

Letteratura in pillole

A cura di Stefania Arasi¹, Ilenia Panasiti²

¹ Area di Ricerca Traslationale nelle Specialità Pediatriche, Divisione di Allergologia, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, IRCCS, Roma; ² Università degli Studi di Messina

Allergen Immunotherapy in children with respiratory allergic diseases

S. Arasi, G.B Pajno, I. Panasiti, et al.

Minerva Pediatr 2020;72:343-357. <https://doi.org/10.23736/S0026-4946.20.05959-9>

INTRODUZIONE

L'immunoterapia allergene-specifica (AIT) costituisce un trattamento clinicamente efficace e sicuro per le malattie respiratorie allergiche, in grado di modificarne la storia naturale. Consiste nella somministrazione di dosi crescenti di estratti allergenici, al fine di indurre uno stato di tolleranza clinica ed immunologica in caso di una successiva esposizione agli allergeni incriminati. L'infanzia, pertanto, è stata proposta come il periodo finestra di intervento migliore, sia in termini di trattamento che di prevenzione. L'AIT veniva introdotta nella pratica clinica più di un secolo fa su basi empiriche, evolvendosi negli anni con un notevole miglioramento sia dell'efficacia che della sicurezza dell'AIT. Nella pratica clinica, le vie di somministrazione convenzionali sono attualmente quella sottocutanea (SCIT) e quella sublinguale (SLIT), entrambe in grado di influenzare e modulare la risposta immunologica di tipo Th2. Altre vie, come quella epicutanea (EPIT) e quella intralinfatica (ILIT) sono tutt'ora oggetto di studio. La SCIT, con estratti modificati e non, viene solitamente somministrata come deposito adsorbito su idrossido di alluminio o tirosina. I protocolli di somministrazione esistenti sono eterogenei, poiché differiscono in numero di iniezioni, dose somministrata e rapidità con cui il paziente raggiunge la dose di mantenimento. A seconda del prodotto specifico, i protocolli di SCIT convenzionale prevedono almeno un'iniezione (fino a tre) alla settimana durante una fase di incremento che dura un numero variabile di settimane; segue una fase di mantenimento, durante la quale le iniezioni vengono effettuate ogni due, fino a sei settimane, per un periodo in genere di 3-5 anni.

L'introduzione della SLIT è più recente, i primi dati risalgono ad uno studio del 1986 (cioè 75 anni dopo il primo studio sulla SCIT). Può essere somministrata sotto forma di compresse o di gocce a rapida dissoluzione trattenute sotto la lingua per almeno un minuto e poi deglutite. Nella rinite allergica stagionale (AR), si raccomanda di assumere la SLIT in modo continuo o pre/co-stagionale (nelle pollinosi), almeno due mesi (meglio quattro mesi) prima dell'inizio della stagione pollinica.

QUANDO PRENDERE IN CONSIDERAZIONE L'AIT?

Indicazioni

L'AIT è raccomandata nella rinite allergica/congiuntivite con o senza asma allergico, con evidenza di sensibilizzazione IgE specifica verso allergeni inalanti clinicamente rilevanti. Poiché si tratta di un trattamento specifico, l'identificazione dell'allergene o degli allergeni alla base dei sintomi del paziente rappresenta il primo passo imperativo per selezionare correttamente il prodotto allergenico da utilizzare. Soprattutto nei pazienti con sensibilizzazione a multiple sorgenti allergiche (polisensibilizzati), i test di prima linea, ovvero i test cutanei ed i livelli di IgE verso estratti allergenici, possono essere insufficienti per identificare chiaramente l'allergene inalante chiave alla guida dei sintomi allergici. La diagnostica molecolare può oggi aiutare a discriminare le sensibilizzazioni primarie dalle reazioni crociate e, quindi, aiutare il clinico nella selezione degli allergeni da utilizzare in maniera mirata. Il test di provocazione nasale o congiuntivale è stato proposto per testare a livello locale la rilevanza clinica della sensibilizzazione sistemica. Tuttavia, questo test è attualmente limitato principalmente al contesto di ricerca.

Attualmente, l'AIT è consigliato in pazienti con sintomi di AR da moderati a gravi, secondo la più recente classificazione ARIA. Tuttavia, l'AIT può essere presa in considerazione anche nei pazienti con rinite allergica meno grave allorché si voglia ottenere un'efficacia a lungo termine, compreso il potenziale meccanismo di prevenzione dell'asma.

