

L'IMMUNOTERAPIA NELLE ALLERGIE RESPIRATORIE IN SEI DOMANDE (PIÙ UNA)

GIORGIO LONGO

Clinica Pediatrica, IRCCS "Burlo Garofolo", Trieste

IMMUNOTHERAPY IN RESPIRATORY ALLERGIC DISEASE

(M&B 9, 592-598, 1998)

Key words

Asthma, Allergic rhinitis and rhinoconjunctivitis, Immunotherapy, Inhalant allergens

Summary

The Author presents the state-of-the art of specific immunotherapy (SIT) for respiratory allergic diseases. SIT is more efficacious in allergic diseases due to pollen rather than to perennial allergens, in children rather than in adults, in subjects with sensitivity to only one allergen, in patients with recent onset of asthma. In asthmatic patients, SIT provides little adjunctive effect with respect to environmental prophylaxis and inhaled steroids. There are data suggesting that early SIT can favourably affect the natural history of allergic diseases, but the evidence is not conclusive. SIT is a rather expensive and not entirely safe intervention and puts a considerable burden on the family. Costs and benefits must be evaluated on the basis of available evidence and on the specific problems presented by the patient.

Molto si è detto e si è scritto¹ sull'immunoterapia specifica (ITS), e inoltre oggi disponiamo di ampi e autorevoli *position paper* sull'argomento^{2,4}, eppure vi è la sensazione che mai nella lunga storia (quasi 80 anni!) di questa pratica terapeutica ci siano stati così tanti dubbi, incertezze e diversità di opinioni come in questo momento.

In questo mio scritto ho voluto mettere in rilievo, rispondendo alle sei domande più critiche, quelli che sono gli aspetti più dibattuti e attuali dell'ITS.

Quello che ne esce credo rappresenti un forse deludente, ma obiettivo e aggiornato, *state of the art* sull'argomento.

L'ITS È EFFICACE? E QUANTO EFFICACE?

È questa una domanda tutt'altro che scontata specie nell'asma bronchiale, ne è dimostrazione il fatto che rimane argomento di attualità in ogni convegno, tavola rotonda o pubblicazione^{5,7}.

La risposta che oggi possiamo dare con certezza è che L'ITS "funziona", ma che, per quanto riguarda entità del risultato, durata dello stesso, indicazioni, vi sono molti distinguo da fare; in primo luogo, devono essere considerate separatamente l'asma dalla rinocongiuntivite, le allergie perenni da quelle stagio-

nali, l'asma del bambino da quella dell'adulto e i soggetti monosensibili dai polisensibili⁸.

Malling⁹ ha affrontato l'argomento dell'efficacia dell'ITS iniettiva valutando tutti gli studi della letteratura (MEDLINE) che fossero stati condotti con il rigore scientifico del doppio cieco contro placebo. L'autore ha considerato soltanto i lavori pubblicati dopo il 1980, nella presunzione che da quella data gli estratti utilizzati fossero adeguatamente standardizzati. Su 43 studi riguardanti la rinite allergica, in 6 è stata documentata un'efficacia elevata (miglioramento dei sintomi superiore al 60%), mentre in 10 non è stata documentata alcuna efficacia (considerata tale quando la riduzione dei sintomi risultava inferiore al 30%). Interessante sottolineare come l'autore, nel definire arbitrariamente la soglia di efficacia, ricordi che la differenza statistica (valore del *p*) non è di per sé sufficiente per definire clinicamente efficace un trattamento: una riduzione del 10-20% nelle giornate con sintomi o nel ricorso ai farmaci rispetto al gruppo in trattamento placebo può essere significativa sotto il profilo statistico ma per il paziente assolutamente irrilevante.

Nella rinite i migliori risultati sono stati ottenuti con l'ITS per il polline delle graminacee (efficacia documentata in 14 studi su 15). Meno numerosi e meno

positivi i lavori nella rinite da acari: efficacia significativa in 3 studi su 5.

Nell'asma bronchiale gli studi in doppio cieco contro placebo sono stati 16 e ben 5 di questi non hanno evidenziato risultati sufficienti.

L'asma da polline delle graminacee è quello con migliore risposta all'ITS: efficacia dimostrata in 5 studi su 6. Nell'asma da acari un risultato positivo si è avuto invece soltanto in 2 studi su 4. L'ITS è risultata infine efficace in 2 studi su 2 nell'asma da epitelio di gatto, mentre l'unico studio con l'epitelio di cane ha prodotto risultati negativi.

Interessante a questo proposito ricordare un ampio studio controllato¹⁰ condotto con l'obiettivo di caratterizzare i soggetti con maggiore probabilità di ottenere buoni risultati dall'ITS per l'acaro della polvere. Da questa ricerca emerge che: a) i soggetti con alterazioni spirometriche persistenti (gli asmatici più gravi), specie se con valori del FEV1 inferiori al 70% dell'atteso, non rispondono al trattamento, e sono i maggiori candidati a reazioni sistemiche gravi; b) tra tutti gli allergici i bambini mostrano di rispondere decisamente meglio che gli adulti. Anche tra i bambini però, quelli con un'altra allergia ad allergene perenne (epitelio di gatto, ad esempio) non traggono giovamento dal trattamento¹⁰ e non migliorano la loro reattività bronchiale specifica¹¹.

La scarsa o nulla risposta dei polisensibili era stata evidenziata anche nelle allergie ai pollini, e in quel caso veniva suggerita come spiegazione una diversità nella risposta immunologica tra mono e polisensibili^{12,13}. Questo aspetto merita di essere commentato, in primo luogo perché la polisensibilità è fenomeno non certo raro, e in secondo luogo perché proprio i poliallergici sono i soggetti più difficili da gestire, con maggiore probabilità di evoluzione negativa¹⁴ e, in ultima analisi, quelli nei quali sentiamo maggiormente la necessità di "vaccinare". Nella nostra casistica l'allergia al gatto è praticamente raddoppiata in vent'anni, e quasi il 40% degli allergici all'acaro lo è anche all'epitelio di gatto¹⁵. Questi casi potrebbero rispondere favorevolmente se "vaccinati" contemporaneamente per i due allergeni? È obbligatoria in questi soggetti la doppia vaccinazione anche in assenza di sintomi chiaramente riferibili all'epitelio di gatto? A queste domande non ci sono oggi risposte.

