



L'immunoterapia specifica orale: sì o no?

GIORGIO LONGO

Dipartimento di Scienze della Riproduzione e dello Sviluppo, Centro di Allergologia, Clinica Pediatrica, IRCCS "Burlo Garofolo", Università di Trieste

Questo articolo di "controversie" è un po' particolare, perché è a senso unico, cioè ha un solo protagonista; e tuttavia esprime, su una questione molto controversa e di grande impatto sia culturale che economico, un punto di vista che è comunque divergente, guidato peraltro da una coerenza logica e pratica difficilmente controvertibile. Questo punto di vista è stato oggetto di controversia e di discussione, che, per la verità, non ha modificato gli equilibri dialettici, sia ai "Confronti in Pediatria" del 2000, sia, successivamente, all'incontro degli "Argonauti" a cui è dedicato questo numero.

L'immunoterapia (IT) per via orale (meglio sarebbe dire sublinguale/orale - SLIT: *sublingual immunotherapy* - in quanto il sistema di trattenere l'estratto allergenico in bocca per uno-due minuti e dopo deglutirlo è quello con più convincenti dimostrazioni di efficacia) ha ottenuto negli ultimi dieci anni consensi sempre crescenti, in virtù della sua maggiore facilità di assunzione e sicurezza rispetto alla più collaudata e tradizionale via sottocutanea¹. Dati non ufficiali di una casa produttrice di estratti ci dicono che oggi in Italia più della metà delle prescrizioni di immunoterapia sono per via orale.

Questa via di somministrazione degli estratti ha un forte razionale immunologico: la via orale è la via ideale per indurre la tolleranza, l'intestino si caratterizza per l'abbondanza di cellule immunocompetenti e la mucosa orale è particolarmente ricca in cellule dendritiche con funzione di *antigen-presenting-cells*². In modelli sperimentali sull'animale è ben dimostrato che la risposta IgE viene fortemente inibita se l'allergene è stato originariamente somministrato per via orale³. Poco sappiamo però sui meccanismi che portano alla soppressione di una sensibilizzazione già acquisita, che è quella che cerchiamo di ottenere con la SLIT, e la maggior parte degli studi condotti sull'uomo non sono stati in grado di rilevare con questa via di somministrazione alcuna modificazione dei parametri immunologici, né della reattività bronchiale specifica o aspecifica^{4,6}.

Malgrado questo gli studi clinici con-

SUBLINGUAL IMMUNOTHERAPY: YES OR NOT?

(Medico e Bambino 20, 617-620, 2001)

Key words

Sublingual immunotherapy, Desensitization, Allergy, Pollens

Summary

Desensitization through the sublingual route is very popular and covers about 50% of the market. There is general consensus on its biological efficacy but at a more careful scrutiny its widespread use does not appear totally justified. If costs, limited short-term efficacy and no long-term efficacy are taken into account, the traditional iv route still seems preferable. The iv route is more practical, less expensive and, most important, effective also off therapy, at least for pollens and insect poison.

dotti con il rigore del doppio cieco contro placebo hanno permesso di definire l'incontestabile efficacia di questa via di somministrazione, e l'*European Academy of Allergology and Clinical Immunology* (EAACI) ne ha recentemente sancito la credibilità con un *Position Paper*⁷. Infine, negli ultimi anni, la letteratura si è ulteriormente arricchita di studi che hanno confermato l'efficacia della SLIT anche in età pediatrica^{8,9}.

Ma in un'epoca che richiede il rigore della evidence based medicine non è sufficiente dimostrare che una terapia dia risultati superiori al placebo: per poterla raccomandare dobbiamo anche poter verificare che la SLIT sia un trattamento opportuno e favorevole nel rapporto costi/benefici. La mia opinione è che invece proprio non ne valga la pena, perché troppo modesti sono i benefici e troppo elevati i costi.