L'uso di AIT nei bambini con asma è stato oggetto di dibattito a causa della mancanza di evidenze

CORRISPONDENZA

Ilenia Panasiti

ileniapanasiti89@gmail.com

Come citare questo articolo: Allergen

Immunotherapy in children with respiratory allergic diseases. Commento a cura Arasi S, Panasiti I. Rivista di Immunologia e Allergologia Pediatrica 2021;35(02):27-28.

© 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>

comprovate soprattutto nella popolazione pediatrica. Sulla base della letteratura attuale, l'asma grave non controllato rimane una controindicazione assoluta alla prescrizione di AIT. L'AIT può abbassare il tasso di esacerbazioni asmatiche ma attualmente le prove sono limitate nei bambini in età prescolare e l'AIT può essere avviata a partire dai 5 anni di età.

Controindicazioni

Prima di iniziare l'AIT, il medico dovrà valutare la presenza di possibili controindicazioni assolute o relative correlate al paziente. Sebbene la maggior parte dei dati provenga da segnalazioni di casi o serie di casi di eventi avversi gravi e non da studi clinici, l'asma non controllato è riconosciuto come una controindicazione assoluta, assieme alla presenza di una qualsiasi malattia autoimmune sistemica grave non controllata, o neoplasia maligna in fase attiva.

EFFICACIA

Per quanto concerne l'efficacia dell'AIT le evidenze presenti in letteratura sono abbastanza eterogenee. Per tali motivi, le attuali linee guida raccomandano fortemente una valutazione individuale, basata sul prodotto e sulle prove di efficacia dello stesso prima che venga avviato.

L'AIT costituisce un modello esemplificativo di "Medicina di precisione". Perciò, la corretta identificazione dell'allergene o degli allergeni chiave che guidano i sintomi, sono fondamentali così come l'identificazione dei fattori predittivi di risposta al trattamento. In questa prospettiva, è fondamentale rilevare i fattori in grado di influenzare l'efficacia dell'AIT. Soprattutto in aree con un'elevata complessità biologica, come quella mediterranea, uno dei problemi maggiori è l'elevato numero di polisensibilizzazioni, anche nella popolazione pediatrica. Recentemente, le linee guida europee hanno suggerito che anche i pazienti polisensibilizzati e poliallergici, per allergeni tassonomicamente omologhi, possono essere candidati a ricevere AIT con un singolo allergene o con una miscela di allergeni omologhi.

PER QUANTO TEMPO DOVREBBE ESSERE PRESCRITTA L'AIT?

I dati attualmente disponibili suggeriscono che l'AIT (per entrambe le vie di somministrazione SCIT e SLIT) dovrebbe essere utilizzata a partire dai 5 anni di età, per almeno 3-5 anni al fine di ottenere una significativa efficacia clinica, in grado di modificare la storia naturale delle malattie respiratorie allergiche e prevenirne l'evoluzione. Il miglioramento clinico, in termini di riduzione della gravità dei sintomi e di assunzione dei farmaci, si può ragionevolmente attendere già nel primo anno di terapia. Pertanto, la durata totale dell'AIT (cioè da 3 a 5 anni o anche di più) deve essere stabilita su base individuale.

Sicurezza

Il profilo di sicurezza di SCIT e SLIT nella popolazione pediatrica è stato accuratamente valutato nella maggior parte degli studi clinici. È stato dimostrato che sia la SCIT che la SLIT sono trattamenti sicuri e ben tollerati nei bambini con AR e asma allergico adeguatamente controllato.

SCIT

Nella via sottocutanea, la maggior parte delle reazioni sono locali a livello del sito di iniezione (arrossamento, prurito o gonfiore). L'adozione di misure locali, quali la crioterapia o l'utilizzo di glucocorticoidi topici o antistaminici orali sono utili per queste reazioni. Le reazioni sistemiche, tra cui asma, angioedema, orticaria generalizzata, anafilassi, sono state descritte in circa il 2% di tutti i pazienti trattati con SCIT. Tuttavia, raramente

sono state segnalate reazioni sistemiche fatali. La SCIT dovrebbe essere somministrata da personale esperto qualificato in ambito clinico, in strutture adeguate ad assistere qualsiasi reazione avversa, inclusa l'anafilassi grave. Poiché la reazione avversa si verifica in oltre l'80% delle reazioni entro 30 minuti dall'iniezione di SCIT, si raccomanda di eseguire l'osservazione clinica del paziente per almeno 30 minuti dopo l'iniezione.