Per finire, non dobbiamo dimenticare che è stata ben dimostrata l'ineffica-

cia di trattamenti con dosi basse dell'estratto, e che le dosi troppo elevate possono provocare frequenti e inaccettabili reazioni sistemiche¹⁶. Per una buona terapia la dose di mantenimento dovrebbe contenere tra i 5 e i 20 microgrammi dell'allergene maggiore¹⁴ (non è sempre facile ottenere dalle case produttrici la decodificazione dalle arbitrarie unità di misura alla quantità di allergene espressa in peso per ml).

In sintesi: *l'ITS è efficace, più nel bambino che nell'adulto, più nelle pollinosi che nelle allergie perenni, e quasi soltanto nei monosensibili e nelle asma non inverte.*

QUAL È IL VALORE DELL'ITS NEI CONFRONTI DELLE ALTRE TERAPIE DISPONIBILI?

Ci si chiede, in altre parole, quale possa essere il vantaggio aggiuntivo ottenibile con l'ITS rispetto ad altri interventi meno impegnativi o costosi, quali l'uso di farmaci specifici o l'allontanamento dell'antigene con le misure ambientali di profilassi. Quest'ultimo aspetto è stato studiato, oramai molti anni fa, proprio da chi vi scrive, scoprendo che, dopo aver attuato ottimali misure ambientali di profilassi, non vi erano differenze misurabili nel miglioramento clinico di soggetti che avevano o non avevano effettuato l'ITS per l'acaro¹⁷. La stessa conclusione è affermata in un lavoro più recente, della scuola veronese, che non ha evidenziato vantaggi aggiuntivi dall'ITS per acari nei bambini portati a soggiornare in alta montagna¹⁸.

Sono pochissimi gli studi che hanno messo a confronto l'ITS con le terapie farmacologiche. Un lavoro sulla oculorinite stagionale da graminacee ha dimostrato la molto maggiore efficacia di una somministrazione regolare di budesonide spray nasale nei confronti dell'ITS eseguita con 4 inoculazioni stagionali di Pollinex¹⁹.

A risultati opposti è arrivato uno studio effettuato con la metodica del *cross over* che, sempre con una schedula vaccinale stagionale breve e sempre su pazienti allergici al polline delle graminacee, ha dimostrato che l'ITS determina una maggiore riduzione della sintomatologia e della reattività nasale specifica rispetto al trattamento con "farmaci sintomatici" (antistaminici?)²⁰.

In un altro lavoro sull'asma da acari è stato confrontato l'effetto della budesonide con quello dell'ITS: il cortisonico

inalatorio ha mostrato di produrre miglioramenti più rapidi, ma alla sospensione della terapia, l'esaurimento dell'effetto protettivo è più rapido nei soggetti trattati con steroidi che nei soggetti sottoposti a ITS²¹.

Nell'asma stagionale da ambrosia i benefici dell'ITS si sono dimostrati limitati e transitori, sovrapponibili, nella stima dell'autore, a quelli ottenibili con basse dosi di cortisonici inalatori²².

Più interessanti i lavori che hanno valutato l'entità del vantaggio che l'ITS può portare non in alternativa ma in associazione al trattamento farmacologico. Nell'oculorinite primaverile da polline delle graminacee l'aggiunta dell'ITS a pazienti selezionati per l'importanza della sintomatologia e l'insufficiente controllo con la sola terapia farmacologica, ha ridotto di tre volte lo score sintomatologico e di quattro volte l'uso di farmaci rispetto al gruppo di controllo²³.

Per contro nell'asma da allergeni perenni del bambino (che è poi quello che più ci interessa) un recente lavoro avrebbe dimostrato che l'ITS con un pool di allergeni (aspetto criticabile ma non al punto di invalidare lo studio) non apporta vantaggi misurabili a quelli ottenibili con un appropriato intervento ambientale e un corretto trattamento farmacologico²⁴.

A risultati sovrapponibili arriva uno studio simile che ha messo a confronto, nell'asma bronchiale da acari, un gruppo di pazienti (dai 12 ai 38 anni), trattato con beclometasone inalatorio più ITS, con un altro trattato con il solo beclometasone: dopo 12 mesi non è stata rilevata alcuna differenza tra i due gruppi nell'entità dei risultati raggiunti (score sintomatologico, uso di salbutamolo, valori spirometrici, reattività bronchiale alla metacolina). Nel gruppo trattato con ITS il miglioramento è stato però più rapido e molto più bassa è stata la velocità delle ricadute dopo la sospensione del cortisonico inalatorio²⁵.

In sintesi: *una buona e completa terapia farmacologica e/o un appropriato intervento ambientale permettono di controllare bene le allergie respiratorie lasciando poco spazio alla ITS, che comunque va vista come un trattamento complementare, non alternativo a questa.*

QUANTO DURA L'EFFETTO DELL'ITS?

A questo punto viene naturale chiedersi quanto persiste il beneficio ottenuto con l'ITS dopo che questa è stata so-

spesa. Comunemente si ritiene, e si dà per scontato, che il beneficio si mantenga per tutta la vita: questo è giustamente considerato il grande e impareggiabile vantaggio di questa terapia rispetto all'uso dei farmaci sintomatici.