BENEFICI MISURABILI MA MODESTI

Per sottolineare la pochezza dei risultati concreti raggiunti con la SLIT, tra tutti i lavori della letteratura vorrei citare non quelli che hanno rilevato i risultati più modesti, o non ne hanno trovato alcuno - e ce ne sono¹⁰ - ma piuttosto quelli che hanno evidenziato le maggiori differenze rispetto al placebo e quelli più recenti e accreditati con le firme più "prestigiose".

Prendiamo il recente lavoro multicentrico italiano di Caffarelli e collaboratori⁸ su un gruppo di bambini affetti da oculorinite e asma allergico da polline delle graminacee: nessuna differenza con il placebo nei sintomi oculari e nasali; meno sintomi bronchiali e più basso "score" totale nei sintomi del gruppo dei vaccinati, ma nessuna differenza sull'uso dei farmaci sintomatici.

Differenze più marcate si sono registrate sulla sintomatologia rinitica stagionale da *Parietaria* nello studio di La Rosa⁹ (peraltro con l'utilizzo di dosi estremamente elevate di allergene), ma anche in questo caso non ci sono stati risparmi misurabili nell'uso di farmaci specifici, assunti "al bisogno". Quest'ultimo dato, sulla cui rilevanza e significatività torneremo tra poco, è assai differente dai risultati ottenuti invece con l'IT tradizionale iniettiva, con la quale, di norma, i sintomi della malattia e il ricorso ai farmaci si riducono in parallelo.

Invece, un minor consumo di farmaci sintomatici (prevalentemente antistaminici), da parte dei soggetti vaccinati rispetto a quelli trattati con placebo, è stato registrato nelle ricerche del gruppo di Montpellier sulla rinocongiuntivite da graminacee¹¹. In questa esperienza, tuttavia, il gruppo trattato non ha avuto una significativamente minore incidenza dei sintomi rispetto ai controlli (anzi, paradossalmente, questi ultimi ne hanno avuti un po' di meno). Anche in questo studio sono state utilizzate dosi commercialmente improponibili di estratto di polline delle graminacee: 500 volte quello di una comune ITS iniettiva (*sic!*).

Più o meno gli stessi risultati sono stati ottenuti anche dal gruppo di Genova, Walter Canonica e Giovanni Passalacqua. Nel loro più recente lavoro con il polline della *Parietaria* ritrovano modeste differenze nello score sintomatologico ma, anche in questo caso, con un minor consumo di farmaci nel gruppo vaccinato¹².

Ora, è indubbio che il minor ricorso ai farmaci (che è mancato negli studi di Caffarelli e di La Rosa, ma che è stato registrato a Montpellier e a Genova) è spia attendibile di una ridotta sintomatologia clinica. Ma, dal punto di vista del paziente, qual è la rilevanza di questo risultato? È davvero molto conveniente assumere l'antistaminico un giorno sì e un giorno no, quando la buona pratica clinica (lasciata per un momento da parte in questi studi, nei quali, giustamente, si voleva registrare un effetto clinico misurabile) raccomanderebbe invece un trattamento continuo e non "al bisogno"? E, se l'efficacia è dimostrabile, ma non sufficiente a permettere di rinunciare del tutto ai farmaci, vale davvero la pena di sottoporsi a questa pratica, che non è né economica né così semplice da seguire come qualcuno potrebbe immaginare?

La realtà (o almeno una parte della

realtà) è che i farmaci, oggi, permettono di controllare bene i sintomi, praticamente senza effetti indesiderati; tanto che, se si accetta un trattamento farmacologico concomitante, non si riesce mai a cogliere nessuna differenza clinica tra i vaccinati e i non vaccinati. Questo spiega da una parte l'apparente contraddittorietà e la scarsa evidenza clinica dei risultati riportati; ma, dall'altra, mette in forse l'utilità stessa di ogni intervento che non voglia andare al di là della semplice correzione dei sintomi, peraltro solo parzialmente riuscita nelle sperimentazioni cliniche controllate.

