AE, Morice H. Acute and chronic cough. Taylor & Francis 2005, pp. 215-236.

5 Hegland KW, Pitts T, Bolser DC, et al. Urge to cough with voluntary suppression following mechanical pharyngeal stimulation. Bratisl Lek Listy 2011;112:109-14.

6 Mazzone SB. An overview of the sensory receptors regulating cough. Cough 2005;1:2.

7 Dicpinigaitis PV, Bhat R, Rhoton WA, et al. Effect of viral upper respiratory tract infection on the urge-to-cough sensation. Respir Med 2011;105:615-8.

8 Chung KF. Chronic 'cough hypersensitivity syndrome': a more precise label for chronic cough. Pulm Pharmacol Ther 2011;24:267-71.

9 Eccles R, Dicpinigaitis P, Turner RB, et al. Characterization of urge to cough and cough symptoms associated with the common cold: results of a US internet survey. Postgrad Med 2016;128:485-91.

10 Chang AB, Glomb WB. Guidelines for evaluating chronic cough in pediatrics: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. Chest 2006;129:260S-283S.

11 Acute Cough Illness (Acute Bronchitis) http://www.cdc.gov/getsmart/community/materials-references/print-materials/hcp/adult-acute-cough-illness.pdf

12 Hay AD, Wilson A, Fahey T, et al. The duration of acute cough in pre-school children presenting to primary care: a prospective cohort study. Fam Pract 2003;20:6.

13 Thompson M, Vodicka TA, Blair PS, et al. Duration of symptoms of respiratory tract infections in children: a systematic review. BMJ 2013;347:f7027.

14 Kogan MD, Pappas G, Yu SM, et al. Over-the-counter medication use among US preschool-age children. JAMA 1994;272:1025-30.

15 Schroeder K, Fahey T. Should we advise parents to administer over the

counter cough medicines for acute cough? A systematic review of randomized controlled trials. Arch Dis Child. 2002;86:170-5.

16 Gunn VL, Taha SH, Liebelt EL, et al. Toxicity of over-the-counter cough and cold medications. Pediatrics 2001;108:E52.

17 Kelley LK, Allen PJ. Managing acute cough in children: evidence-based guidelines. Pediatr Nurs 2007;33:515-24.

18 Marseglia GL, Pagella F, Klersy C, et al. The 10-day mark is a good way to diagnose not only acute rhinosinusitis but also adenoiditis, as confirmed by endoscopy. Int J Pediatr Otorhinolaryngol 2007;71:581-3.

19 Hay AD, Fahey T, Peters TJ, et al. Predicting complications from acute cough in pre-school children in primary care: a prospective cohort study. Br J Gen Pract 2004;54:9-14.

20 Statista. Sales value of over-the-counter (OTC) cough/cold/sore throat medicines in Great Britain in 2014. www.statista.com/statistics/415982/over-the-counter-sales-for-cough-cold-sore-throat-in-great-britain/. 2017. Date last accessed: July 31, 2017.

21 Bolser DC. Mechanisms of action of central and peripheral antitussive drugs. Pulm Pharmacol 1996;9:357-64.

22 Bolser DC. Cough suppressant and pharmacologic protussive therapy: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. Chest 2006;129(1 Suppl):238S-249S.

23 Smith SM, Schroeder K, Fahey T. Over-the-counter (OTC) medications for acute cough in children and adults in community settings. Cochrane Database Syst Rev 2014;2014:CD001831.

24 Food and Drug Administration. FDA releases recommendations regarding use of OTC cough and cold products. 2008 https://www.fda.gov/consumers/consumer-updates/otc-cough-and-cold-products-not-infants-and-children-under-2-years-age

25 Dicpinigaitis PV, Morice AH, Birring S, et al. Antitussive drugs - past, present and future. Pharmacol Rev 2014;66:468-512.

26 Nota Informativa dell'Agenzia Italiana del Farmaco. Ufficio di Farmacovigilanza. Agenzia Italiana del Farmaco. 11-2010. https://www.aifa.gov.it/sites/default/files/nii_mucolitici_aifa_versione_definitiva_17.11.2010_.pdf

27 Mannini C, Lavorini F, Zanasi A, et al. A randomized clinical trial comparing the effects of antitussive agents on respiratory center output in patients with chronic cough. Chest 2017;151:1288-94.

28 Birring S, de Blasio F, Dicpinigaitis PV, et al. Antitussive therapy: a role for levodropropizine. Pulm Pharmacol Ther 2019;56:79-85.

29 Zanasi A, Lanata L, Fontana G, et al. Levodropropizine for treating cough in adults and children: a meta-analysis of published studies. Multidiscip Respir Med 2015;10:19.

30 Truesdale K, Jurdi A. Nebulized lidocaine in the treatment of intractable cough. Am J Hosp Palliat Care 2013;30:587-9.

31 Bickerman HA, Itkin SE. Further studies on the evaluation of antitussive agents employing experimentally induced cough in human subjects. Clin Pharmacol Ther 1960;1:180-91.

32 FDA Drug Safety Communication: FDA requires labeling changes for prescription opioid cough and cold medicines to limit their use to adults 18 years and older. https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-drug-safety-communication-fda-requires-labeling-changes-prescription-opioid-cough-and-cold

33 Codeine not to be used in children below 12 years for cough and cold. https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/codeine-article-31-referral-codeine-not-be-used-children-below-12-years-cough-cold_en.pdf

34 Cicchetti M. Cloperastine syrup (Seki) in the treatment of cough in children. Aggiornamento Pediatrico 1983;34:325-50.

35 Aliprandi P, Castelli C, Bernorio S, et al. Levocloperastine in the treatment of chronic nonproductive cough: comparative efficacy versus standard antitussive agents. Drugs Exp Clin Res 2004;30:133-41.

36 Oral prescription drugs offered for relief of symptoms of cough, cold, or allergy; drug efficacy study implementation; caramiphen edisylate; final actions on supplemental new drug applications. Federal Register. June 28.2000 65:42017.

37 Abdulqawi R, Dockry R, Holt K, et al. P2X3 receptor antagonist (AF-219) in refractory chronic cough: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase 2 study. Lancet 2015;385:1198-205.

38 Kamatou GP, Vermaak I, Viljoen AM, et al. Menthol: a simple monoterpene with remarkable biological properties. Phytochemistry 2013;96:15-25.

39 Kenia P, Houghton T, Beardsmore C. Does inhaling menthol affect nasal patency or cough?. Pediatr Pulmonol 2008;43:532-7.

40 Eccles R. Mechanisms of the placebo effect of sweet cough syrups. Respir Physiol Neurobiol 2006;152:340-8.

41 Avner Cohen H, Rozen J, Kristal H, et al. Effect of honey on nocturnal cough and sleep quality: a double blind, randomized, placebo-controlled study. Pediatrics 2012;130:465-71.

42 Paul IM, Beiler J, McMonagle A, et al. Effect of honey, dextromethorphan, and no treatment on nocturnal cough and sleep quality for coughing children and their parents. Arch Pediatr Adolesc Med 2007;161:1140-6.

43 Oduwole O, Meremikwu MM, Oyo-Ita A, et al. Honey for acute cough in children. Cochrane Database Syst Rev 2012;3:CD007094.

44 Canciani M, Murgia V, Caimmi D, et al. Efficacy of Grintuss® pediatric syrup in treating cough in children: a randomized, multicenter, double blind, placebo-controlled clinical trial. Ital J Pediatr 2014;40:56.

45 Cohen HA, Hoshen M, Gur S, et al. Efficacy and tolerability of a polysaccharide-resin-honey based cough syrup as compared to carbocysteine syrup for children with colds: a randomized, single-blinded, multicenter study. World J Pediatr 2017;13:27-33.

46 Dal Negro RW, Visconti M, Trevisan F, et al. Erdosteine 600 mg, but not placebo and NAC 1200mg, restore airway response to inhaled salbutamol 200mcg in COPD. Poster presented at the ERS Annual Meeting, Stockholm, 15-19 September 2007.

47 Eccles R. The powerful placebo in cough studies. Pulm Pharmacol Ther 2002;15:303-8.

48 Eccles R, Mallefet P. Soothing properties of glycerol in cough syrups for acute cough due to common cold. Pharmacy (Basel) 2017;5(1).

