



XIX Congresso Nazionale Società Italiana di Pediatria Preventiva e Sociale

TORINO, 27 OTTOBRE 2007



IMMUNOTERAPIA SUBLINGUALE : UN VALIDO
STRUMENTO NELL'ASMA ALLERGICO

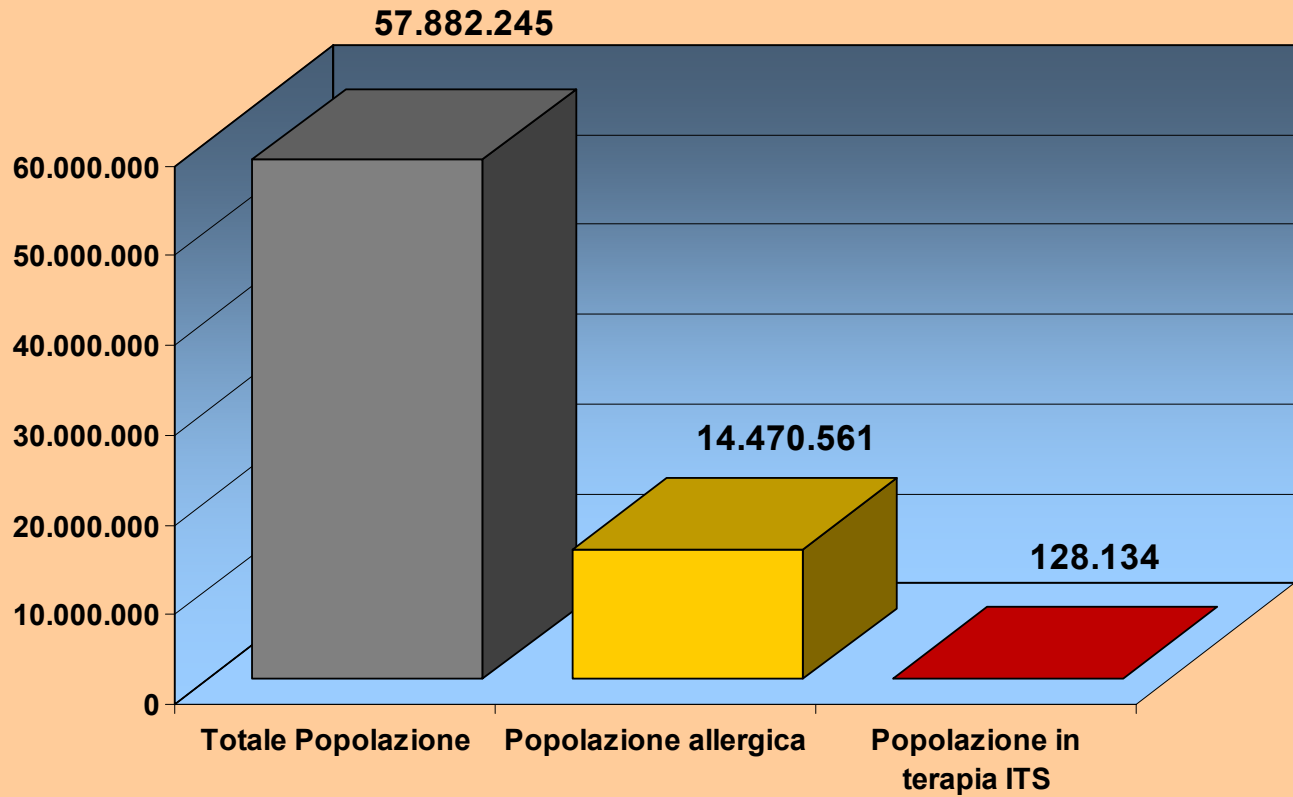
Sergio Arrigoni

Melloni Pediatria – Milano





Popolazione in terapia ITS Italia 2003



Centro Studi Assobiomedica- Il vaccino antiallergico Settembre 2004





Dimensioni del problema

- 325.000 terapie/ anno negli ultimi cinque anni
- Crescente percentuale della SLIT
- Accesso non omogeneo alla ITS per i cittadini italiani





Rapporto popolazione-prescrizioni di ITS a livello regionale

Regione	Popolazione	IT sottocutanea	IT sublinguale	Totale	%Prescrizione
Sicilia	5.013.081	11.542	27.575	39.117	0.78%
Calabria	2.009.268	6.571	7.941	14.512	0.72%
Lombardia	9.393.092	15.748	49.530	65.278	0.69%
Lazio	5.269.972	11.372	25.093	36.465	0.69%
Abruzzo-Molise	1.621.225	3.879	6.722	10.601	0.65%
Piemonte-Valle D'Aosta	4.453.040	5.715	21.886	27.601	0.62%
Basilicata-Puglia	4.664.713	13.215	13.220	26.435	0.57%
Liguria	1.592.309	1.815	6.075	7.890	0.50%
Marche	1.518.780	3.116	3.003	6.119	0.40%
Emilia Romagna	4.151.369	6.891	9.241	16.132	0.39%
Umbria	858.938	787	2.027	2.814	0.33%
Friuli-Trentino-Veneto	6.879.281	7.046	12.952	19.998	0.29%
Campania	5.788.986	3.595	11.669	15.264	0.26%
Sardegna	1.650.052	1.521	2.657	4.178	0.25%
Toscana	3.598.269	1.423	7.216	8.639	0.24%
Totale Italia	58.462.375	94.236	206.807	301.043	0.51%