Gli studi effettuati con lo scopo di verificare questa convinzione hanno di fatto potuto documentare che nelle allergie stagionali (come nell'allergia al veleno di imenotteri) l'effetto dell'ITS persiste molti anni, probabilmente "per sempre": nella *Tabella I* sono riportati gli studi più importanti (bibliografia inclusa in tabella) che hanno documentato la persistenza del risultato per gli anni del follow up. In realtà vi è una quota di soggetti, attorno al 30%, che tende a ricadere. Chi ricade o lo fa nei primi anni dalla sospensione dell'ITS o mai più²⁶. Ai soggetti che ripresentano i disturbi dopo la sospensione dell'ITS sarebbe stata dimostrata la possibilità di far riacquistare i benefici con sole poche dosi di richiamo²⁶.

Ben diversa invece la situazione nelle allergie, e nell'asma in particolare, da allergeni perenni. Tutti gli studi a nostra disposizione (vedi *Tabella II* anche per la relativa bibliografia) hanno dimostrato il contrario: i benefici dopo la sospensione dell'ITS prima o poi svaniscono nella quasi totalità dei soggetti trattati. Non a caso nell'allergia agli acari è stato ipotizzato e suggerito il mantenimento "a vita" del trattamento²⁷. Tendono comunque a ricadere più lentamente quelli ai quali l'ITS è stata mantenuta per più anni²⁸ e da qui l'attuale suggerimento di mantenere il trattamento per cinque anni piuttosto che per i classici tre².

Che l'asma da acari (o da altro "perenne") sia diversa dalla pollinosi o dalla allergia al veleno di insetto non deve troppo stupire se consideriamo che in un caso e non nell'altro la stimolazione allergica non ti lascia mai! L'asma professionale rappresenta un modello molto istruttivo per comprendere i meccanismi patogenetici della flogosi cronica. In questa condizione, una volta che l'asma si è espresso clinicamente, anche minime esposizioni all'allergene sono sufficienti per mantenere un'importante sintomatologia, e un ritardo nell'allontanamento dall'ambiente di lavoro non permette più la regressione della malattia, anche in assenza di stimolazione specifica²⁹. Ma, d'altro canto, anche le esperienze con bambini asmatici allergici all'acaro portati in alta montagna ci insegnano che la remissione della flogosi e della sintomatologia asmatica non av-

viene immediatamente ma dopo qualche mese, e non in tutti i casi³⁰. La persistente stimolazione allergica permetterebbe l'instaurarsi di "circoli viziosi" (*cells cells interactions*) che finiscono per automantenere la flogosi allergica anche in assenza di stimoli specifici³¹.

In sintesi: *nella pollinosi i vantaggi raggiunti persistono dopo la sospensione dell'ITS, mentre più labili sono i risultati nell'asma da allergeni perenni e, in specie, da acari (forse migliorabili con un allungamento negli anni di terapia: almeno cinque).*

L'ITS PRECOCE PUÒ PREVENIRE L'EVOLUZIONE DELLE MALATTIE ALLERGICHE?

In considerazione di quanto scritto sembra ovvio chiedersi se l'ITS iniziata precocemente all'esordio della malattia allergica, o ancor prima del suo manifestarsi, possa impedirne l'evoluzione in-gravescente successiva.

Molti anni fa venivano pubblicati due lavori^{32,33} che, con lunghissimo follow up, dimostravano che l'ITS eseguita in età pediatrica era in grado di dimezzare la

STUDI CHE HANNO DOCUMENTATO LA PERSISTENZA DEI RISULTATI DOPO ITS IN SOGGETTI AFFETTI DA RINO-CONGIUNTIVITE E/O ASMA STAGIONALE

	Allergene	Follow up dopo l'ITS
Osterballe: <i>Allergy</i> 37, 379-88, 1982	graminacee	6 anni
Grammer: <i>J All Clin Imm</i> 73, 484, 1984	ambrosia	5 anni
Mosbech: <i>Allergy</i> , 43, 523-9, 1989	graminacee	6 anni
Jarolim: <i>J All Clin Imm</i> 85, 996, 1990	graminacee	3 anni
Wihl: <i>Allergy</i> 48, 99, 1993	betullacee	5 anni
Jacobsen: <i>Allergy</i> S400, 1997	betullacee	6 anni
Walker: <i>J All Clin Imm</i> 52, 914-20, 1997	ambrosia	3 anni
Durham: <i>Clin Exp Allergy</i> 1988 in press	graminacee	3 anni

Tabella I

LAVORI CHE HANNO STUDIATO L'EFFETTO A DISTANZA DELL'ITS PER ALLERGENI PERENNI

	Note	Risultati alla sospensione
ACARI		
Smith <i>BMJ</i> 4, 204, 1971	Adulti	Ricaduti entro un anno
Price <i>Clin All</i> 14, 209, 1984	Bambini ITS x 1 anno	Ricaduti quasi tutti entro un anno
Bousquet <i>J All Clin Imm</i> 86, 292, 1990	ITS x 1-3 anni	50% ricaduti entro 6 mesi
Van Bever <i>J All Clin Imm</i> 86, 141, 1990	Bambini	LAR riaumentato dopo un anno
Hejjaoui <i>J All Clin Imm</i> 89, 319, 1992	ITS x 3 anni	Durata media efficacia: 32 mesi
Des Roches <i>Allergy</i> 51, 430, 1996	Adulti e bambini	60% ricaduti entro 3 anni < durata ITS più precoci le ricadute
GATTO E CANE		
Hedin <i>J All Clin Imm</i> 96, 879, 1995	ITS x 3 anni follow up: 5 anni	Sintomi sempre bene Stimolazione specifica: ricaduta BHR: "a metà strada"

Note: LAR= Late Asthmatic Reaction; BHR= Bronchial Hyper-Reactivity

Tabella II

percentuale di soggetti che continuavano ad avere asma nell'età adulta. Si tratta, però, di studi oggi poco credibili, perché condotti in aperto e con l'utilizzo di ancestrali e assolutamente non caratterizzate miscele di estratti allergenici (basta immaginare come potevano essere gli estratti attorno agli anni Trenta e Quaranta!); inoltre non viene considerata la frequente remissione spontanea dei soggetti asmatici.