49 Shrivastava R, Carrois F, Pisak M, et al. Clinical efficacy of novel filmogen, antimicrobial, cleaning, fluidizing cough treatment. J Clin Trials 2017;7:318.

50 Cough and cold remedies for the treatment of acute respiratory infections in young children. WHO/FCH/CAH/01.02. World Health Organization 2001.

51 Risk: benefit of OTC cough and cold medicines in children. Medicines and Healthcare products Regulatory Agency. 2009 http://www.mhra.gov.uk/Safetyinformation/Safetywarningsalertsandrecalls/

Articolo di approfondimento

Dermatite atopica moderata-grave dell'adolescente e terapia con il farmaco biologico dupilumab

Elena Galli[1], Giampaolo Ricci[2]

[1] UOS ImmunoAllergologia dell'Età Evolutiva, Ospedale S. Pietro Fatebenefratelli, Roma; [2] Università di Bologna

ABSTRACT

La dermatite atopica (DA) è la più comune patologia infiammatoria cronica della cute in età pediatrica, con una frequenza che può superare il 20%. Circa un terzo degli adolescenti affetti da DA presentano una forma clinica moderata-grave, associata a comorbidità atopiche e non, con un notevole impatto di tipo fisico, psico-sociale, economico e sulla qualità della vita. Tuttavia, i dati relativi a questa fascia di età sono modesti e piuttosto limitati. Le terapie topiche trattano adeguatamente la dermatite lieve ma la dermatite moderata-grave degli adolescenti può richiedere trattamenti sistemici, spesso utilizzati off-labels e limitati per i loro effetti collaterali a lungo termine. La patogenesi della DA è particolarmente articolata e complessa ma condivide con altre malattie allergiche (asma, allergia alimentare, rinite, rino-sinusite con polipi nasali ed esofagite eosinofilica) il meccanismo fondamentale dell'infiammazione di tipo 2, che vede le citochine IL-4 e IL-13 giocare un ruolo centrale nell'orchestrare la risposta allergica.

Scopo del presente lavoro è quello di evidenziare le caratteristiche peculiari proprie della dermatite in età adolescenziale e di illustrare il razionale dell'utilizzo, nelle forme moderate-gravi, del dupilumab, farmaco biologico in grado di intervenire in modo specifico sulle citochine IL-4 e IL-13.

PAROLE CHIAVE: *dermatite atopica, adolescenti, dupilumab*

INTRODUZIONE

La dermatite atopica (DA), altrimenti denominata eczema, è la più comune patologia infiammatoria cronica della cute in età pediatrica, con una frequenza che può superare il 20 % [1]. In generale però i dati relativi alla fascia di età adolescenziale, compresi quelli epidemiologici, sono modesti e piuttosto limitati.

Secondo lo studio internazionale ISAAC Fase III, la prevalenza negli adolescenti è stimata fra 5-10% nei paesi europei, ma del 15-20% in Gran Bretagna e sud America mentre si assesta fra 0 e 5% in Asia [2]. In uno studio americano del 2003, la sua prevalenza nell'età fra 13-17 anni era del 8,5% [3] mentre, sempre negli Stati Uniti, McKenzie e Silverberg segnalano una persistenza della DA a 15 anni del 14,5% (10,4-18,5%) [4]. In Italia, in accordo con gli ultimi dati epidemiologici disponibili, si assesta intorno al 16,5% [5]. Circa un terzo degli adolescenti con DA presentano una forma clinica moderata-grave, associata a comorbidità atopiche (asma e/o rinite, allergia alimentare) e non, con un notevole impatto di tipo fisico, psico-sociale, economico e sulla qualità della vita (QoL) [6].

Le terapie topiche trattano adeguatamente la dermatite lieve ma la dermatite moderata-gra-

CORRISPONDENZA

Elena Galli
galli.elena@fbfrm.it

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

Come citare questo articolo: Galli E, Ricci G. Dermatite atopica moderata-grave dell'adolescente e terapia con il farmaco biologico dupilumab. Rivista di Immunologia e Allergologia Pediatrica 2020;34(04):22-29.

© Copyright by Società Italiana di Allergologia e Immunologia Pediatrica

OPEN ACCESS

L'articolo è OPEN ACCESS e divulgato sulla base della licenza CC-BY-NC-ND (Creative Commons Attribuzione – Non commerciale – Non opere derivate 4.0 Internazionale). L'articolo può essere usato indicando la menzione di paternità adeguata e la licenza; solo a scopi non commerciali; solo in originale. Per ulteriori informazioni: https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/deed.it

ve degli adolescenti può richiedere trattamenti sistemici che spesso sono utilizzati *off-label* e limitati per i loro effetti collaterali a lungo termine [7].

La DA, nonostante la sua complessa patogenesi, condivide con altre malattie allergiche, quali asma, allergia alimentare, rinite, rino-sinusite con polipi nasali ed esofagite eosinofilica, il meccanismo fondamentale dell'infiammazione, che vede il ruolo centrale giocato nell'orchestrare la risposta allergica di tipo Th2 dalle citochine sorelle, IL-4 e IL-13.

Scopo del lavoro è quello di evidenziare le caratteristiche peculiari proprie della malattia in età adolescenziale e di illustrare il razionale dell'utilizzo di un farmaco biologico come il dupilumab nelle forme moderate-gravi.

CENNI DI PATOGENESI DELLA DA

L'interazione fra fattori genetici, epigenetici e ambientali, un eterogeneo spettro di difetti immunologici e numerose alterazioni di barriera e del microbioma cutaneo sono alla base della sua patogenesi. I difetti di barriera, insieme alla "disregolazione" dell'immunità innata e adattiva giocano un ruolo centrale e l'alterazione del microbioma ha un ruolo catalitico nella propagazione del difetto immune [1,8,9]. Molto recentemente, è stato segnalato che il pH basico della DA possa svolgere un ruolo centrale [10] (Fig. 1).

Questa patogenesi così complessa ci induce subito a comprendere perché non esista a tutt'oggi una terapia risolutiva. Il trattamento attuale è volto a raggiungere miglioramento cutaneo e controllo del prurito e a mantenere stabile una situazione "ottimale" attraverso un approccio terapeutico plurimo che coinvolge i punti chiave: protezione e ripristino della barriera, soppressione dell'infiammazione, controllo della disbiosi e correzione del pH. Nelle forme più gravi, le attuali Linee Guida internazionali suggeriscono una "regolazione" dell'immunità attraverso farmaci biologici [7].

ALTERAZIONE DI BARRIERA

L'epidermide è un organo che si autorinnova continuamente e nello stesso tempo costituisce una formidabile barriera fisica in grado di impedire la penetrazione di microrganismi e di trattenere umidità e nutrienti. Ma è anche molto di più: è la prima difesa immunologica e un complesso ecosistema, conosciuto come "microbiota cutaneo". Il danno fisico e chimico della barriera coinvolge, in un complessissimo *network*, microbioma cutaneo e sistema immune determinando e amplificando la flogosi cutanea [11,12]. La compromissione di barriera determina un significativo aumento di perdita d'acqua transepidermica (TEWL) rispetto ai soggetti sani, tanto che recenti studi suggeriscono che un'alta TEWL possa correlare con un successivo e più precoce sviluppo di DA, indipendentemente dall'alterazione della filaggrina (FLG).