Rimborso ITS



diretto totale



diretto parziale 50%



indiretto totale



indiretto parziale 50%*

** Rimborso totale per reddito familiare inferiore ai 20.000 €*



NUOVE REALTA' REGIONALI

Entro 2007:

Liguria , Campania, Marche

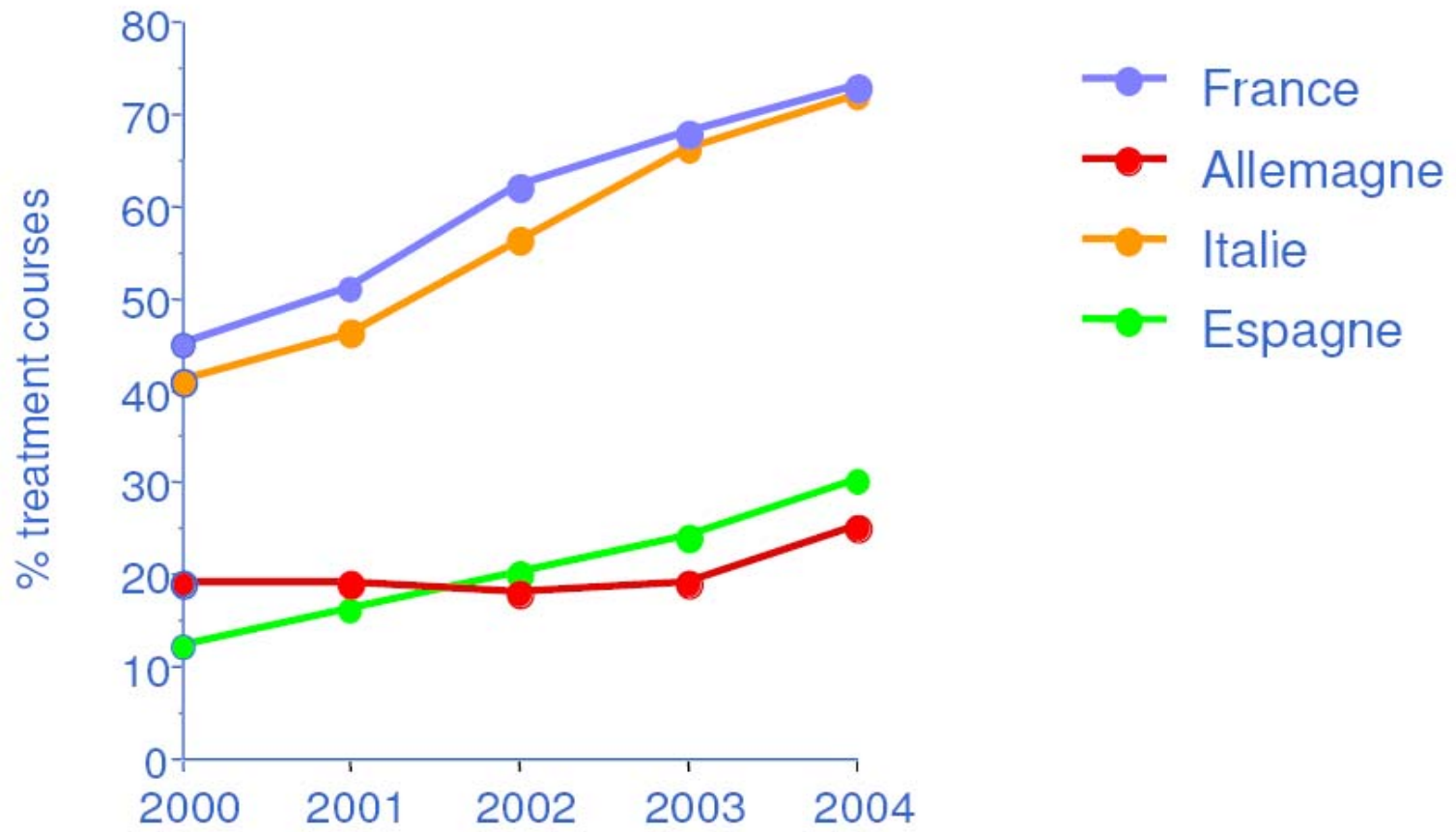
Entro 2010:

Veneto, Toscana, Emilia-Romagna





% SLIT / SCIT in Europa, 2000 - 2004



...e negli Stati Uniti...

Solo nel 2% dei soggetti con allergie respiratorie si effettua ITS sottocute

Donahue JG. Ann Allergy Asthma Immunol 1999;82:339-47



...dopo decenni di controversie...

“L’ITS è un efficace trattamento delle allergie respiratorie, da **affiancare** alle comuni terapie farmacologiche quando queste siano risultate insufficienti al controllo dei sintomi”

WHO position paper. Allergy 1998;44(suppl),vol 53

“L’immunoterapia sublinguale **può** essere somministrata in età pediatrica. La dose da somministrare deve essere ben **superiore** a quella che si usa correntemente col metodo parenterale”

Bousquet J. JACI 2001; 108 S 147-334 (ARIA)





...dopo decenni di controversie...