Questo è in parte vero anche per la ITS iniettiva. Ricordo a questo proposito l'importante studio di Adkinson nel famoso lavoro del *New England Journal of Medicine*¹³, nel quale non venivano trovate differenze tra due gruppi di bambini con asma allergico trattati o non trattati con IT sottocutanea per due anni consecutivi. Il lavoro ha prodotto molto rumore tra gli addetti ai lavori (che non accettavano questa "sconfitta" dell'IT), per cui ha subito molte critiche, in particolare sulla non attendibilità degli estratti utilizzati. Eppure era un risultato scontato, in quanto i due gruppi di bambini potevano utilizzare liberamente (e non "al bisogno") un *appropriate medical treatment*, e, come già evidenziato anche nell'adulto, un trattamento medico appropriato cancella i sintomi della malattia, e quindi ogni evidenza possibile di un effetto della terapia iposensibilizzante sui sintomi clinicamente espressi, e dunque ogni differenza apparente tra vaccinati e non vaccinati¹⁴.

Ma non soltanto la terapia farmacologica, anche le misure ambientali di profilassi antiacaro, una volta attuate, non permettono di rilevare differenze tra vaccinati e non vaccinati; e anche questo è stato rilevato sia con l'IT iniettiva¹⁵ che sublinguale¹⁶.

Il fatto è che la terapia iposensibilizzante non viene né richiesta né proposta per attenuare o eliminare i sintomi (poiché questo si può ottenere in maniera più economica, più comoda e più efficiente con i farmaci sintomatici), ma per uscire dalla malattia: il problema non è dunque tanto l'efficacia *on treatment*, quanto la durata dell'effetto *off treatment*.

NON EVIDENZA DELLA PERSISTENZA DEI RISULTATI

Risultati quindi modesti e difficilmente misurabili, se la IT è associata ad altri

interventi farmacologici e/o di allontanamento dell'antigene; e dunque effetti inadeguati rispetto al desiderio del paziente, che è quello di liberarsi, una volta per tutte, dalla sua dipendenza da questi problemi, in altre parole di "guarire".

Ma, mentre per la IT iniettiva tradizionale, e almeno per l'allergia ai pollini (e al veleno di imenotteri), ci sono forti evidenze di un effetto duraturo dopo sospeso il vaccino¹⁷, per la SLIT, come per ogni altra forma di immunoterapia locale (nasale, bronchiale, orale), non c'è nessuna dimostrazione che questo accada; e i pochi "indizi" di cui disponiamo ci direbbero semmai il contrario. L'unico lavoro in letteratura che ha studiato direttamente questo aspetto è stato condotto con l'IT locale nasale in pollinosici con allergia alla *Parietaria*: a un anno dalla sospensione del vaccino non residuava più alcuna misurabile protezione sui sintomi rinitici¹⁸.

Per la SLIT non ci sono ancora studi che si pongano questo obiettivo, ma la fugacità dei risultati raggiungibili sembra potersi evincere abbastanza chiaramente da un recente lavoro di Di Rienzo e collaboratori¹⁹. In questo studio, condotto su bambini affetti da rinocongiuntivite allergica stagionale da graminacee, viene messa a confronto l'efficacia della SLIT attuata con due diversi schemi di trattamento: "prestagionale" (vaccino somministrato da fine settembre a metà aprile, inizio della pollinazione) e "costagionale" (iniziato a gennaio e continuato fino a metà giugno, cioè fino alla fine della pollinazione delle graminacee). I risultati dimostrano l'efficacia di entrambi gli schemi di terapia in confronto al gruppo di controllo, ma i bambini che hanno sospeso il vaccino all'inizio della pollinazione hanno mostrato già in quella stessa stagione risultati molto, ma molto più modesti (sia nello score dei sintomi che specialmente nel consumo di farmaci) rispetto a quelli che hanno continuato ad assumere l'estratto anche durante i due mesi primaverili successivi: in altre parole, come se l'effetto protettivo durasse soltanto finché il vaccino viene mantenuto.