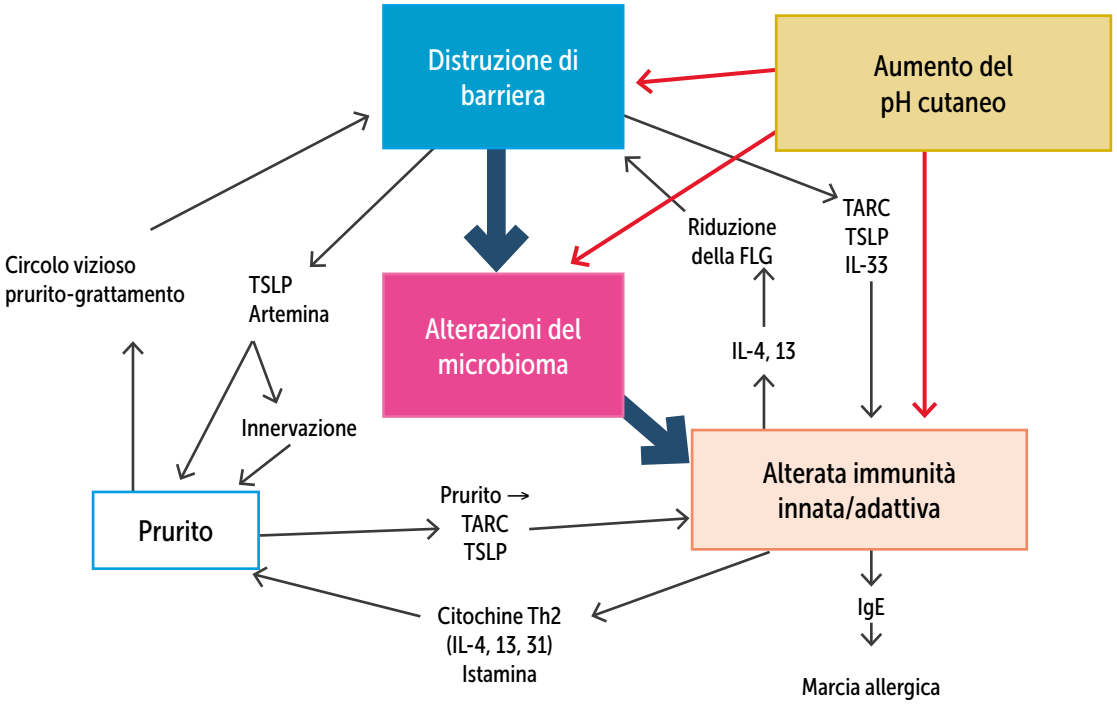


FIGURA 1. Schema patogenetico semplificato della DA (da Nakajima et al., 2019 [13], mod.).

La pelle fornisce anche un "terreno di coltura" per la crescita dei batteri, che richiedono acqua, fonti di carbonio, azoto, macro e microelementi. La pelle secca della dermatite favorisce quindi la crescita di *Stafilococco aureo* (SA), che vive bene in terreni poveri di acqua, e al contrario inibisce la crescita di organismi commensali. La riduzione dei livelli di fattore idratante naturale (NMF) nello strato corneo (SC) è associata a sintomi più gravi. La DA è sempre caratterizzata inoltre, sia nella cute lesionata sia in quella apparentemente sana, da una ridotta quantità di proteine e di lipidi che stabilizzano la barriera. È presente un'aberrante organizzazione lamellare e un'alterata attività della serin proteasi e delle claudine, proteine trans-membrana costituenti le giunzioni strette (TJ). L'alterazione delle TJ potrebbe consentire un'accelerazione all'ingresso di antigeni e patogeni microbici attraverso la SC. I bassi livelli di sfingosine, che in condizioni normali esercitano un potente effetto antimicrobico, accentuano invece una minor difesa verso lo SA, il quale è anche in grado di causare direttamente la demolizione dei ceramidi, tramite il rilascio di una specifica ceraminidasi batterica. La diminuzione globale dei tre lipidi chiave (colesterolo, acidi grassi liberi e ceramidi) si verifica prevalentemente a causa di un blocco parziale nella secrezione dei corpi lamellari, che impoverisce gli interstizi dello SC; anche l'elevato pH cutaneo porta a ritardata elaborazione del contenuto dei corpi lamellari secreti [10]. Un'ulteriore diminuzione del contenuto di ceramidi e un troncamento degli acidi grassi, si verifica come risultato diretto di una *down*-regolazione causata delle citochine Th2 verso due elongasi di acidi grassi ELOVL3 e 6 [14].

DISFUNZIONE IMMUNE

Come già accennato, l'infiammazione cutanea di tipo 2 è cruciale nella patogenesi della DA. Più in dettaglio, le lesioni eczematose presentano un *pattern* infiammatorio particolarmente complesso e vario ma caratterizzato in modo dominante dall'espressione di Th2 CD4 + e di cellule linfoidi innate di tipo 2 (ILC2) [15-17]. Il rilascio di allarmine (DAMPs), determinato *in primis* dalla stessa alterazione di barriera, attiva le cellule dendritiche residenti a promuovere una risposta di tipo Th2 con rilascio di IL-4 e IL-13 e di altre citochine Th2 inducenti come TARC, TSLP e IL-33, oltre a cellule Th22 associate (IL-22). IL-4 e IL-13 diminuiscono anche l'espressione di FLG nell'epidermide, con conseguente ulteriore danno di barriera [13] e determinano la produzione di IgE dalle cellule B, produzione che si ipotizza contribuire al progresso dell'eventuale marcia allergica [18].

IL-4, IL-13, TSLP e IL-33 sono inoltre rilevanti nel provocare il prurito, sintomo predominante della DA. L'istamina circolante e tissutale, rilasciata prevalentemente da mastociti e basofili, stimola i recettori H1 e H4 e i canali TRPV1 (*vanilloid receptor 1)* [19] ma non ci sono reali evidenze che gli anti-istaminici siano efficaci nel migliorare i sintomi della dermatite, compreso il prurito [20]. La scoperta della presenza del recettore IL-4Rα per la IL-4 sui neuroni afferenti e il controllo del prurito stesso attraverso l'inibizione del recettore IL-4Rα e del JAK, ha rinforzato ulteriormente la rilevanza clinica dell'interazione immune Th2 e delle vie neuronali del prurito [21].

Altre citochine Th2, quali ad esempio la IL-31, modificano il prurito stimolando direttamente la subunità recettoriale IL-31Rα oppure i recettori TRPV1 o TRPA1-espressi sui neuroni [22]. L'artemina, prodotta da cheratinociti e da fibroblasti alterati della barriera, induce l'innervazione nell'epidermide delle fibre C, amplificando un ciclo "prurito-grattamento" che danneggia ulteriormente la barriera.

Si sottolinea come anche nella cute non lesionata della DA, il profilo citochinico è prevalentemente di tipo Th2 con una sovra-espressione dell'immunità innata, amplificando così la differenziazione dei cheratinociti, l'iperplasia epidermica e la diminuzione delle proteine strutturali epidermiche, quali FLG e loricrina, già segnalate nei difetti di barriera [1].

Il profilo citochinico dominante nelle lesioni acute è quindi prevalentemente Th2, ma coesistono, a seconda delle varie fasi di malattia, altri assi di citochine di tipo Th22, Th17 e Th1. Ad oggi l'inibizione dell'asse Th1 e Th17 non sembra aver dato risultati terapeutici efficaci [1].

ASPETTI IMMUNOLOGICI NEGLI ADOLESCENTI

Pochissimi sono i dati che studiano la peculiarità nell'età adolescenziale. Di recente è stato è pubblicato uno studio sull'immunità adattativa che prendeva in considerazione 4 diverse fasce di età (0-5 anni, 6- 11, 12-17, sopra 18 anni) confrontandole fra loro e rispetto a un gruppo di controllo [23]. Alcuni *pattern* citochinici mostrano differenze rispetto ai controlli ma anche nelle diverse fasce di età. Il livello di INFγ cresce con l'età ma meno rispetto al controllo, il livello della IL-9 ha invece un tipico incremento, maggiore rispetto al controllo, nell'età adolescenziale per poi ridiscendere nell'età adulta. Anche i linfociti T regolatori (T Regs) presentano una differenza rispetto al controllo, con un incremento nella fascia di 6-11 anni e un progressivo decremento nell'età adolescenziale. Invece l'IL-13 è stabilmente elevata rispetto al controllo in tutte le fasce di età.

I dati di questo lavoro suggeriscono l'esistenza di endotipi specifici nella prima infanzia, nei bambini, negli adolescenti e negli adulti affetti da dermatite e, di conseguenza, l'opportunità, rispetto alle "vecchie" strategie terapeutiche tipo "taglia unica", di utilizzare approcci personalizzati basati sull'endotipo [24].