“Si consiglia ITS per la rinite e si **propone per l’asma**
Quando la farmacoterapia risulta inefficace o determina
importanti effetti collaterali ”

GINA 2002

“...è troppo presto per raccomandare **l’immunoterapia
sublinguale** come valida alternativa alla via iniettiva...”

Frew A.J. JACI 2003;111:S 712-9





...dopo decenni di controversie...

“...SLIT manifesta una buona efficacia clinica nei bambini di almeno 4 anni monosensibilizzati agli acari **con asma lieve-moderato persistente.**”

Miceli Sopo S. Arch Dis Child 2004; 89:620-24

“...SLIT in pazienti pediatrici con rinite **non** determina significativa riduzione dei sintomi ...”

Wilson D.R. Allergy 2005; 60:4-12





Ma oggi?

ARIA



GINA





Grado di evidenza sperimentale per immunoterapia sottocutanea (scit) e sublinguale (slit)

	SCIT	SLIT
Efficacia clinica (rinite)	Ia	Ia
Efficacia clinica (asma)	Ia	Ia
Efficacia clinica bambini (rinite)	Ib	Ia
Efficacia clinica bambini (asma)	Ib	Ib
Prevenzione sensibilizzazioni	Ib	IIa
Prevenzione asma	Ib*	Ib*
Effetto a lungo termine	Ib	IIa

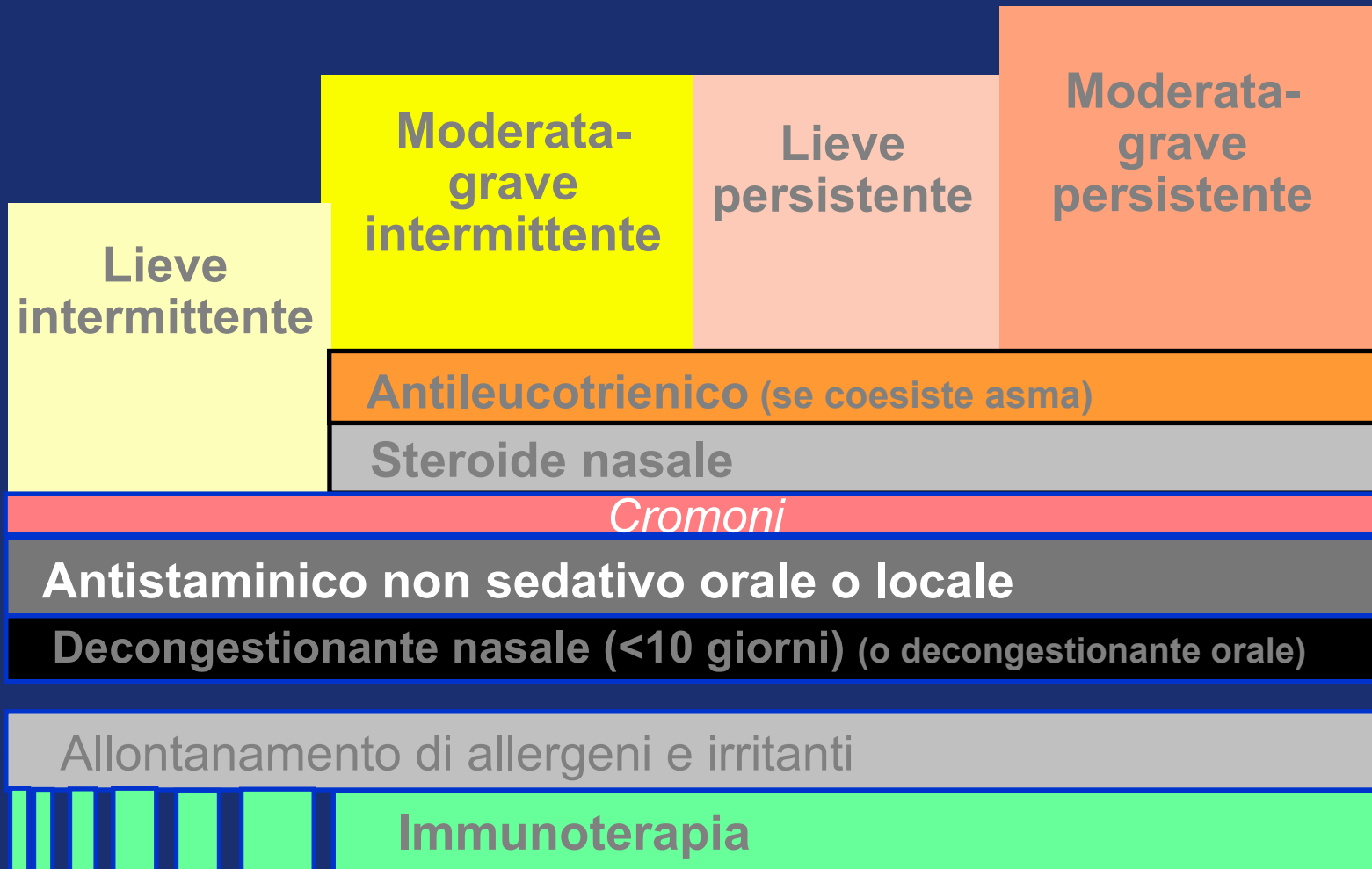
* Un solo studio randomizzato in aperto.