Molti dubbi, quindi, sulla persistenza dei risultati ottenuti con l'IT locale, per la quale d'altro canto è ipotizzato un meccanismo d'azione diverso da quello dell'IT sottocutanea^{20,21}.

La stessa EAACI nella sua Position Paper sulla "Local immunotherapy", dopo aver sancito la dimostrata efficacia delle vie "alternative" e in particolare

della SLIT, ne prende anche, giustamente, le debite distanze, ricordando e sottolineando esattamente le cose che ho appena cercato di dire. Nelle raccomandazioni conclusive possiamo infatti leggere che: «Nasal and sublingual (swallow) immunotherapy is not indicated for normal clinical use in children». E poi continua ricordando che gli aspetti preventivi e l'efficacia a lungo termine sono lo scopo principale dell'immunoterapia iniettiva, e che, quindi, questi possibili vantaggi devono essere ben studiati e definiti anche per l'IT locale mantenuta per diversi anni⁷.

Quest'ultimo aspetto merita un ulteriore commento, in quanto la gran parte degli studi fatti fino ad ora sono di breve durata, il più delle volte un solo anno. È possibile che questo abbia condizionato in negativo i risultati raggiunti, sia per quanto riguarda l'entità dell'efficacia clinica sia per quanto riguarda la sua persistenza. Anche per l'IT sottocutanea sappiamo, infatti, che la durata del trattamento è requisito fondamentale per ottenere risultati duraturi^{17,22}. Di fatto i pochi studi^{23,24} che hanno mantenuto il vaccino orale per più anni hanno evidenziato come il risultato si faccia più evidente dopo il secondo anno di terapia e con la possibilità di misurare modificazioni immunologiche simili a quelle ottenute con la via sottocutanea (aumento delle IgG4 e IgG1 e riduzione delle IgE specifiche). Ma si tratta ancora soltanto di singole esperienze: una di queste con vaccino orale e non sublinguale²⁵, troppo poco per poterne raccomandare l'uso nella pratica clinica corrente.

LA SLIT È VERAMENTE PIÙ ACCETTATA?

Per finire, alcune considerazioni sugli aspetti pratici, gestionali, sui costi dell'immunoterapia sublinguale. Viene infatti sempre dato per scontato che le forti motivazioni per questo trattamento siano legate alla maggiore accettazione da parte del paziente e alla mancanza di effetti secondari gravi⁷. Quest'ultimo aspetto mi sembra il più difficile da confutare²⁵. Diciamo però anche che non sembra corretto, per sostenere le vie alternative, demonizzare troppo l'IT iniettiva⁶, che, di fatto, in mani esperte e con le dovute precauzioni, ha dimostrato di non avere sostanzialmente nessuna probabilità di risultare realmente pericolosa²⁶.

Per quanto riguarda il primo aspetto non va invece dimenticato che un tratta-

mento per via sublinguale viene a costare più di un milione all'anno, e quindi all'incirca il doppio di un trattamento tradizionale iniettivo (e questo anche perché le dosi di estratto necessario per la SLIT sono almeno 5-20 volte superiori). Certamente, in questo caso, non c'è la spesa dell'iniezione (15.800 lire per il tariffario nazionale).

Accanto al costo economico la SLIT comporta però un non piccolo, e troppo trascurato, costo di gestione. Dobbiamo infatti considerare che ricordarsi di assumere tre volte alla settimana (che è più difficile che ogni giorno o un giorno sì e uno no) l'estratto, e questo non per due-tre settimane o due-tre mesi ma per tre o quattro anni di seguito, non è impresa da poco. Di fatto (dati di una casa produttrice non pubblicati) sono in molti quelli che si fermano alla prima confezione.