QUADRI CLINICI NEGLI ADOLESCENTI

Il profilo cutaneo è molto diverso nelle diverse età, sia come lesioni sia come localizzazioni. Le forme dell'infanzia presentano prevalentemente lesioni essudanti che diventano successivamente secche nella fase subacuta e lichenificate nella fase cronica. Nei primi mesi di vita le lesioni interessano le superfici convesse del corpo come le guance e la fronte. Successivamente, sono interessate le superfici estensorie di braccia e gambe. Una xerosi generalizzata è spesso presente. Nel bambino più grande sono tipicamente coinvolte le aree flessorie come le pieghe poplitee e antecubitali e il volto (dove sono spesso interessate la zona perioculare e la zona periorale) [6,25]. Nell'adulto, oltre alle pieghe, sono spesso colpiti la parte alta del dorso e gli arti e

il quadro clinico può presentarsi con manifestazioni variabili; spesso l'eczema è lichenificato con cute marcatamente ispessita.
Nell'adolescente le lesioni sono più simili all'adulto: sono manifestazioni eczematose e lichenificate con un particolare interessamento del collo e delle pieghe antecubitali e poplitee; si osserva frequentemente la cheilite. Tre le caratteristiche minori si segnala presenza di pitiriasi alba, cheratosi follicolare e dermatite nummulare e viene inoltre riportata la dermatite palmo-plantare con disidrosi associata. Un interessamento delle palpebre e l'eczema del capezzolo possono essere presenti nell'adolescente. Infine, da segnalare che la dermatite del collo e del capo, con interessamento anche della parte alta del torace e del dorso, può essere sostenuta da una forte colonizzazione con *Malassezia* spp. La *Malassezia* è un commensale della cute sana che in alcuni soggetti con DA, in questa fase di età, sembra determinare una specifica risposta immunologica [26].
Gli adolescenti sono inoltre maggiormente predisposti a manifestare dermatiti da contatto, specialmente verso il nichel contenuto anche nei cellulari e nei *device* elettronici [7]. Sono raramente affetti da allergia alimentare a proteine animali (solo il 7,4% ha un'allergia al latte vaccino o all'uovo di gallina), ma spesso mostrano sensibilizzazione agli allergeni inalanti come pollini di graminacee e betulla (44,4% e 55,6% rispettivamente) e sindrome orale allergica (22%) contro i cibi vegetali [25].
Il sesso influenza la prevalenza della dermatite: durante i primi anni di vita sono colpiti più spesso i maschi ma in età puberale e in età adulta il sesso femminile ha una prevalenza maggiore [2]. Ziyab et al. [27] hanno condotto uno studio longitudinale al fine di valutare una relazione tra variazioni nella prevalenza di DA, sesso e sensibilizzazione allergica durante i primi 18 anni di vita. La pubertà sembra rappresentare un periodo molto importante, durante il quale si verifica un cambiamento nella prevalenza della malattia (il 16,3% delle femmine e l'8,3% dei maschi). Diversi autori hanno evidenziato che le pazienti hanno peggioramento della condizione della pelle durante il periodo pre-mestruale, le mestruazioni e la gravidanza, suggerendo che esiste anche un'associazione tra livelli ormonali e lesioni della DA [28].
In generale, possiamo affermare che spesso gli adolescenti presentano una dermatite moderata-grave, definita dall'ultima *Consensus* intersocietaria italiana come : ...*in primis* che la DA moderata-grave è definita da: *Eczema Area and Severity Index* (EASI) $\geq$ 16, oppure da EASI < 16 in presenza di almeno una delle seguenti: localizzazione a viso, mani o genitali, prurito: *Numerical Rating Scale* (NRS) $\geq$ 7, disturbi del sonno: NRS $\geq$ 7, compromissione della QoL: *Dermatology Life Quality Index* (DLQI) e (*Children's Dermatology Life Quality Index* (CDLQI) $\geq$ 10 (*Statement 9*) considerando quindi l'estensione di malattia ma anche la localizzazione delle lesioni, i sintomi e la QoL per un appropriato inquadramento della gravità.

ASPETTI PSICOSOCIALI: LA QoL NEGLI ADOLESCENTI

L'esordio precoce, la severità del quadro, l'interessamento del volto, le frequenti ricadute, la difficoltà terapeutica e il decorso cronico fanno della DA una malattia con importanti conseguenze psicologiche che influiscono sulla QoL dei pazienti e delle loro famiglie, come dimostrano i numerosissimi lavori in questo campo.
I pazienti, sin dalle prime età della vita, presentano infatti problemi comportamentali, caratterizzati principalmente da una maggiore dipendenza emotiva, ansia e disturbi del sonno. Il prurito persistente, uno dei principali sintomi della malattia, influisce negativamente sull'umore e sulla qualità del sonno con conseguente coinvolgimento di tutta la famiglia. Il decorso cronico caratterizzato da remissioni ed esacerbazioni e dai trattamenti a lungo termine non risolutivi, influisce sulla QoL familiare sia psicologicamente, producendo ansie, frustrazioni, creando sentimenti di colpa e rabbia, sia economicamente [29].
Questi disagi si accentuano se la persistenza dei sintomi progredisce fino all'adolescenza, quando la DA diventa spesso la causa di un disagio ancora più forte [7]. Gli adolescenti affetti mostrano sicuramente una maggiore vulnerabilità, rabbia, ansia, insicurezza rispetto ai loro coetanei ma un minor numero di studi sono stati condotti in questa specifica fascia di età.
Uno studio condotto su 367 adolescenti americani affetti da malattie atopiche ha evidenziato l'esistenza di una significativa associazione tra aumento dei livelli di ansia e presenza di malattie respiratorie allergiche (asma e rinocongiuntivite) ma minore associazione con la dermatite [30]. Questo studio suggerisce che la malattia sia vissuta dai pazienti come meno grave rispetto alle malattie respiratorie, ma d'altro canto dimostra che influisce notevolmente sulla QoL in termini generali. Tra i problemi individuati, i pazienti con dermatite avevano sperimentato la necessità di ricevere informazioni più chiare sul trattamento della malattia (87%), una maggiore empatia con il medico (85%), la necessità di confrontarsi con altri pazienti con DA (52%) e il bisogno di un supporto psicologico (68%). Inoltre, gli adolescenti affetti da dermatite moderata-grave avevano mostrato un significativo ritardo nello sviluppo delle relazioni sociali (minor numero di amici, riduzione della produzione in un gruppo) rispetto ai pazienti con DA lieve e ai controlli sani. Durante il liceo, il 70% dei pazienti ha riferito di vergognarsi della propria pelle, il 49,1% ha evitato situazioni intime, il 43,2% si è astenuto dallo sport, il 90% ha riportato prurito intenso, il 69,2% disturbi del sonno, il 60,2% affaticamento e il 74,1% deterioramento fisico delle lesioni con stress [30].
Uno studio di Saunes et al. [31] su adolescenti norvegesi ha ulteriormente mostrato una diretta correlazione tra la gravità clinica e l'aumento dei livelli di stress psicologico. In particolare, la prevalenza del disagio psicologico era più alta nella fascia di età tra i 17-19 anni di vita. Sebbene le femmine fossero più colpite dallo stress psicologico rispetto ai maschi, l'associazione tra DA e disagio psicologico era più alta nei maschi rispetto alle femmine (OR = 2,1 – OR = 1,3).
Le basi della terapia per la gestione della dermatite negli adolescenti sono simili a quelle del bambino più piccolo. Si può notare però come l'aderenza alla terapia, che deve essere giornaliera e per periodi prolungati, sia sicuramente più difficile da mantenere per gli adolescenti [32]. Proprio per incoraggiare quest'aderenza, fondamentale per il successo terapeutico, negli Stati Uniti è stato condotto uno studio [33] che ha utilizzato il servizio di messaggi brevi (SMS) sul cellulare per

TABELLA I. Dupilumab nella DA: cronologia delle approvazioni.