SLIT

La SLIT presenta un profilo di sicurezza migliore della SCIT e gli eventi avversi sistemici segnalati sono inferiori e meno gravi. L'anafilassi è stata descritta in modo aneddotico e senza fatalità, in circa tre decenni di uso clinico. Di contro la SLIT presenta un'alta frequenza di reazioni avverse locali, di solito limitate alla mucosa orale anche se altre reazioni come asma, orticaria, dolori addominali, sono state osservate. Si raccomanda di osservare i pazienti per almeno 30 minuti dopo la somministrazione della prima dose da parte di personale in grado di gestire l'anafilassi in ambiente clinico.

Poiché la SLIT viene somministrata quotidianamente in ambiente domestico, dovrebbero essere fornite istruzioni specifiche ai pazienti per quanto riguarda la gestione delle reazioni avverse (per lo più locali), la gestione di eventuali interruzioni non pianificate del trattamento e le situazioni in cui la SLIT dovrebbe essere temporaneamente sospesa (es., infezioni orofaringee, gastroenterite acuta, esacerbazioni asmatiche).

LACUNE ATTUALI E PROSPETTIVE FUTURE

L'ampia eterogeneità degli studi clinici sull'AIT influisce sulla solidità delle prove attuali. Le evidenze degli studi differiscono riguardo le caratteristiche delle popolazioni valutate, ad esempio i bambini con predisposizione atopica hanno un rischio maggiore di sviluppare malattie allergiche, così come quelli affetti da dermatite atopica e/o allergia alimentare hanno un rischio maggiore di sviluppare altre malattie allergiche, rispetto agli adulti. L'età media della popolazione studiata è un altro fattore fondamentale poiché alcune manifestazioni possono anche scomparire spontaneamente. Le metodiche utilizzate, in riferimento ai criteri diagnostici, agli allergeni, alla formulazione dei prodotti utilizzati, alle dosi somministrate, alle vie di somministrazione, agli schemi di protocollo, alla durata del protocollo, gli endpoint principali, i report sui risultati sono tutti fattori ampiamente eterogenei nei diversi studi clinici. Inoltre, la disponibilità dei prodotti di AIT differisce tra i paesi e non tutti i prodotti AIT utilizzati forniscono dati sufficienti per supportare la loro efficacia nella pratica clinica. Il riconoscimento delle lacune presenti tra le evidenze attualmente disponibili, rappresenta una fase preliminare e obbligatoria per indurre, nel prossimo futuro, lo sviluppo di studi longitudinali prospettici progettati nel contesto della Medicina di precisione, su misura per il singolo individuo incluso il singolo paziente pediatrico.

Bibliografia di riferimento

- Arasi S, Pajno GB, Panasiti I, et al. Allergen immunotherapy in children with respiratory allergic diseases. *Minerva Pediatr* 2020;72:343-357. <https://doi.org/10.23736/S0026-4946.20.05959-9>
- Arasi S, Castelli S, Di Fraia M, et al. iAIT2020: an innovative algorithm for allergen immunotherapy prescription in seasonal allergic rhinitis. *Clin Exp Allergy* 2021 Mar 23. <https://doi.org/10.1111/cea.13867>
- Alvaro-Lozano M, Akdis CA, Akdis M, et al. EAACI Allergen Immunotherapy User's Guide. *Pediatr Allergy Immunol* 2020;31(Suppl 25):1-101. <https://doi.org/10.1111/pai.13189>
- Halken S, Larenas-Linnemann D, Roberts G, et al. EAACI Guidelines on Allergen Immunotherapy: prevention of allergy. *Pediatr Allergy Immunol* 2017;28:728-745. <https://doi.org/10.1111/pai.12807>
- Roberts G, Pfaar O, Akdis CA, et al. EAACI Guidelines on Allergen Immunotherapy: Allergic Rhinoconjunctivitis. *Allergy* 2018;73:765-798. <https://doi.org/10.1111/all.13317>