Lavori come questi sarebbero peraltro fortemente auspicabili. È chiaro infatti che, se l'ITS non avesse come suo risultato il solo miglioramento della sintomatologia in atto (cioè un effetto terapeutico sovrapponibile a quello dei farmaci) ma fosse in grado di modificare realmente la storia naturale dell'asma bronchiale (effetto preventivo), allora il suo utilizzo diverrebbe non più discutibile ma "obbligatorio", almeno nella forma più comune di asma in pediatria, quella legata all'acaro della polvere (Figura 1).

In questi anni si è svolto uno studio policentrico europeo con l'obiettivo di valutare se l'ITS fatta in bambini e preadolescenti (7-13 anni) affetti da oculorinite da polline (graminacee o betullacee) possa impedirne l'evoluzione asmatica successiva. I risultati sono stati molto positivi: a 5 anni dalla sospensione del trattamento (durato 3 anni) il 58% dei soggetti in trattamento placebo ha sviluppato asma stagionale contro "appena" il 23% di quelli in trattamento attivo³⁴. Molta enfasi è stata data a questo lavoro ("The Preventive Allergy Treatment study") nella letteratura corrente⁴ ma, a mio parere, è un'esperienza di scarsissimo significato e fortemente "sospetta" nei risultati. In primo luogo l'obiettivo era quello di dimostrare qualcosa che era già ampiamente prevedibile in partenza, tanto prevedibile che non meritava nemmeno di essere sperimentato: se l'asma da polline è, come tutti sanno, la prima manifestazione allergica a regredire con l'ITS³⁵, era ragionevole attendersi che non sarebbe nemmeno comparsa in quelli trattati ancora prima dell'inizio della stessa. Ma poi, se anche fosse, che differenza può esserci nel vaccinare prima o un anno dopo che l'asma si è presentata in una condizione sempre veniale e non evolutiva (l'asma stagionale non diventa mai "cronico" né determina "rimodellamento" della vie aeree) e che risponde immediatamente (l'asma prima della rinite) all'immunoterapia specifica? E per finire, come si fa a credere a una percentuale così elevata di evoluzione asmatica del "raffreddore da fieno"? Un

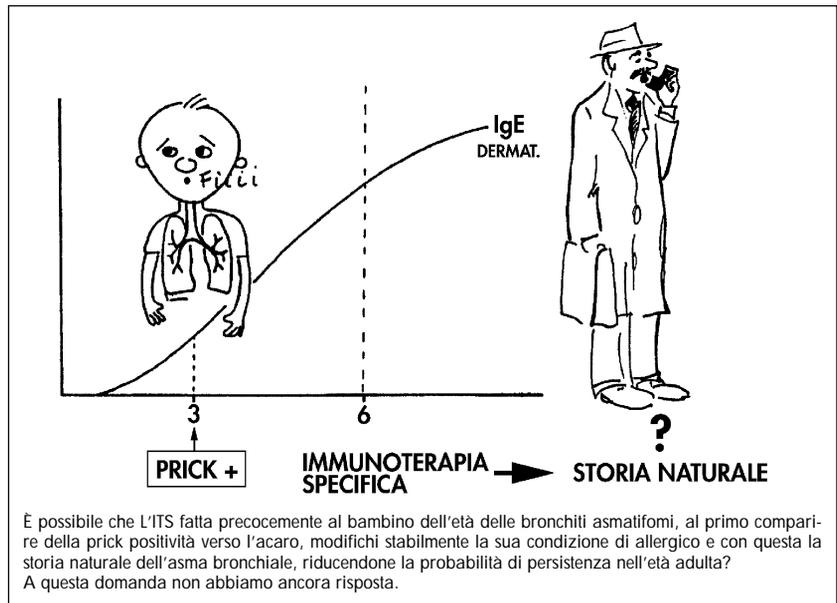


Figura 1

lavoro finlandese (quindi di una delle nazioni che ha partecipato alla policentrica) di appena qualche anno prima aveva trovato che, come storia naturale, soltanto il 13% delle oculoriniti da polline evolve in asma³⁶ (percentuale che corrisponde, più o meno, all'esperienza di tutti).

Molto più interessante invece il recente lavoro della scuola di Montpellier³⁷ che avrebbe dimostrato come una precoce ITS in bambini di meno di sei anni, allergici al solo acaro della polvere, sia in grado di impedire lo sviluppo di nuove sensibilizzazioni: nel follow up durato tre anni, dei 22 bambini non vaccinati tutti hanno sviluppato un'altra allergia (epiteli, pollini), mentre ben 10 dei 22 vaccinati sono rimasti con la sola sensibilità all'acaro. È un lavoro comunque ancora tutto da confermare, come lo stesso autore si preoccupa di sottolineare nella discussione (è un lavoro in aperto, non randomizzato, ed è possibile che chi ha accettato l'ITS fosse anche più motivato nell'attuare accurate misure ambientali di profilassi). Questo risultato non sarebbe comunque estendibile ai soggetti già polisensibili, come dimostrato peraltro dagli stessi autori³⁸.

Per concludere questo capitolo, non possono essere dimenticati gli scritti di Holt³⁹. Secondo questo autore l'orientamento dell'immunità T helper con prevalenza della popolazione dei linfociti Th1 o, al contrario, Th2 (tipica del soggetto atopico) è un processo dipendente dalla stimolazione antigenica che avviene pre-

cocemente nelle prime età della vita. La risposta e la memoria Th2 sono favorite, oltre che da fattori genetici, dalla stimolazione con piccole quantità di allergeni, quali quelle che naturalmente si ricevono attraverso l'inalazione⁴⁰. L'ipotesi di Holt, suffragata dai risultati di una vasta sperimentazione sull'animale, è che si possa modificare persistentemente la risposta immune in senso Th1 con la somministrazione precoce di notevoli quantità di allergene (magari per via orale che è la più fisiologica nel processo di induzione della tolleranza). Un approccio, che come sottolinea l'autore, sembra simile a una normale ITS ma che in realtà ne differisce profondamente, in quanto non interviene bloccando l'eccessiva risposta Th2 in soggetti con memoria immunologica già acquisita, ma prevenendone l'acquisizione (nell'uomo ci sarebbe tempo fino ai 5 anni).