Data di approvazione	FDA	EMA	AIFA
Adulti con DA moderata-grave non adeguatamente controllata	Marzo 2017	Settembre 2017	Agosto 2018*
Adolescenti 12-17 anni, con DA moderata-grave non adeguatamente controllata	Marzo 2019	Agosto 2019	Novembre 2020**
Bambini 6-11 anni con DA moderata-grave non adeguatamente controllata	Maggio 2020	Ottobre 2020	

* Pazienti adulti con score di malattia EASI ≥ 24, per i quali la terapia con ciclosporina risulta essere controindicata, inefficace o non tollerata. Classe di rimborsabilità: H, medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa, da rinnovare volta per volta, vendibile al pubblico su prescrizione di centri ospedalieri o di specialisti dermatologo (RNRL).
** Adolescenti eligibili a terapia sistemica senza impiego preliminare di ciclosporina; medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa, da rinnovare volta per volta, vendibile al pubblico su prescrizione di centri ospedalieri o di specialisti - dermatologo, pneumologo, allergologo, otorinolaringoiatra, immunologo e pediatra (RNRL).

ricordare ai pazienti adolescenti la necessità della terapia quotidiana. Lo studio ha dimostrato che l'invio quotidiano di SMS agli adolescenti ha portato a miglioramenti significativi nell'aderenza della terapia, con miglioramenti nella cura di sé dei pazienti adolescenti e di conseguenza nella clinica.

DUPILUMAB

Il dupilumab è il primo biologico in grado di intervenire sulla fisiopatologia di tipo 2 della DA, combinando una buona efficacia terapeutica con una bassa incidenza di eventi avversi. Per tale motivo, questo biologico è già stato approvato per la dermatite sia negli USA sia in Europa, sia negli adulti sia negli adolescenti. La Tabella I riporta la cronologia delle varie approvazioni da parte della *Food and Drug Administration* (FDA), l'Agenzia Europea dei Medicinali (EMA) e l'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) all'utilizzazione clinica del dupilumab.

Meccanismo d'azione

Il dupilumab è un anticorpo monoclonale IgG4, interamente umano, con peso molecolare 147 Kda, diretto contro la subunità alfa del recettore dell'IL-4 (IL4Rα), subunità essenziale per indurre la segnalazione di IL-4 e IL-13. È noto infatti che la funzione biologica di IL-4 e IL-13 si esplica attraverso il legame di due sottotipi recettoriali (IL-4R), che condividono IL-4Rα. Il recettore di tipo I, IL-4R, composto dall'eterodimero IL-4Rα/γc, lega esclusivamente l'IL-4 mentre il tipo II, composto da IL-4Rα/IL-13Rα1, lega sia IL-4 sia IL-13. I recettori di tipo I sono espressi in cellule B e T, monociti, eosinofili e fibroblasti mentre i recettori di tipo II in cellule epiteliali e muscolari lisce, fibroblasti, monociti e cellule B attivate. Il *binding* di legame sollecita la transfosforilazione e l'attivazione della subunità recettoriale associata alla famiglia di proteine JAK chinasi, che include JAK1, JAK2/Tyk e JAK3, associate rispettivamente a IL-4Rα, IL-13Rα1 e catena γc. L'attivazione di JAK chinasi comprende differenti segnali quali STAT6, IRS/PI3K/mTORC2/AKT, SHC/MAPK e Shp-1 [34]. Attraverso questa complessa cascata di segnali l'IL-4Rs gioca, come già detto, un ruolo chiave nella differenziazione delle cellule Th2 e nello *switch* delle cellule B verso la produzione di IgE. Recenti studi hanno inoltre dimostrato che la via IL-4R presenta un ruolo ulteriore nel modulare la tolleranza immune attraverso i Treg, critici nell'infiammazione cronica della dermatite e dell'asma. È stato evidenziato infatti come segnali cronici attraverso l'asse IL-4R/STAT6 alterino l'immunotolleranza, promuovendo la completa conversione delle cellule Treg in linfociti Th2 che a loro volta amplificano e mantengono l'infiammazione cronica [34].
In una malattia come la DA è poi di notevole interesse il fatto che IL-4 e IL-13 sono in grado di bloccare la produzione di alcune proteine necessarie alla corretta formazione della barriera. Infatti agiscono sulla differenziazione dei cheratinociti e *down*-regolano la produzione di FLG, loricrina e involucrina, molecole di adesione, peptidi antimicrobici (beta-difensine e catelicina LL-37) e ceramidi, contribuendo così ad amplificare il difetto di barriera [35] (Fig. 2).

Utilizzo di dupilumab nella DA da moderata a grave degli adolescenti: alcuni studi clinici

La Tabella II elenca gli studi fondamentali da fase 1 a fase 4, che hanno permesso l'approvazione del biologico nella fascia di età degli adolescenti.

TABELLA II. Dupilumab in adolescenti affetti da dermatite moderata-grave.

Principali studi
Studio di fase 2 in aperto R 668-AD1412
Farmacocinetica, sicurezza, efficacia in pazienti dai 6 ai 17 anni
Liberty AD ADOL
Studio di fase 3 monoterapia pilota R 668-AD 1526
Sicurezza ed efficacia in pazienti dai 12 ai 17 anni
Liberty AD PED OLE
Studio di fase 3 *Open-Label Extension* (OLE) R 668-AD 1434
Sicurezza ed efficacia in pazienti 6 mesi a < 18 anni

FIGURA 2. IL-4 e IL-13: citochine chiave nell'infiammazione di tipo 2 della DA. La sovraespressione sostenuta delle citochine IL-4 e IL-13 porta a un'amplificazione dell'infiammazione di tipo 2, causando disregolazione immune nella cute, sia lesionata sia non, contribuendo al potenziamento del prurito e alla cronicizzazione dell'infiammazione stessa. IL-4 e IL-13 coadiuvano anche ad aggravare il difetto di barriera attraverso la differenziazione dei cheratinociti e la *down*-regolazione di filaggrina, peptidi antimicrobici, ceramidi, loricrina, involucrina e molecole di adesione (da Noda et al., 2015 [36]; Guttman-Yassky et al., 2011 [37]; Guttman-Yassky et al., 2013 [38]; Biedermann et al., 2015 [39], mod.).

Il profilo di farmacocinetica, efficacia e sicurezza a lungo termine del dupilumab in adolescenti affetti da DA da moderata a grave è riportato nello studio multicentrico di fase 2 e relativo studio di estensione in *open label*.

I risultati ottenuti dimostrano che il profilo farmacocinetico è simile a quello dei pazienti adulti e i dati di sicurezza a 52 settimane supportano l'utilizzo a lungo termine del biologico anche negli adolescenti [40].

Simpson ha presentato i risultati di efficacia e sicurezza di uno studio di fase 3, multicentrico, randomizzato, in doppio cieco controllato *vs* placebo, a gruppi paralleli (LIBERTY-AD-ADOL: NTC03054428). I pazienti, adolescenti (≥ 12; < 18 anni) con DA moderata-grave, sono stati trattati con dupilumab per via sottocutanea ogni 2 settimane (q2w; 200 mg se il peso al basale era < 60 kg, 300 mg se il peso al basale era ≥ 60 kg) oppure ogni 4 settimane (q4w, 300 mg) e con placebo, q2w per 16 settimane [41].

Duecentocinquantuno pazienti sono stati randomizzati in tre gruppi: 82 con dupilumab a 200 o 300 mg q2w, 84 a 300 mg q4w e 85 con placebo. Alla 16ª settimana di terapia, una percentuale significativamente più alta di pazienti trattati con dupilumab, rispetto ai pazienti con placebo, ha ottenuto un punteggio *Investigator's Global Assessment* (IGA) di 0 o 1 e un miglioramento ≥ 75% nel punteggio dell'EASI-75. Il dupilumab ha anche migliorato significativamente il punteggio EASI e il *Peak Pruritus* NRS dal basale alla 16ª settimana. Le risposte al trattamento sono state numericamente più elevate nel gruppo dupilumab ogni 2 settimane *vs* ogni 4 settimane sia nell'*endpoint* primario (es. IGA 0/1, EASI-75) sia nei principali *outcome* secondari (NRS ≥ 3, EASI-50). Dal basale alla settimana 16, i punteggi del CDLQI e del *Patient Oriented Eczema Measure* (POEM) sono significativamente migliorati con dupilumab ogni 2 settimane o ogni 4 settimane *vs* placebo.

L'incidenza di eventi avversi era simile nei tre gruppi. I tassi di esacerbazione della DA (ogni 2 settimane: 18,3%; ogni 4 settimane: 18,1%; placebo: 24,7%) e le infezioni cutanee non erpetiche (ogni 2 settimane: 11,0%; ogni 4 settimane: 13,3%; placebo: 20,0%) sono risultati numericamente più elevati con placebo *vs* dupilumab. La congiuntivite (ogni 2 settimane: 9,8%; ogni 4 settimane: 10,8%; placebo: 4,7%) e le reazioni nel sito di iniezione (ogni 2 settimane: 8,5%; ogni 4 settimane: 6,0%; placebo: 3,5%) erano più comuni con dupilumab *vs* placebo.