Passalacqua e Durham, JACI 2007, modificata



Trattamento della rinite allergica ARIA

(Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma)



GINA...tiepido

“...l’uso dell’ITS per il trattamento dell’asma bronchiale deve esser limitato...la SCIT dovrebbe essere considerata una terapia minore rispetto alla farmacoterapia, perché difficile da effettuare e rischiosa.” (pag 33)

“...se l’ITS potrà prevenire la comparsa di asma in bambini che presentano altre malattie atopiche rimane oggetto di studio e di sperimentazione..” (pag 54)

Mio figlio di 7 anni ha
avuto due crisi d'asma
con due ricoveri (ossigeno e
cortisonici endovena), solo
in autunno.

E' sensibilizzato
all'alternaria
Lo vacciniamo?





Mia figlia è sensibilizzata ad acari,
parietaria, graminacee, betulla.
Ha sempre il naso chiuso.

Quale vaccino le ordiniamo?
Possiamo usare un mix?



Ma chi è candidato all'ITS?

Sintomatologia **recente, stabilizzata e non grave**
(vengono esclusi soggetti asmatici con FEV1 inferiore al 70%)

Presenza di IgE specifiche con **evidenza di un rapporto Causa – effetto** fra sensibilizzazione e sintomi

Gli allergeni devono essere **non eliminabili**

Deve essere disponibile un estratto **standardizzato**

I sintomi **non sono sufficientemente controllati** da una moderata farmacoterapia



Mio figlio ha iniziato il
vaccino da tre mesi
Posso sospendere la
terapia
farmacologica?



Chiariamoci...

- ITS è un'arma in più
- Non può sostituire completamente la terapia farmacologica
- Problemi di costo (Lombardia gratis, ma altrove?)



Quando **non** si può proporre in pediatria ?

- Immunodeficienze gravi
- Patologie neoplastiche
- Asma grave ed instabile
- Scarsa compliance complessiva
(**SLIT domiciliare**)





Compliance

Valutazione in 2774 bambini (6-15 anni)

Chi abbandona prima dei 3 anni di trattamento?

LNIT - 73.2%

SLIT - 21.5% (costo- inefficacia)

SCIT - 10.9% (costo- impegno di tempo)