L'IT iniettiva al contrario, superato il primo periodo delle dosi crescenti settimanali (tre mesi), può essere mantenuta con dosi di richiamo anche molto distanziate tra di loro: ogni due mesi²⁷, come anche nella nostra esperienza, ma magari anche ogni tre mesi, come vi è oggi la tendenza a fare nell'IT per veleno di imenotteri²⁸. Si può ben capire quindi che 6 inoculazioni all'anno (che possono servire anche per un rapido controllo clinico

e un rinforzo alla terapia) non è così scontato che siano tanto più pesanti e sgradite rispetto alla SLIT autogestita, e per la quale vengono comunque raccomandati controlli clinici «at least once every 3 months»¹ (Figura 1).

E, d'altro canto, queste sono ancora una volta anche le conclusioni che troviamo nella Position Paper della EAACI già citata, dove si ricorda che sono necessari ulteriori studi per valutare il rapporto costo/benefici di questi trattamenti, e perché meglio sia definita e accertata la compliance dei pazienti, come pure la loro preferenza per l'IT rispetto alla terapia farmacologica⁷.

CONCLUSIONI

Sono così arrivato alla fine di questa mia chiacchierata, in cui mi sembra di non aver lasciato dubbi sulla mia posizione ancora critica verso questa modalità di somministrazione della IT.

Vorrei però che fosse chiaro che non sono contrario all'IT in senso lato, ma sono altresì convinto che, mentre per la via sottocutanea abbiamo oggi tutti gli elementi (efficacia, meccanismo d'azione, durata dell'effetto) per poterla consigliare, essendo in grado di dare al paziente tutti gli elementi che gli permet-

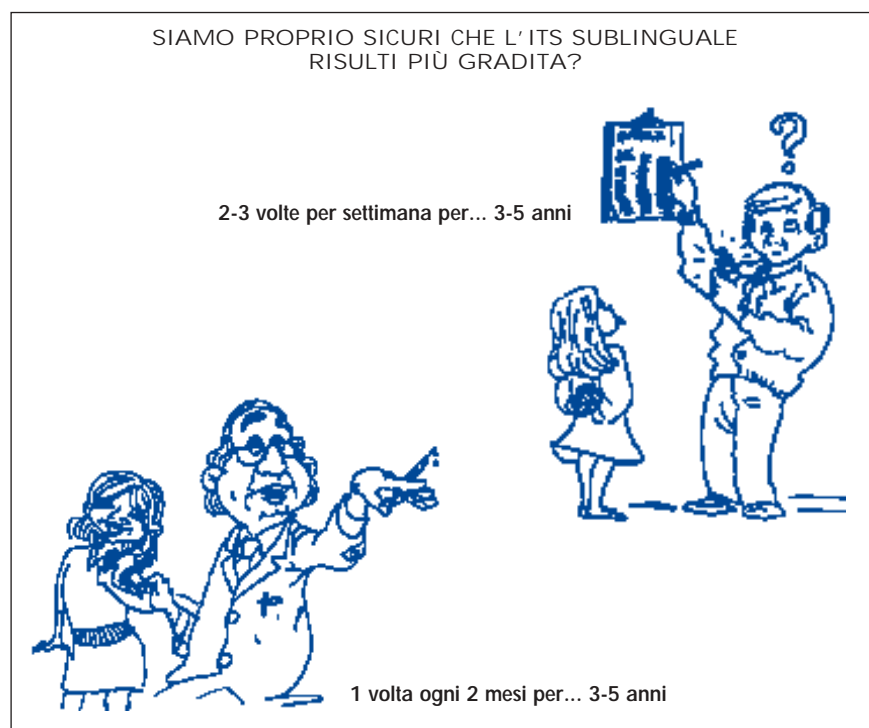


Figura 1

tano di poter condividere consapevolmente la nostra scelta, questo non vale ancora per l'immunoterapia orale, per la quale molte cose rimangono ancora da chiarire.