Sempre secondo Holt l'evoluzione della tecnologia in questo campo potrebbe permetterci, in un non lontano futuro, di disporre di cocktail degli allergeni inalatori maggiori da somministrare precocemente al bambino con forte predisposizione atopica, magari in combinazione con appropriati adiuvanti del sistema Th1.

Tutte queste sono purtroppo ancora soltanto ipotesi a cui pochi credono: basti ricordare che il *position paper* del WHO, targato 1998⁴ e sottoscritto da tutte le massime "autorità" in questo campo, pone ancora l'età inferiore ai 5 anni

come una "controindicazione relativa" all'ITS, e che, nei protocolli internazionali sul trattamento dell'asma (in tutti, proprio in tutti!)^{41,42}, l'ITS viene considerata soltanto dopo che le altre terapie non hanno dato risultati sufficienti (e quindi fuori tempo massimo per una eventuale azione "preventiva").

In sintesi: *la possibilità che l'ITS iniziata precocemente all'esordio delle malattie allergiche possa modificarne stabilmente il decorso (storia naturale) rimane per ora soltanto una ipotesi di lavoro.*

E L'ITS PER VIA ORALE?

Le ITS per vie alternative (ma oggi soltanto la via sublinguale sembra poter sopravvivere) non sono esenti dalle considerazioni fino ad ora fatte, e quindi, anche per queste, è attuale la crisi di "identità" (di indicazione). Il vantaggio della facile somministrazione è controbilanciato dallo svantaggio di un costo più elevato e dalla minore aderenza al trattamento: sembra che questi vaccini siano interrotti precocemente già alla prima confezione, molto più spesso rispetto a quelli iniettivi (indicazione di casa farmaceutica produttrice, non pubblicata). Evidentemente, senza il rapporto obbligato con il medico che esegue le inoculazioni, è molto facile che il paziente si stanchi/dimentichi di assumere o continuare il vaccino. Tra l'altro nulla sappiamo sulla durata ottimale dell'ITS per vie alternative o sulla persistenza dei risultati, e quanto consigliato è desunto per analogia (probabile ma non scontata) con l'ITS iniettiva.

Credo comunque che non si possa rispondere meglio al quesito in oggetto se non riportando di seguito i passi più significativi dell'ultimo e più autorevole *position paper* sull'argomento⁴:

□ l'ITS per via orale è di efficacia non sufficientemente dimostrata⁴³; l'ITS per via sublinguale (nella variante con vaccino poi deglutito, non sputato) ha invece documentate evidenze di efficacia, ma con dosaggi che devono essere almeno 5-20 volte superiori a quelli richiesti per la via iniettiva (da qui anche il prezzo maggiore);

□ mentre non sono riportati effetti negativi di rilievo negli adulti, uno studio condotto su bambini⁴⁴ ha segnalato l'insorgenza di reazioni anche sistemiche (orticaria e/o asma), pur senza nessuna reazione anafilattica;

□ sono necessari ulteriori studi per definire meglio il paziente con la migliore in-

dicazione a questo trattamento e l'esatta portata della sua efficacia (sia in rapporto al placebo ma specialmente all'ITS iniettiva);

□ i lavori a disposizione in età pediatrica (e mai in bambini di età inferiore a 5-6 anni) non sono ancora sufficienti per raccomandare questa modalità di trattamento, se non come parte di studi controllati.

In sintesi: *l'ITS sublinguale sembra proprio funzionare, ma quello che sappiamo non è sufficiente per autorizzarne l'uso routinario nel bambino, e inoltre non ci sono lavori che abbiano valutato la possibilità (e potenzialità) di un loro utilizzo "anticipato" già nell'età prescolare.*

MA QUANTO COSTA L'ITS?

L'ITS è certamente più costosa di ogni altra alternativa terapeutica disponibile, ed è quindi giusto che, prima di consigliarla, si valutino attentamente i costi in rapporto ai benefici attesi.

Il costo di un vaccino orale si aggira attorno al milione di lire/anno, mentre quello per via sottocutanea viene a costare meno della metà. Per quest'ultimo, però, bisogna aggiungere al prezzo della confezione i costi dell'inoculazione: il tariffario nazionale prevede una quota salata di ticket (22.500 lire per ogni singola inoculazione), e anche se in molte sedi vengono applicate tariffe forfettarie, alla fine le due alternative vengono a costare più o meno la stessa cifra.

Poi c'è il costo legato al "farsi fare" l'iniezione, che è, a mio vedere, il più pesante. Sono rimasti pochi i medici di famiglia disponibili a eseguire il vaccino, e il più delle volte il bambino deve far riferimento ai servizi delle pediatrie ospedaliere (non sempre dietro casa). I tempi di accesso - attesa prima, attesa di mezz'ora dopo l'inoculazione per possibili reazioni negative - non sono comunque evitabili, e rappresentano un impegno non trascurabile, in particolare nel periodo delle inoculazioni settimanali (tre mesi almeno) prima della terapia di mantenimento mensile. Oggi si ritiene preferibile che questa venga mantenuta più vicino ai 5 che ai classici 3 anni, per avere maggiori probabilità di un risultato più persistente²: mi sembra giusto pensarci attentamente prima di cominciare!