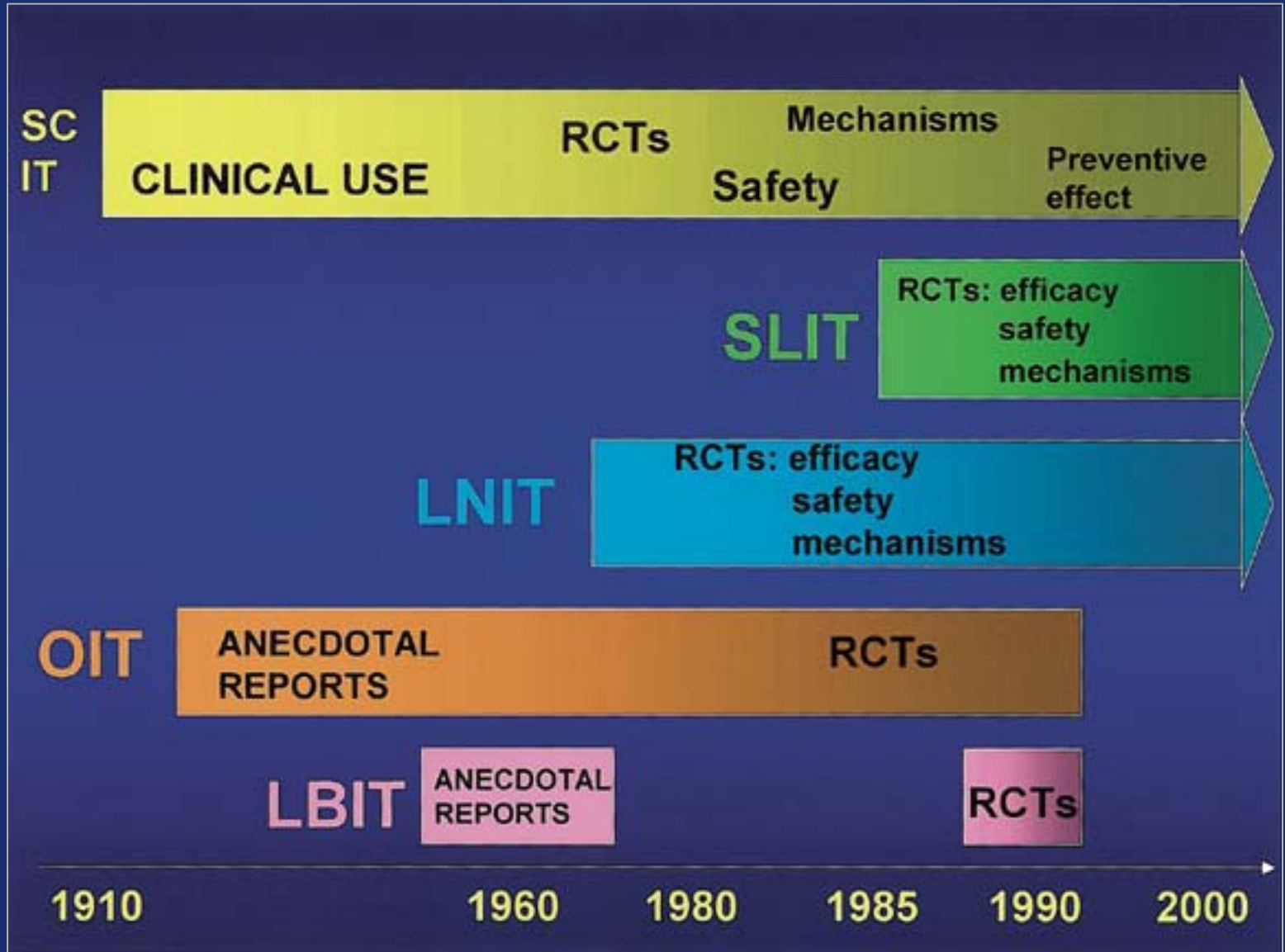
Pajno GB. JACI 2005;116:1380-81



Proposte operative

- **Tradizionale**
 - SCIT : iniettiva
- **Alternative**
 - **LBIT: bronchiale (non casistiche pediatriche)**
 - LNIT : nasale
 - **OIT :orale**
 - SLIT: sublinguale





Mettiamo ordine

- Appropriatazza degli studi
- Problema del doppio cieco per la SCIT in Pediatria

Malling H-J Allergy 2004; 59:482-84





Qualità Studi

Si auspica:

- Studi randomizzati, controllati, in doppio cieco contro placebo
- Numerosità del campione statisticamente significativa
- Durata del trattamento adeguata
- Pazienti selezionati secondo criteri predefiniti
- Definizione di outcome primari e secondari

Malling H-J Allergy 2004; 59:482-84



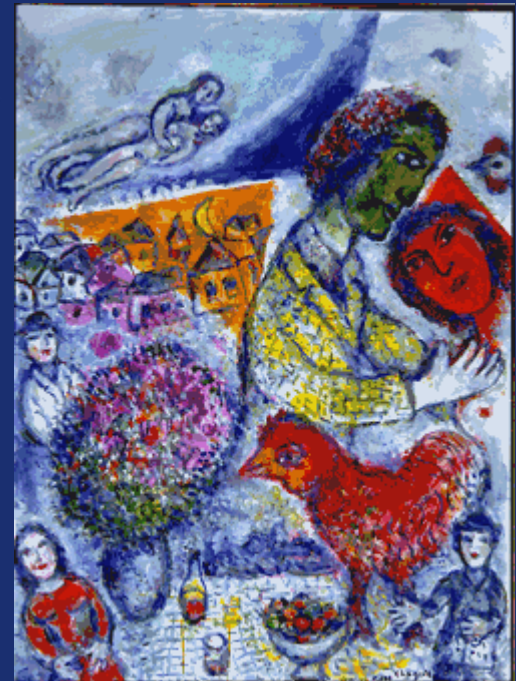
Vale o non vale la pena farla?

- Benefici

- efficacia curativa
- efficacia preventiva
- efficacia a lungo termine

- Costi

- denaro
- tempo/impegno
- effetti secondari



Efficacia curativa: parametri di riferimento

- Variazione dei sintomi
- Consumo di farmaci
- Parametri di funzionalità respiratoria
- Iperreattività bronchiale

La **differenza statistica** non è di per se sufficiente per definire **cl clinicamente efficace** un trattamento

WHO –position paper. Allergy 1998;44(suppl),vol 53



Efficacia curativa: quantificazione

- nulla (score clinico e farmacologico migliorati fino al **30%**)
- bassa (miglioramento fra 30-44%)
- moderata (miglioramento fra 45-59%)
- alta (miglioramento oltre 60%)

Malling H.J. Allergy 1998;53:461-472



Efficacia curativa: SCIT nell'asma



Efficacia curativa - SCIT nell'asma: indicazioni e risultati

- Efficacia nei pazienti con **asma lieve persistente monosensibilizzati agli acari**
- Risultati contrastanti per l'asma da graminacee
- Insufficiente letteratura per la valutazione dell'efficacia contro le muffe ed i derivati animali
- **Non nuovi lavori-problema del doppio cieco**



LNIT



Efficacia curativa - LNIT

- Molti lavori dimostrano l'efficacia di tale immunoterapia locale nell'adulto

Malling H.J. Allergy 1998;53:933-44

- **In Pediatria: 2** lavori controllati danno risultati positivi **nella rinite** da graminacee e da acari

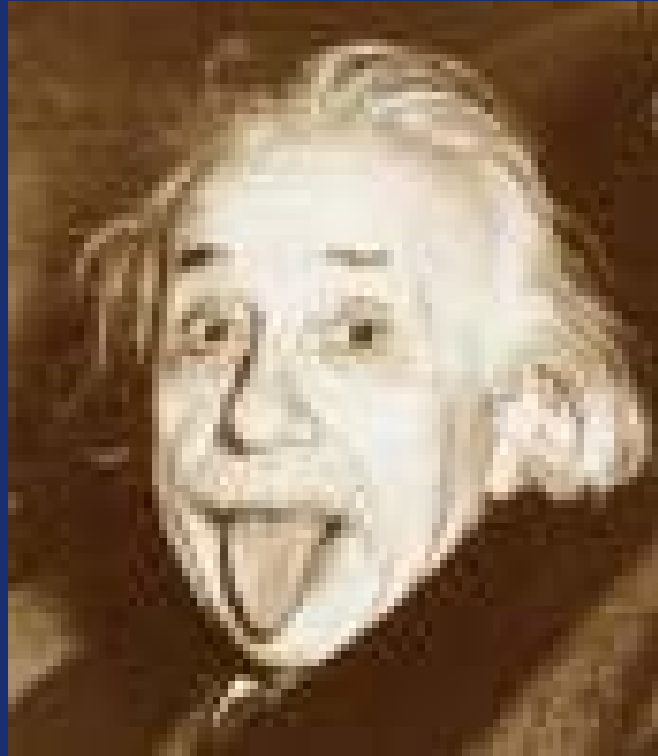
Bardare M. J Investig.Allergol.Clin:Immunol.1996;97:34-41