E sono convinto, a meno che non si voglia confondere le ipotesi e le speranze con la realtà delle cose che ci è dato di sapere, che nessuno accetterebbe di fare una SLIT se gli fosse data la possibilità di esprimere un consenso veramente informato; se gli fosse, in altre parole, fatto comprendere, senza lasciare equivoci e false aspettative, che questa via di somministrazione è per molti versi ancora sperimentale e poco capita, ma in particolare se gli fossero ben spiegati e illustrati i costi di questo trattamento (economici e di gestione), e i prevedibili vantaggi (modesti e difficilmente misurabili a fronte di un trattamento farmacologico ben fatto), ma specialmente se gli fosse detto, senza ambiguità, che, per quello che oggi sappiamo, non possiamo assolutamente garantire che gli eventuali risultati raggiunti non siano destinati a svanire appena sospesa la vaccinazione.

Bibliografia

1. Passalacqua G, Bagnasco G, Mariani G, et al. Local immunotherapy: pharmacokinetics and efficacy. EEAACI/PTA Symposium Review. *Allergy* 1998;53:477-84.
2. van-Wilsen EJ, van-Hoogstraten IM, Breve J, et al. Dendritic cells of the oral mucosa and the induction of oral tolerance. A local affair. *Immunology* 1994;83:128-32.
3. Holt PG, Vines J, Britten D. Sublingual allergen administration. I. Selective suppression of IgE production in rats by high allergen doses. *Clin Allergy* 1988;18:229-34.
4. Fanta C, Bohle B, Hirt W, et al. Systemic immunological changes induced by administration of grass pollen allergens via the oral mucosa during sublingual immunotherapy. *Int Arch Allergy Appl Immunol* 1999;120:218-24.
5. Sabbah A, Hasson S, Le Sellin J. A double-blind placebo-controlled trial by sublingual route of immunotherapy with a standardized grass pollen extract. *Allergy* 1994;49:309-13.
6. Pajno GB, Morabito L, Barberio G, et al. Clinical and immunologic effects of long-term sublingual immunotherapy in asthmatic children sensitized to mites: double-blind, placebo-controlled study. *Allergy* 2000;55: 842-9.
7. Malling H, Abreu-Nogueira J, Alvarez-Cuesta E, et al. Local immunotherapy. Position paper. *Allergy* 1998;53:933-44.
8. Caffarelli C, Sensi LG, Marcucci F, Cavagni G. Preseasonal local allergoid immunotherapy to grass pollen in children: a double-blind, placebo-controlled, randomized trial. *Allergy* 2000;55:1142-7.
9. La Rosa M, Ranno C, André C, et al. Double-blind placebo-controlled evaluation of sublingual-swallow immunotherapy with standardized *Parietaria judaica* extract in children with allergic rhinoconjunctivitis. *J Allergy Clin Immunol* 1999;104:425-32.
10. Hirsch Th, Sahn M, Leupold W. Double-blind placebo-controlled study of sublingual immunotherapy with house dust mite extract (D. pt.) in children. *Pediatr Allergy Immunol* 1997;8:21-7.
11. Clavel R, Bousquet J, André C. Clinical efficacy of sublingual-swallow immunotherapy: a double-blind, placebo-controlled trial of standardized five-grass pollen extract in rhinitis. *Allergy* 1998;53:493-8.
12. Passalacqua G, Albano M, Riccio A, et al. Clinical and immunologic effects of a rush sublingual immunotherapy to *Parietaria species*: A double-blind, placebo-controlled trial. *J Allergy Clin Immunol* 1999;104:964-8.
13. Adkinson FN, Eggleston PA, Eney D, et al. A controlled trial of immunotherapy for asthma in allergic children. *N Engl J Med* 1997;336:324-31.
14. Torres Costa JC, Placido JL, Moreira Silva JP, 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* 1996;51:238-44.
15. Longo G, Poli F, Loik F. L'efficacia dell'intervento sull'ambiente (misure antipolvere) nella profilassi dell'asma da dermatofagoidi in pediatria. *Folia Allergol Immunol Clin* 1980;27:6-9.