Una *post-hoc* analisi del medesimo studio di fase III ha valutato l'impatto del trattamento con dupilumab *vs* placebo sul raggiungimento di miglioramenti clinicamente significativi di segni e sintomi della DA e della QoL [24].

Un miglioramento clinicamente significativo era definito come un miglioramento di ≥ 50% EASI, ≥ 3 punti nella NRS o ≥ 6 punti nel CDLQI basale.

Ottantaquattro pazienti hanno ricevuto dupilumab alla dose di 300 mg ogni 4 settimane, 82 di 200 o 300 mg ogni 2 settimane e 85 solo placebo. È stata inoltre effettuata un'analisi di sottogruppo *post-hoc* su 214 pazienti con IGA > 1 alla settimana 16. Dei pazienti che hanno ricevuto dupilumab ogni 2 settimane, l'80,5% (66/82) ha riscontrato miglioramenti clinicamente significativi nei segni e nei sintomi della DA e/o nella QoL alla settimana 16 [*vs* placebo, 20/85 (23,5%), diffe-

renza 57,0% (95% CI 44,5-69,4); ogni 4 settimane *vs* placebo, 53/84 (63,1%), differenza 39,6% (95% CI 25,9-53,3); entrambi p < 0,0001].
Per valutare efficacia e tempi del dupilumab sul sintomo del prurito, sono stati analizzati i dati di 1505 pazienti adolescenti e adulti con DA moderata-grave inclusi in 4 studi controllati randomizzati, trattati fino a 52 settimane. I pazienti adulti sono stati trattati con dupilumab 300 mg 2 volte a settimana o con placebo in monoterapia (SOLO 1: NCT02277743; SOLO 2: NCT02277769) oppure con corticosteroidi topici concomitanti (CHRONOS: NCT02260986). I pazienti adolescenti sono stati trattati con dupilumab in monoterapia 2 volte a settimana (200 mg per un peso al basale < 60 kg; 300 mg per un peso al basale ≥ 60 kg).
In tutti e quattro gli studi randomizzati, il trattamento con dupilumab ha mostrato miglioramenti rapidi e sostenuti nell'entità del prurito, a partire dalla prima dose. Le risposte positive di miglioramento sono aumentate progressivamente e si sono mantenute per tutta la durata del trattamento, a 1 anno [42].
Questi recenti dati confermano che il trattamento con dupilumab ha un effetto rapido e prolungato sul prurito nei pazienti adulti e adolescenti con DA da moderata a grave.
Informazioni dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'EMA, *http://www.ema.europa.eu.*

CONCLUSIONI

La terapia dei quadri clinici severi della DA in età adolescenziale è stata finora effettuata con l'utilizzo di immunosoppressori che agiscono in modo aspecifico. Con i farmaci biologici entriamo finalmente in una nuova fase dove si può mirare e raggiungere in modo più preciso il bersaglio su cui agire, grazie a una risposta più efficace e più sicura nella regolazione del sistema immunitario disfunzionale. Il dupilumab si pone quindi come un'importante opportunità terapeutica per gli adolescenti con DA moderata-grave. Il lavoro di *Consensus* italiano, emanato da varie Società scientifiche, ha declinato in materia di raccomandazione relativa a dupilumab, quanto segue: "[...]: Dupilumab è approvato per l'uso negli adolescenti con DA moderata-grave eleggibili al trattamento sistemico. In base all'esperienza acquisita nei pazienti adulti e in considerazione della sua provata efficacia e dell'elevato profilo di tollerabilità, dupilumab si può attualmente considerare negli adolescenti come trattamento sistemico di prima linea" (*Statement 20*) [6].

Bibliografia

1 Langan SM, Irvine AD, Weidinger S. Atopic dermatitis. Lancet 2020;396:345-60. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31286-1

2 Asher MI, Montefort S, Bjorksten B. et al.; on behalf of the ISAAC Phase Three Study Group. Worldwide time trends in the prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and eczema in childhood: ISAAC phases one and three repeat multicountry cross-sectional surveys. Lancet 2006;368:733-43. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(06)69283-0

3 Shaw TE, Currie GP, Koudelka CW, et al. Eczema prevalence in the United States: data from the 2003 National Survey of Children's Health. J Invest Dermatol 2011;131:67-73. https://doi.org/10.1038/jid.2010.251

4 McKenzie C, Silverberg JI. The prevalence and persistence of atopic dermatitis in urban United States children. Ann Allergy Asthma Immunol 2019;123:173-8. https://doi.org/10.1016/j.anai.2019.05.014

5 El Hachem M, Naldi L, Neri I, et al. Atopic dermatitis in schoolchildren and adolescent: a critical review of Italian epidemiological data and systemic treatments. G Ital Dermatol Venereol 2020 Oct 16. Online ahead of print. https://doi.org/10.23736/S0392-0488.20.06669-9

6 Calzavara-Pinton P, Belloni Fortina A, Bonamonte D, et al; RADAR Group. Diagnosis and management of moderate to severe atopic dermatitis in adolescents. A Consensus by the Italian Society of Dermatology and Venereology (SIDeMaST), the Italian Association of Hospital Dermatologists and Public Health (ADOI), the Italian Association of Hospital and Territorial Allergists and Immunologists (AAIITO), the Italian Society of Allergy, Asthma and Clinical Immunology (SIAAIC), the Italian Society of Pediatric Allergy and Immunology (SIAIP), the Italian Society of Allergological, Occupational and Environmental Dermatology (SIDAPA), and the Italian Society of Pediatric Dermatology (SIDerP). G Ital Dermatol Venereol 2020 May 21. https://doi.org/10.23736/S0392-0488.20.06654-7

7 Wollenberg A, Christen-Zach S, Taieb A. ETFAD//EADV Eczema Task Force 2020 position paper on diagnosis and treatment of atopic dermatitis in adults and children. J Eur Acad Dermatol Venereol 2020 Nov 17. Online ahead of print. https://doi.org/10.1111/jdv.16892

8 Galli E, Cinicola B, Carello R, et al. Atopic dermatitis. Acta Biomed 2020;91(11-S):e2020011. https://doi.org/10.23750/abm.v91i11-S.10313

9 Reiger M, Traidl-Hoffmann C, Neumann AU. The skin microbiome as a clinical biomarker in atopic eczema: promises, navigation, and pitfalls. J Allergy Clin Immunol 2020;145:93-6. https://doi.org/10.1016/j.jaci.2019.11.004

10 Danby SG, Cork MJ. pH in atopic dermatitis. Curr Probl Dermatol 2018;54:95-107. https://doi.org/10.1159/000489523

11 Elias PM. Primary role of barrier dysfunction in the pathogenesis of atopic dermatitis. Exp Dermatol 2018;27:847-51. https://doi.org/10.1111/exd.13693

12 Galli E, Fantò M, Maiello N. Novità nella dermatite atopica. Parte 2: patogenesi e terapia. Not Allergol 2019;37(1):4-13.