Marcucci F. Allergy 2002;57:23-8

- **Metodica in via di abbandono**



SLIT





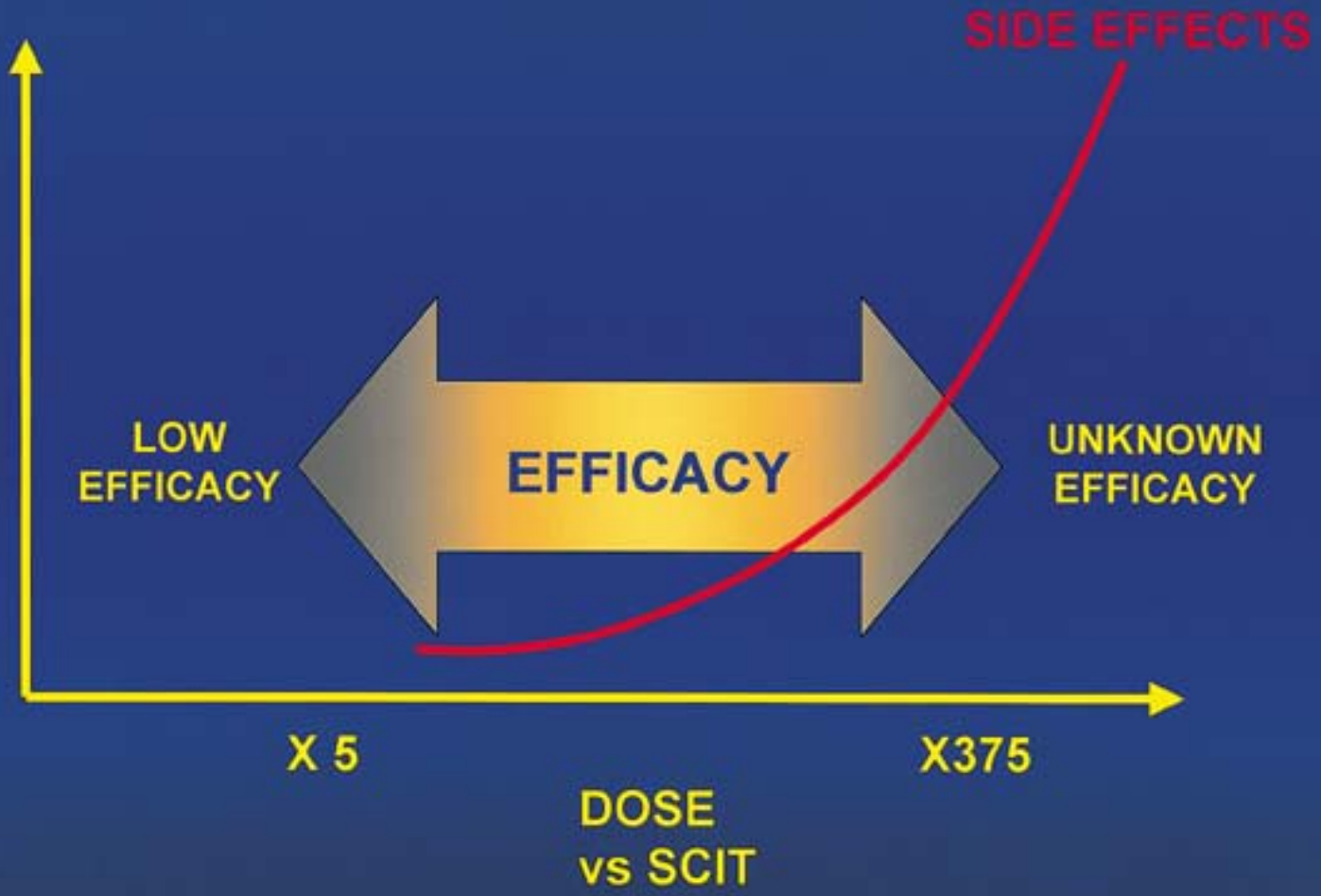
Efficacia clinica SLIT nell'asma

- Metanalisi – 25 studi randomizzati , per complessivi 1706 pazienti
- Di questi....10 lavori pediatrici
- Gli Autori concludono che “...la SLIT riduce la severità dell'asma, anche se con effetti moderati..”

Calamita Z. Allergy 2006;61:1162-7



Figure 3



...ma quale funziona meglio?