16. Guez S, Vatrinet C, Fadel R, et al. House-dust sublingual-swallow immunotherapy (SLIT) in perennial rhinitis: a double-blind, placebo-controlled study. *Allergy* 2000; 55:369-75.
17. Durhan SR, Walker SM, Varga EM, et al. Long-term efficacy of grass pollen immunotherapy. *N Engl J Med* 1999;341:468-75.
18. Passalacqua G, Albano M, Pronzato C, et al. Long-term follow-up immunotherapy to *Parietaria*: Clinical and immunological effects. *Clin Exp Allergy* 1997;27:904-8.
19. Di Rienzo V, Puccinelli P, Frati F, et al. Grass pollen specific sublingual/swallow immunotherapy in children: open-controlled comparison among different treatment protocols. *Allergol Immunopathol* 1999;27:145-51.
20. Quirino T, Iemoli E, Siciliani E, et al. Sublingual versus injective immunotherapy in grass pollen allergic patients: a double blind (double dummy) study. *Clin Exp Allergy* 1996;26:1253-61.
21. Malling HJ. Allergen-specific immunotherapy. Present state and directions for the future. *Allergy* 1999;54:30-3.
22. Des Roches A, Paradis L, Knani J, et al. Immunotherapy with a standardized *Dermatophagoides pteronyssinus* extract. V. Duration of the efficacy of immunotherapy after its cessation. *Allergy* 1996;51:430-3.
23. Giovane LA, Bardare M, Passalacqua S, et al. A three-year double-blind placebo-controlled study with specific oral immunotherapy to *Dermatophagoides*: evidence of safety and efficacy in paediatric patients. *Clin Exp Allergy* 1994;24:53-9.
24. Antico A, et al. Memorandum SIAIC sulle riniti. *Giorn It Allergol Immunol Clin* 2000;10:87-145.
25. Andre C, Vatrinet C, Galvain S, et al. Safety of sublingual-swallow immunotherapy in children and adults. *Int Arch Allergy Immunol* 2000;121:229-34.
26. Businco L, Zannino L, Cantani A, et al. Systemic reactions to specific immunotherapy in children with respiratory allergy: a prospective study. *Pediatr Allergy Immunol* 1995;6:44-7.
27. Pichler CE, Helbling A, Pichler WJ. Three years of specific immunotherapy with house-dust-mite extracts in patients with rhinitis and asthma: significant improvement of allergen-specific parameters and nonspecific bronchial hyperreactivity. *Allergy* 2001; 56:301-6.
28. Goldberg A, Confino-Cohen R. Maintenance venom immunotherapy administered at 3-month intervals is both safe and efficacious. *J Allergy Clin Immunol* 2001;107:902-6.

HEALTH PROMOTING POLICIES AND CHILD HEALTH IN EUROPE: EVIDENCE AND EXPERIENCE

Trieste, Italy, 15 and 16 March 2002

Organised by

Unit for Health Services Research and International Health -WHO Collaborating Centre for Maternal and Child Health IRCCS (Institute of Child Health) "Burlo Garofolo", Trieste, Italy.

With the collaboration of: WHO-Regional Office for Europe - ESSOP (European Society for Social Paediatrics)

Proceedings to be published in a special issue of the *European Journal of Public Health*.

Objectives of the meeting

To offer an overview of the status of health promoting policies for child health in view of current and future challenges; to provide an opportunity of exchange and networking among key advisors of policy makers, public health experts and researchers in this area; to make suggestions about priorities on the basis of available scientific evidence and of experience in various European contexts.

La partecipazione è ristretta a 150 persone. Non vi sarà servizio di traduzione. La quota di partecipazione comprensiva di materiali, pranzo del 16 e caffè, è di 120 euro. Per informazioni e programma dettagliato: Giorgio Tamburlini, Matteo Albrizio 040-3785567 (tamburli@burlo.trieste.it)