Infine, va considerato il rischio degli effetti secondari, delle reazioni gravi (potenzialmente fatali) legate all'ITS. È questo il "costo" più ipertrozzato dai detrattori dell'ITS^{3,6} ma, a mio avviso, è invece

il meno importante. Le reazioni sistemiche (orticaria, angioedema e asma) sono riportate con ampia variabilità da casistica a casistica: da 1 paziente ogni 100 trattati a quasi 1 su 2, e da una reazione ogni 10.000 a 3 ogni 100 inoculazioni! Molto dipende dalle schedule vaccinali (decisamente più pericolose quelle veloci, "rush"), dal tipo di estratto (più facili reazioni con il veleno di insetto), dalla formulazione (vaccini acquosi o "ritardo") e dal soggetto trattato (più esposti al rischio i pazienti con asma instabile)^{45,46}.

Si tratta però di reazioni che, il più delle volte, sono riconducibili a errori di dose o di valutazione del paziente (asma in atto), mentre, quando l'ITS è condotta con le dovute attenzioni, i rischi di reazioni sistemiche sono remoti, e quelli di una reazione fatale praticamente inesistenti.

Una delle motivazioni ufficiali ad attendere i 5 anni prima di iniziare l'ITS⁴⁷ è il maggiore rischio di reazioni anafilattiche e le possibili difficoltà ad affrontare questa evenienza nel bambino piccolo. Questa convinzione discende da un unico ed eccessivamente enfatizzato lavoro della letteratura in cui l'ITS è stata condotta con il metodo "rush"⁴⁸, e non ha assolutamente trovato riscontro nella mia o in altre esperienze pediatriche⁴⁹. Anche l'analisi dei casi di reazioni fatali pubblicati dimostra l'assoluta rarità di questo evento in età pediatrica⁵⁰.

Non esistono altre evidenze di effetti secondari a distanza, nemmeno la possibilità che si produca una patologia da immunocomplessi⁴⁶.

Con l'ITS sublinguale non sono mai state descritte reazioni fatali, ma non sono rari i disturbi gastrointestinali (10% dei pazienti) e non eccezionali le reazioni sistemiche (orticaria, rinite, asma)^{44,51}.

In sintesi: *l'ITS rappresenta un impegno e una spesa non certo trascurabili per il bambino e la famiglia. La paura delle reazioni sistemiche anafilattiche non deve essere il motivo per sconsigliare questa terapia. L'ITS sublinguale non è esente da effetti secondari.*

«MA GIORGIO LONGO COSA FA?»

Prima di chiudere, mi sembra giusto rispondere alla domanda che forse si è fatto qualcuno: «Ma allora come si comporta l'autore di questo scritto così critico, nella sua attività pratica?».

La prima cosa che devo dire è che, contrariamente al passato (cioè a dieci anni fa), prescrivono pochi "vaccini", e

questo per l'efficacia dei farmaci oggi disponibili (cortisonici topici e antistaminici a scarso o nulla effetto ipnotico) ma anche, indubbiamente, per il fatto di aver preso maggiormente coscienza delle problematiche sopra trattate (in altre parole sono partecipe anch'io della crisi di "identità" di questa terapia). Quando decido per il vaccino, opto sempre per la via tradizionale, iniettiva (ne consiglio pochi, soltanto per indicazioni "forti", e in questi casi voglio essere sicuro dei risultati).

Nei miei ordini prevalgono considerevolmente i "vaccini" per pollini rispetto a quelli per acari. La mia difficoltà (crisi) decisionale riguarda infatti principalmente quella che è l'indicazione più classica e più forte dell'ITS in età pediatrica: l'asma da allergia all'acaro della polvere. E devo anche dire che questa mia incertezza - non poter essere, come sarebbe mia indole, pragmatico - mi disturba non poco. Ma d'altro canto, come faccio a prescrivere un vaccino a un bambino che so di poter far star bene con semplici terapie farmacologiche, e con la consapevolezza che quello che gli propongo (costoso e faticoso) gli servirà, almeno fino a prova contraria, solo per pochi anni?

Quando si entra in argomento, ne parlo a lungo con i genitori, pensando (sperando) di poter condividere con loro la responsabilità della decisione; ma, già facendo questo, rivelo la mia incertezza, e questo equivale di per sé a un parere più contrario che favorevole. Se, però, mi chiedono, come spesso succede, cosa farei io se fossi il papà del bambino, la mia risposta è affermativa: «Probabilmente lo vaccinerei» (l'ipotesi di Holt è sempre stato il mio pallino²²), ma anche aggiungo subito: «A me però il vaccino costerebbe molto poco, e le inoculazioni le farei a casa; se invece dovessi perdere più di un'ora ogni settimana, magari dovendo andare nell'ospedale del paese più vicino, ci penserei su due volte». E concludo: «Se fosse un'antitetanica la faremmo a tutti, ma purtroppo non è così».

A questo punto finisco per prendere tempo: «Vediamo come va ancora per un anno». Ma so già che andrà bene: tutti i bambini con le bronchiti asmatiformi vanno molto meglio l'anno successivo, anche senza far niente.

Altre volte è la comparsa della sintomatologia primaverile che mi spinge al vaccino: «Visto che facciamo quello per il polline delle graminacee, facciamo anche quello per gli acari, la fatica è la stessa, i due estratti vengono inoculati nella

stessa seduta uno per braccio». Ma molti bambini, oggi, oltre a questi due classici allergeni sono sensibili anche all'epitelio di gatto. E allora cosa fare? Miscugli di più allergeni sono inefficaci, più di due allergeni nella stessa seduta non "opportuni". Lasciare fuori il gatto? Ma vaccinare soltanto per l'acaro un allergico ad altro "perenne", hanno scritto (sarà vero?), non produce risultati. E allora trascurare le graminacee, o magari proprio l'acaro che è, in fin dei conti, l'unico allergene verso il quale disponiamo di altri strumenti di prevenzione?