13 Nakajima S, Nomura T, Common J, et al. Insights into atopic dermatitis gained from genetically defined mouse models. J Allergy Clin Immunol 2019;143:13-25. https://doi.org/10.1016/j.jaci.2018.11.014

14 Berdyshev E, Goleva E, Bronova I, et al. Lipid abnormalities in atopic skin are driven by type 2 cytokines. JCI Insight 2018;3:e98006. https://doi.org/10.1172/jci.insight.98006

15 Licari A, Castagnoli R, Marseglia A, et al. Dupilumab to treat type 2 infammatory diseases in children and adolescents. Pediatric Drugs 2020;22:295-310. https://doi.org/10.1007/s40272-020-00387-2

16 LaPorte SL, Juo ZS, Vaclavikova J, et al. Molecular and structural basis of cytokine receptor pleiotropy in the interleukin-4/13 system. Cell 2008;132:259-72. https://doi.org/10.1016/j.cell.2007.12.030

17 Wynn TA. Type 2 cytokines: mechanisms and therapeutic strategies. Nat Rev Immunol 2015;15:271-82. https://doi.org/10.1038/nri3831

18 Tham EH, Leung DY. Mechanisms by which atopic dermatitis predisposes to food allergy and the atopic march. Allergy Asthma Immunol Res 2019;11:4-15. https://doi.org/10.4168/aair.2019.11.1.4

19 Bautista DM, Wilson SR, Hoon MA. Why we scratch an itch: the molecules, cells and circuits of itch. Nat Neurosci 2014;17:175-82. https://doi.org/10.1038/nn.3619

20 Matterne U, Böhmer MM, Weisshaar E. Oral H1 antihistamines as 'add-on' therapy to topical treatment for eczema. Cochrane Database Syst Rev 2019;1:CD012167. https://doi.org/10.1002/14651858.CD012167.pub2

21 Cetjen LK, Mack MR, Feng J, et al. Sensory neurons co-opt classical immune signaling pathways to mediate chronic itch. Cell 2017;171:217-28. https://doi.org/10.1016/j.cell.2017.08.006

22 Cevikbas F, Wang X, Akiyama T, et al. A sensory neuron-expressed IL-31 receptor mediates T helper cell-dependent itch: involvement of TRPV1 and TRPA1. J Allergy Clin Immunol 2014;133:448-60. https://doi.org/10.1016/j.jaci.2013.10.048

23 Czarnowicki T, He H, Canter T, et al. Evolution of pathologic T-cell subsets in patients with atopic dermatitis from infancy to adulthood. J Allergy Clin Immunol 2020;145:215-28. https://doi.org/10.1016/j.jaci.2019.09.031

24 Paller AS, Bansal A, Simpson EL, et al. Clinically meaningful responses to dupilumab in adolescents with uncontrolled moderate-to-severe atopic dermatitis: post-hoc analyses from a randomized clinical trial. Am J Clin Dermatol 2020;21:119-31. https://doi.org/10.1007/s40257-019-00478-y

25 Ricci G, Bellini F, Dondi A, et al. Atopic dermatitis in adolescence. Dermatol Reports 2011;4:e1. https://doi.org/10.4081/dr.2012.e1

26 Darabi K, Hostetler SG, Bechtel MA, et al. The role of Malassezia in atopic dermatitis affecting the head and neck of adults. J Am Acad Dermatol 2009;60:125-36. https://doi.org/10.1016/j.jaad.2008.07.058

27 Ziyab AH, Raza A, Karmaus W, et al. Trends in eczema in the first 18 years of life: results from the Isle of Wight 1989 birth cohort study. Clin Exp Allergy 2010;40:1776-84. https://doi.org/10.1111/j.1365-2222.2010.03633.x

28 Cho S, Kim HJ, Oh SH, et al. The influence of pregnancy and menstruation on the deterioration of atopic dermatitis symptoms. Ann Dermatol 2010;22:180-5. https://doi.org/10.5021/ad.2010.22.2.180

29 Ricci G, Bendandi B, Bellini F, et al. Atopic dermatitis: quality of life of young Italian children and their families and correlation with severity score. Pediatr Allergy Immunol 2007;18:245-9. https://doi.org/10.1111/j.1399-3038.2006.00502.x

30 Slattery MJ, Essex MJ. Specificity in the association of anxiety, depression and atopic disorders in a community sample of adolescents. J Psychiat Resh 2011;45:788-95. https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2010.11.003

31 Saunes M, Smidesang I, Holmen TL, et al. Atopic dermatitis in adolescent boys is associated with greater psychological morbidity compared with girls of the same age: the Young-HUNT study. Br J Dermatol 2007;156:283-8. https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.2006.07688.x

32 Kosse RC, Bouvy ML, Daanen M, et al. Adolescents' perspectives on atopic dermatitis treatment - experiences, preferences, and beliefs. JAMA Dermatol 2018;154:824-7. https://doi.org/10.1001/jamadermatol.2018.1096

33 Pena-Robichaux V, Kvedar JC, Watson AJ. Text messages as a reminder aid and educational tool in adults and adolescents with atopic dermatitis: a pilot study. Dermatol Res Pract 2010;2010:894258. https://doi.org/10.1155/2010/894258

34 Harb H, Chatila TA. Mechanisms of dupilumab. Clin Exp Allergy 2020;50:5-14. https://doi.org/10.1111/cea.13491

35 Rohner MH, Thormann K, Cazzaniga S. Dupilumab reduces inflammation and restores the skin barrier in patients with atopic dermatitis. Allergy 2020 Nov 19. Online ahead of print. https://doi.org/10.1111/all.14664

36 Noda S, Krueger JG, Guttman-Yassky E. The translational revolution and use of biologics in patients with inflammatory skin diseases. J Allergy Clin Immunol 2015;135:324-36. https://doi.org/10.1016/j.jaci.2014.11.015

37 Guttman-Yassky E, Nograles KE, Krueger JG. Contrasting pathogenesis of atopic dermatitis and psoriasis - part II: immune cell subsets and therapeutic concepts. J Allergy Clin Immunol 2011;127:1420-32. https://doi.org/10.1016/j.jaci.2011.01.054

38 Guttman-Yassky E, Dhingra N, Leung DY. New era of biologic therapeutics in atopic dermatitis. Expert Opin Biol Ther 2013;13:549-61. https://doi.org/10.1517/14712598.2013.758708

39 Biedermann T, Skabytska Y, Kaesler S, et al. Regulation of T cell immunity in atopic dermatitis by microbes: the yin and yang of cutaneous inflammation. Front Immunol 2015;6:353. https://doi.org/10.3389/fimmu.2015.00353

40 Cork MJ, Thaçi D, Eichenfield LF, et al. Dupilumab in adolescents with uncontrolled moderate-to-severe atopic dermatitis: results from a phase IIa open-label trial and subsequent phase III open-label extension. Br J Dermatol 2020;182:85-96. https://doi.org/10.1111/bjd.18476

41 Simpson EL, Paller AS, Siegried EC, et al. Dupilumab efficacy and safety in adolescents with moderate-to-severe atopic dermatitis: results from a multicenter, randomized, placebo controlled, double-blind, parallel-group, phase 3 study. JAMA Dermatol 2020;156:44-56. https://doi.org/10.1001/jamadermatol.2019.3336

42 Silverberg JI, Yosipovitch G, Simpson EL, et al. Dupilumab treatment results in early and sustained improvements in itch in adolescents and adults with moderate to severe atopic dermatitis: analysis of the randomized phase 3 studies SOLO 1 and SOLO 2, AD ADOL, and CHRONOS. J Am Acad Dermatol 2020;82:1328-36. https://doi.org/10.1016/j.jaad.2020.02.060

SIAIP

Letteratura in pillole

Commento a cura di Valentina Guarnieri
Ospedale Meyer, Firenze

EFFECTIVENESS AND IMPACT OF THE 4CMenB VACCINE AGAINST GROUP B MENINGOCOCCAL DISEASE IN TWO ITALIAN REGIONS USING DIFFERENT VACCINATION SCHEDULES: A FIVE-YEAR RETROSPECTIVE OBSERVATIONAL STUDY (2014-2018)

C. Azzari, M. Moriondo, F. Nieddu, et al.

Vaccines (Basel) 2020;8:469. https://doi.org/10.3390/vaccines8030469

La malattia meningococcica invasiva (MMI) è una patologia severa che colpisce prevalentemente i bambini nella fascia di età 0-5 anni e si stima che la sua incidenza globale sia pari a 1,2 milioni di persone ogni anno, con un tasso di mortalità del 10-20% ed un'elevata frequenza di gravi complicanze e sequele specialmente in età pediatrica. Il batterio *Neisseria Meningitidis* rappresenta il principale agente eziologico di meningite batterica e di sepsi a livello mondiale. Gran parte delle infezioni sono causate dai sierogruppi A, B, C, W e Y e negli ultimi 10 anni il sierogruppo B ha rappresentato il principale responsabile della malattia meningococcica invasiva in Europa e in Nord America ed è uno dei prevalenti per quanto riguarda l'America Latina. L'incidenza più alta di malattia viene riscontrata nel primo anno di vita ed in particolar modo tra il quarto e l'ottavo mese. Alla luce della gravità, della difficoltà di diagnosi e della rapida progressione dai primi sintomi all'eventuale exitus, la vaccinazione resta l'unico metodo preventivo a nostra disposizione per difenderci dalla malattia meningococcica.