- Segnalazioni sporadiche, solo nell'**adulto**
- Sembrano **sovrapponibili**

Passalacqua G. Allergy 2004; 59:37-8





SLIT/SCIT: i fattori di una scelta – le indicazioni

	SLIT	SCIT
Malattia importante, dovuta a specifico allergene		
Rinite		
Asma		
Eczema		
Prevenzione della progressione della malattia		
Prevenzione primario-secondaria?		
Fallimento di pregressa SLIT		





SLIT/SCIT: i fattori di una scelta – le circostanze di opportunità

	SLIT	SCIT
Rischi medico-legali		
Possibilità di terapia a domicilio		
Dubbi sulla compliance a domicilio		
Adolescente		 *
Semplicità di somministrazione	 §	

* Allergoide

§ Preferire gli schemi no-updosing



Mia figlia ha 'solo' la
rinite da
graminacee.

Mi conviene
comunque
vaccinarla?



Efficacia preventiva

- **Prevenzione della marcia allergica** dalla rinite all'asma (PAT)

Moller C. , JACI 2002;109:251-6

Jacobsen L. Allergy 2007; 62:943-48

- SLIT co-stagionale per tre anni **blocca l'evoluzione in asma**

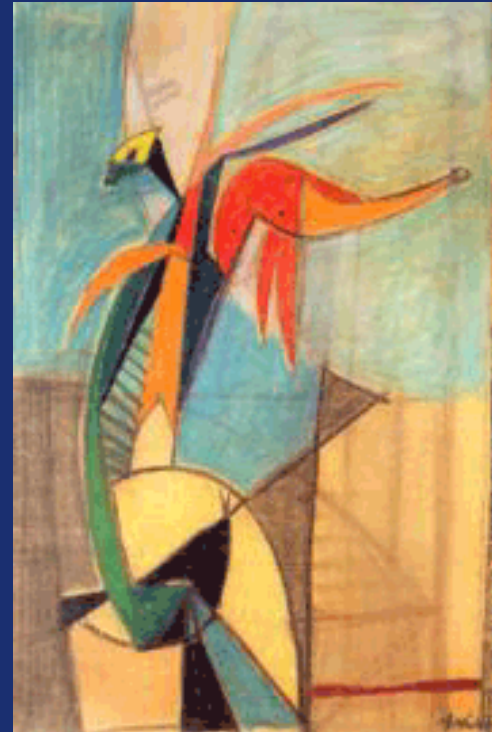
Novembre E. JACI 2004; 114: 851-7



Mio figlio è allergico
agli acari.

Lo diventerà anche
alle graminacee?

E se lo vaccino?



Efficacia preventiva

- **SCIT** sembra prevenire l'insorgere di **nuove sensibilizzazioni** in soggetti mono-sensibilizzati agli acari

De Roches A. JACI 1997 ; 99 :450-5

Pajno G.B. Clin.Exp.Allergy 2001 ;31 :1392-7

Purello-D'Ambrosio F. Clin.Exp.Allergy 2001;31:1295-302

Inal A. J Investig Allergol Clin Immunol 2007;17:85-91

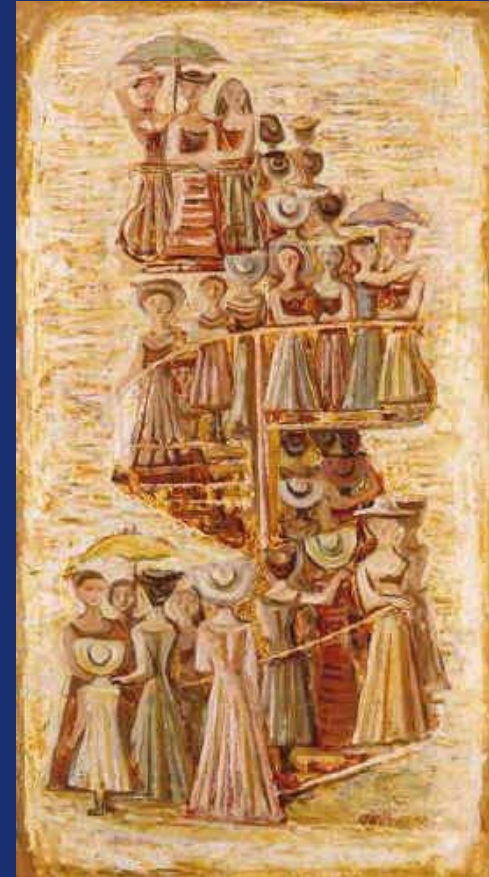
- Effetto analogo della **SLIT** nell'adulto

Marogna M. Allergy 2004; 59:1205-10



Mio figlio ha fatto
immunoterapia per
tre anni, ottenendo
buoni risultati.

Quanto durerà?