E così finisco il più delle volte per far prevalere la decisione di non fare nulla, di tirare avanti senza vaccino: «In fin dei conti in Inghilterra non vaccinano più nessuno!». E poi devo dire che ho l'impressione che la gente sia molto più contenta così, e che sia molto meno disponibile (o preparata) all'ITS rispetto a una volta, quando il "vaccino" veniva spesso quasi preteso dai genitori.

Bibliografia

1. Norman PS: Immunotherapy: past and present. *J Allergy Clin Immunol* 102, 1-10, 1998.
2. Malling HJ, Weeke B: Immunotherapy. Position paper of the European Academy of Allergology and Clinical Immunology. *Allergy* 48, Suppl 14, 1993.
3. Frew AJ: Injection immunotherapy. British Society for Allergy and Clinical Immunology Working Party. *BMJ* 307, 919-23, 1993.
4. Bousquet J, Lockey RF, Malling HJ: WHO Position Paper. Allergen Immunotherapy: therapeutic vaccines for allergic diseases. *Allergy* 53, Suppl 44, 1998.
5. Bousquet J: Specific immunotherapy in asthma: is it effective? *J Allergy Clin Immunol* 94, 1-11 1994.
6. Barnes PJ: Is immunotherapy for asthma worthwhile? *N Engl J Med* 334, 531-532, 1996.
7. Panizon F: Immunoterapia specifica: vale la pena? *Riv It Ped* 23, 771-772, 1997.
8. Longo G: È utile l'immunoterapia specifica nell'asma? *Medico e Bambino* 15, 435-437, 1996.
9. Malling HJ: Immunotherapy as an effective tool in allergy treatment. *Allergy* 53, 461-472, 1998.
10. Bousquet J: Specific immunotherapy with a standardized *Dermatophagoides pteronyssinus* extract. II. Prediction of efficacy of immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 82, 971-7, 1988.
11. Bousquet J, et al: Nonspecific bronchial hyperreactivity in asthmatic subjects after immunotherapy with a standardized mite extract. *Am Rev Respir Dis* 135, A135, 1987.
12. Bousquet J, et al: Clinical and immunologic reactivity of patients allergic to grass pollen and multiple pollen species. Clinical and immunologic characteristics. *J Allergy Clin Immunol* 87, 737-46, 1991.
13. Pène J, et al: Differences in IL-4 release

by PBMC are related with heterogeneity of atopy. *Immunology* 81, 58-64, 1994.

14. Kelly WJW, et al: Atopy in subjects with asthma followed to the age of 28 years. *J Allergy Clin Immunol* 85, 548-57, 1990.

15. Rabusin M: Is increasing the incidence of skin test positivity for cat dander? *Allergy* 51, Suppl. 31, S125, 1996.

16. Haugaard L, et al: A controlled dose-response study of immunotherapy with standardized, partially purified extract of house dust mite: clinical efficacy and side effects. *J Allergy Clin Immunol* 91, 709-22, 1993.

17. Longo G, et al: L'efficacia dell'intervento sull'ambiente (misure antipolvere) nella profilassi dell'asma da dermatofagoide in pediatria. *Folia Allergol Immunol Clin* 27, 479-486, 1980.

18. Peroni DG, et al: Double-blind trial of house-dust mite immunotherapy in asthmatic children resident at high altitude. *Allergy* 50, 925-930, 1995.

19. Juniper EF, et al: Comparison of the efficacy and side effect of aqueous steroid nasal spray (budesonide) and allergen-injection therapy (Pollinex-R) in the treatment of seasonal allergic rhinoconjunctivitis. *J Allergy Clin Immunol* 85, 606-11, 1990.

20. Wolf H, et al: Short-term immunotherapy (STI) versus symptomatic drug treatment: an open randomized cross over study. *Allergy* 53, Suppl 43, S207, 1998.

21. Shaiki WA: Immunotherapy vs inhaled budesonide in bronchial asthma: an open, parallel, comparative trial. *Clin Exp All* 27, 1279-84, 1997.

22. Creticos PS: Ragweed immunotherapy in adult asthma. *N Engl J Med* 334, 501-6, 1996.

23. Varney VA, et al: Usefulness of immunotherapy in patients with severe summer hay fever uncontrolled by antiallergic drugs. *BMJ* 302, 265-269, 1991.

24. Adkinson NF jr, et al: A controlled trial of immunotherapy for asthma in allergic children. *N Engl J Med* 336, 324-31, 1997.

25. Torres Costa JC, et al: Effects of immunotherapy on symptoms, PEF, spirometry, and airway responsiveness in patients with allergic asthma to house-dust mites (*D. pteronyssinus*) on inhaled steroid therapy. *Allergy* 51, 238-44, 1996.

26. Ebner C, et al: Booster immunotherapy (BIT). *Allergy* 49, 38-42, 1994.

27. Bousquet J, et al: Advances in specific immunotherapy. *Clin Exp All* 22, 889-896, 1992.

28. Des Roches A, et al: Immunotherapy with a standardized *Dermatophagoides pteronyssinus* extract. V. Duration of the efficacy of immunotherapy after its cessation. *Allergy* 51, 430-433, 1996.

29. Quirce S, et al: Occupational asthma. *Allergy* 53, 633-641, 1998.

30. Platts-Mills TA, et al: Dust mites: immunology, allergic diseases and environmental control. *J Allergy Clin Immunol* 79, 694-701, 1987.

31. Sullivan TJ: Is asthma curable? *Ped Clin North Am* 39, 6, 1363-81, 1992.

32. Rackemann FM, et al: Asthma in children. A follow-up study of 688 patients after an interval of twenty years. *N Engl J Med* 246, 815-63, 1952.

33. Johnstone DE, et al: The value of hypsensitization therapy for bronchial asthma in children: a 14-years study. *Pediatrics* 49, 793-802, 1968.