Nel 2104 è stato approvato in Italia un vaccino a 4 componenti contro il MenB (4CMenB) prodotto da GSK con il nome commerciale Bexsero®. Il 4CMenB è un vaccino innovativo basato sulla tecnica della *reverse vaccinology* resa possibile dal sequenziamento del genoma batterico.

La Regione Toscana nel 2014 e la Regione Veneto nel 2015 hanno introdotto per prime in Italia il vaccino 4CMenB all'interno del proprio programma pubblico di immunizzazione infantile. Il vaccino è stato poi successivamente inserito nel Programma Nazionale di Prevenzione Vaccinale italiano 2017-2019.

La Toscana e il Veneto hanno scelto due differenti schemi di vaccinazione: uno schema a 4 dosi per la Toscana (2°,4°,6° e 12°-13° mese di vita) ed uno schema a tre dosi per il Veneto (7°, 9° e 13°-15° mese di vita).

Nel nostro studio è stata valutata l'efficacia della vaccinazione a distanza di 5 anni dalla sua introduzione nelle due regioni ed è stato studiato l'impatto ottenuto con i due diversi piani di somministrazione. L'efficacia è una misura che valuta la bontà di un vaccino nella prevenzione dei casi. L'impatto invece valuta la strategia di una vaccinazione. A parità di bontà di vaccini, infatti, l'utilizzo di due strategie diverse si rifletterà in maniera diversa sulla riduzione dei casi nella popolazione.

La popolazione di studio è rappresentata dai bambini fra 0 e 5 anni in Toscana e fra 0 e 4 anni in Veneto in considerazione della diversa data di introduzione del vaccino nelle due realtà regionali e perciò della diversa eligibilità della popolazione in studio.

In Toscana, i periodi di riferimento considerati sono stati 2006-2013 (era pre-4CMenB) e 2014-2018 (era post-4CMenB); In Veneto, rispettivamente, 2007-2014 e 2015-2018.

Il nostro studio osservazionale retrospettivo si è basato sulla raccolta dati dei casi di MMI provenienti dal Registro Nazionale di Sorveglianza Molecolare organizzato e gestito dal nostro

© Copyright by Società Italiana di Allergologia e Immunologia Pediatrica

OPEN ACCESS

L'articolo è OPEN ACCESS e divulgato sulla base della licenza CC-BY-NC-ND (Creative Commons Attribuzione – Non commerciale – Non opere derivate 4.0 Internazionale). L'articolo può essere usato indicando la menzione di paternità adeguata e la licenza; solo a scopi non commerciali; solo in originale. Per ulteriori informazioni: https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/deed.it

laboratorio (Laboratorio di Immunologia e Microbiologia Molecolare dell'Ospedale Pediatrico Universitario Meyer a Firenze). Per ogni caso incluso nel registro la conferma di laboratorio è stata effettuata con metodi colturali (positività per *Neisseria Meningitidis*) e/o molecolari (positività in Realtime-PCR per il gene ctrA). Tutti i campioni sono stati inoltre sierotipizzati.
Le coperture vaccinali medie per 4CMenB nella popolazione target nel periodo post vaccinazione sono state ricavate dall'anagrafe vaccinale regionale. I casi di MMI che risultavano in pari per età con il piano vaccinale della propria regione sono stati considerati come vaccinati, indipendentemente dal numero di dosi ricevute, a condizione che ne avessero avuta almeno una.
Per la valutazione dell'efficacia (VE) è stata usato il metodo di *screening* di Farrington che suggerisce la seguente formula:

$$VE = 1 - ((PCV/(1-PCV))/((PPV/(1-PPV))$$

dove PCV rappresenta la proporzione di bambini vaccinati con 4CMenB fra i casi di MMI e PPV è la copertura media dei bambini per coorte di nascita.
L'impatto *(impact)* è stato calcolato considerando la riduzione del tasso di incidenza nei periodi pre- e post-4CMenB per ogni fascia di età:

$$Impact = 1 - IRR$$

dove IRR è il rapporto fra il tasso di incidenza post e quello pre-vaccinazione. Dallo studio è emerso che in Toscana nel periodo pre-4CMenB sono stati diagnosticati 31 casi di MenB e 4 casi nel periodo post-4CMenB con un'incidenza rispettivamente di 1,96 per 100.000 bambini verso 0.62 per 100.000 bambini negli anni post-vaccino; in Veneto i casi nel periodo pre-4CMenB sono stati 34 contro 7 nel periodo successivo all'introduzione del vaccino per un'incidenza di 1,94 casi per 100.000 bambini nell'epoca pre-vaccino e 1,34 casi per 100.000 bambini nell'epoca post-vaccino. Per quanto riguarda la distribuzione per fasce di età il numero più alto di casi si colloca nel primo anno di vita. Nella fascia 0-1 anno sono stati diagnosticati nel periodo pre-4CMenB 14 casi di IMM in Toscana e 17 in Veneto, mentre nel periodo post-4CMenB i casi si sono ridotti a 2 in Toscana e 4 in Veneto.
Sulla base dell'elaborazione statistica di questi dati, delle popolazioni e dei dati di copertura vaccinale, l'efficacia della vaccinazione (VE) è risultata pari a 93,6% (95% CL 55,5; 99,1) in Toscana e 91% (95% CL 59,9; 97,9) in Veneto.
Per quanto riguarda l'impatto, l'*overall impact* (che considera i casi di MenB nell'intera popolazione di riferimento: vaccinata e non vaccinata) risulta pari al 0,68 (95% CL 0,09; 0,88) in Toscana e 0,31 in Veneto (95% CL -0,56; 0,99).
Lo studio pertanto dimostra che il vaccino 4CMenB ha avuto un'efficacia del 91-93,6% nel prevenire la MMI da sierogruppo B nelle due regioni italiane prese in esame, dove il vaccino è stato incluso nei piani vaccinali per l'infanzia. In entrambe le regioni si è potuto rilevare un rapido declino dei casi di MMI da sierogruppo B fino alla quasi totale scomparsa dei casi nei bambini vaccinati. L'impatto è risultato evidente sin dal primo anno dopo l'inizio del programma di vaccinazione. L'impatto maggiore osservato in Toscana rispetto al Veneto è probabilmente dovuto all'anticipato inizio del piano vaccinale al secondo mese di vita. D'altronde questo risultato non è inaspettato alla luce di dati sia italiani che inglesi che indicano come il picco più alto di incidenza della malattia meningococcica sia proprio nella fascia di età fra i 4 e gli 8 mesi.
In conclusione, è possibile affermare che il vaccino 4CMenB contro la MMI da sierogruppo B introdotto dalle Regioni Toscana e Veneto, rispettivamente nel 2104 e 2015, ha dimostrato un'elevata efficacia in entrambe le regioni proteggendo molti bambini dalla malattia e un impatto più elevato in Toscana dove la vaccinazione è iniziata precocemente, nel 2° mese in vita. La strategia di inizio precoce garantisce infatti una maggiore protezione al gruppo di bambini a maggior rischio, quello fra i 4 e 8 mesi di vita.
Il risultato incoraggiante sul potenziale preventivo della vaccinazione potrà essere in futuro confermato da ulteriori studi multicentrici (al momento in corso in Italia) che permetteranno di stimare con maggior precisione l'impatto e l'efficacia e di monitorarne le coperture vaccinali.

SIAIP
Società Italiana di Allergologia e Immunologia Pediatrica

RIAP diventa FAD ECM

I contenuti della rivista RIAP rientrano nel programma di Formazione a Distanza promosso **dalla SIAIP**

4 CORSI 2020-2021
GRATUITI PER I SOCI SIAIP:

- **Immunità e sistema nervoso: le complicanze neurologiche delle immunodeficienze primitive**
- **Anafilassi da esercizio cibo-dipendente o meglio da sommazione**
- **Le sindromi da attivazione mastocitaria**
- **Allergia al veleno di imenotteri in età pediatrica**

Responsabili Scientifici:
Marzia Duse, Gian Luigi Marseglia, Giampaolo Ricci

Info presto disponibili su www.siaip.it

Società Italiana di Pediatria | provider n.1172

BioMedia
Partner Tecnologico

info@siaip.it