34. Jacobsen L, et al: Prevention of asthma

by specific immunotherapy (the PAT-Study). Five years follow up. *Allergy* 53, Suppl. 43, S169 1988.

35. Dolz I, et al: A double-blind, placebo-controlled study of immunotherapy with grass-pollen extract Alutard SQ during a 3 years period with initial rush immunotherapy. *Allergy* 51, 489-500, 1996.

36. Linna O, et al: A 10-year prognosis for childhood allergic rhinitis. *Acta Paediatr* 81, 100-2, 1992.

37. Des Roches A, et al: Immunotherapy with a standardized *Dermatophagoides pteronyssinus* extract. VI. Specific immunotherapy prevents the onset of new sensitizations in children. *J Allergy Clin Immunol* 99, 450-3, 1997.

38. Des Roches A, et al: Specific immunotherapy prevents the onset of new sensitizations in monosensitized children (abstract). *J Allergy Clin Immunol* 95, 309, 1995.

39. Holt PG: A potential vaccine strategy for asthma and allied atopic diseases during early childhood. *Lancet* 344, 456-8, 1994.

40. Holt PG, et al: Primary sensitization to

inhalant allergens during infancy. *Pediatr Allergy Immunol* 1, 3-13, 1990.

41. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. NHLBI/WHO workshop report. Publication no.95-3659. National Institutes of Health, Bethesda, MD, 1995.

42. Warner JO, Naspitz CK: Third international pediatric consensus statement on the management of childhood asthma. *Ped Pneumol* 25, 1-17, 1998.

43. Passalacqua G, et al: Local immunotherapy: pharmacokinetics and efficacy. *Allergy* 53, 477-484, 1998.

44. Tari MG, et al: Efficacy of sublingual immunotherapy in patients with rhinitis and asthma due to house dust mite. A double-blind study. *Allergol et Immunopathol* 18, 5, 277-84, 1990.

45. Greineder DK: Risk management in allergen immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 98, S330-4, 1996.

46. Rogala B: Risk and safety of immunotherapy. *Allergy* 53, 473-476, 1998.

47. Ownby DR, et al: The appropriate use of

skin testing and immunotherapy in young children. *J Allergy Clin Immunol* 94, 662-5, 1994.

48. Hejjaoui A, et al: Immunotherapy with a standardized *Dermatophagoides pteronyssinus* extract. IV. Systemic reactions according to the immunotherapy schedule. *J Allergy Clin Immunol* 85, 473-9, 1990.

49. Businco L, et al: Systemic reactions to specific immunotherapy in children with respiratory allergy: a prospective study. *Pediatr Allergy Immunol* 6, 44-7, 1995.

50. Cantani A, et al: Specific immunotherapy (SIT) in children. *Allergy* 51, 365-6, 1996.

51. André C, et al. *Allergy* 53 (Suppl. 43), S116, 1998.

52. Longo G, Panizon F: Aspetti particolari dell'immunoterapia specifica in età pediatrica: quando cominciare? *Asma Allergia Immunopatologia* 77, 5-12, 1989.



Corso di Formazione "tra pari" in Pediatria XIII GIORNATE PEDIATRICHE SANNITE

AGGIORNARSI LAVORANDO (LEARNING BY DOING)

Telese Terme (BN), 15-17 gennaio 1999

Venerdì 15 gennaio - Moderatore A. Rubino

15.00 Saluti

15.30 Pillole insolite - G. Bartolozzi, E. Bonifazi: Casi clinici
• un colpo d'unghia
• la puntura di zecca
• i nuovi esantemi

17.00 Il pediatra tra i nuovi antibiotici e i nuovi vaccini - F. Panizon

18.00 Bits per il 2000
• curare l'epatite? - P. Vairo
• diagnosticare una neoplasia infantile - M.T. Di Tullio
• curare il bambino con IRR? - A. Ugazio

Sabato 16 gennaio - Moderatore N. D'Andrea

9.00 La risposta all'indagine ACP sulla pratica ospedaliera: consensus tra pediatri ospedalieri e del territorio il protocollo diagnostico-terapeutico della pielonefrite
L. Peratoner, E. Varricchio

11.00 ... e quello della polmonite - D. Faraguna, M.E. Falato

12.30 Strumenti da portare a casa - Moderatore G. Bartolozzi
• il linfonodo che preoccupa - F. Sellitto
• valutazione rapida del bambino grave - G. Tamburlini

15.00 Le urgenze a domicilio e in ospedale - Moderatore S. Auricchio
• le laringiti stenose - F. Panizon
• le bronchioliti - G. Tamburlini

16.30 Far ricerca nel quotidiano: gruppi di lavoro su disturbi funzionali del tratto gastro-enterico
Presentazione di S. Auricchio, A. M. Staiano

• DAR
• Vomito
• Stipsi
• Colon irritabile

Coordinatori: A. Fontanella, M. Mayer, C. Parente, R. Sartorio

18.00 Seduta plenaria sui gruppi di lavoro

Domenica 17 gennaio - Moderatore F. Panizon

9.30 Pasquale Alcaro intervista i più vecchi

10.30 Ogni giorno medicina basata sull'evidenza
Curliamo il "catarro" con antitosse, anti-istaminici, fluidificanti, anti-infiammatori
Gli esperti discutono prendendo spunto da un'indagine condotta tra i pediatri di base di Benevento e provincia
R. Arigliani, A. Pisacane, F. Quarantiello

Sede del corso: Grand Hotel di Teles Terme (BN)

Segreteria Scientifica: dott. Fulvio Sellitto, Reparto Pediatria e Neonatologia, Ospedale Fatebenefratelli, viale Principe di Napoli, 82100 Benevento
Tel. (0824) 771300/771318

Segreteria Organizzativa: Studio Congressi Cicala - De Pertis, via S. Anna dei Lombardi 36, 80134 Napoli
Tel. (081) 5511668; Fax (081) 5528835.