Efficacia a lungo termine

- **SCIT** conferma nel tempo la propria efficacia a distanza dalla sospensione
- **SLIT** sembra confermare questo andamento (asma e rinite da acari)

Passalacqua G. Allergy 2002;57:275-6

Di Rienzo V. Clin Exp Allergy 2003;33:206-10





Efficacia a lungo termine: effetto risparmiatore di steroidi

- Come 3 anni di SLIT possono modificare l'uso di steroidi inalatori in bambini con asma persistente da acari ?
- Hanno interrotto gli ICS per almeno 6 mesi :
 - 52,4% SLIT + ICS
 - 9,1% ICS

Ozdemir C. Ped Allergy Immunol 2007;18:508-15



Efficacia a lungo termine: effetto risparmiatore di steroidi

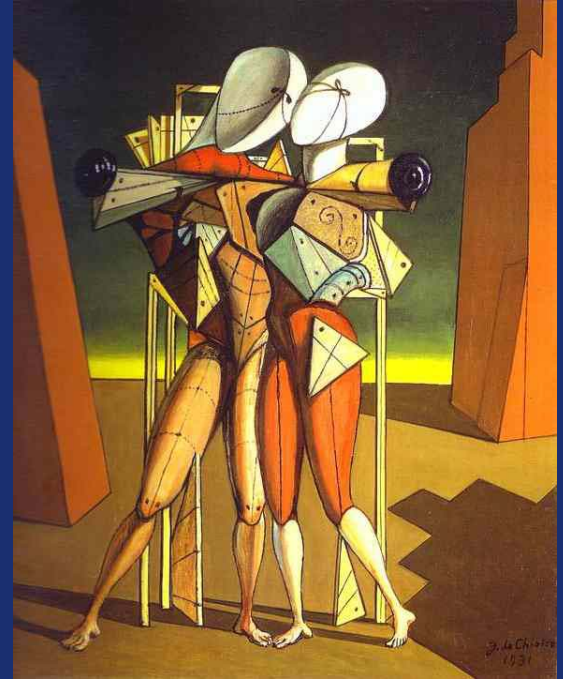
- La durata annuale e la dose media giornaliera di ICS si è significativamente ridotta nel gruppo SLIT e non nei controlli
- I valori di funzionalità respiratoria sono aumentati in modo significativo, al termine del terzo anno di terapia, solo nel gruppo SLIT

Ozdemir C. Ped Allergy Immunol 2007;18:508-15



Ma per la società
quale modalità è più
conveniente?

E rispetto ai farmaci?



Costi: denaro, tempo e impegno

- La dose cumulativa di allergene somministrato con la SLIT varia da 20 a 300 volte quella necessaria per la SCIT, ma questo costo maggiore è bilanciato dalla **riduzione di spesa** per intervento medico e di assistenza

Passalacqua G. J Investig Allergol Clin Immunol 1996;36:81-

- Considerando che ITS **riduce il consumo di farmaci** per la rinite e/o l'asma di almeno il 50%, il costo dell'immunoterapia è economicamente vantaggioso rispetto all'utilizzo di soli farmaci.

Nieto A. J Invest Allergol Clin Immunol 2001;11: 139-14

Che pericoli corre mio
figlio?



Costi: effetti secondari

Le reazioni avverse hanno sempre rappresentato nel tempo il principale problema dell'ITS

- reazioni **locali**
- reazioni **sistemiche**
 - non specifiche: cefalea artralgie malessere
 - lievi: modesta rinite o asma
 - orticaria e/o angioedema, asma severo
 - shock anafilattico



Costi: effetti secondari

In pediatria:

- **SCIT** 1056 pazienti - 47.247 somministrazioni - 41 reazioni sistemiche - 1 shock anafilattico

Businco L. Pediatr Allergy Immunol 1995; 6 : 44-7

- **SLIT** 347 pazienti - 145 reazioni (orali e gastrointestinali) di modesta entità

Andre C. Int Arch Allergy Immunol 2000;121: 229-34



...ma funziona di più
della terapia
farmacologica?

(Serve chiederselo?)



ITS vs Farmaci

- ITS pre-stagionale vs Budesonide nasale
- ITS pre-stagionale vs sintomatici stagionali
- SCIT acari vs Budesonide inalatoria
- SCIT ambrosia vs Cortisonico inalatorio

Juniper E.F. JACI 1990; 85:606-1

Wolf H. Allergy 1998; 53:suppl 43, S20

Shaikh W.A. Clin Exp Allergy 1997;27: 1279-8

Creticos P.S. N Eng J Med 1996; 334:501-



Mio figlio ha quattro
anni.

E' troppo piccolo per
fare il vaccino?



Età

- La posizione delle Società Scientifiche ribadisce ancora la necessità di forte attenzione nell'intraprendere ITS nei bambini sotto i cinque anni, prevedendone però la **possibilità**

Cox L. JACI 2007; 120:S 25-85



Età

- Segnalazione di sicurezza ed efficacia di **SCIT** per asma e rinite da acari in bambini **sotto i 5 anni**

Di Berardino C. Allerg Immunol 2002; 34: 56-9

- Indicazione di sicurezza della **SLIT** in bambini **fra 3 e 7 anni** con rinocongiuntivite ed asma da acari, graminacee, parietaria, olivo.

Fiocchi A. Ann. Allergy Asthma Immunol. 2005; 95: 254-8



Quale futuro per la SLIT?



Problemi aperti

- **Definizione della dose ottimale**
- **Efficacia nei bambini sotto i 5 anni , e necessità di intervento precoce**
- **Sicurezza nei pazienti ad alto rischio**
- **Durata ottimale della terapia per ottenere gli effetti a lungo termine**
- **Eventuale efficacia nell'allergia alimentare**

Pajno GB. (Italy) JACI 2007;119:796-801

Cox L. (USA) Current Allergy and Asthma Reports 2007;7:410-20





Dal mito alla realtà

Milano

31 Gennaio | 1-2 Febbraio 2008

Hotel Executive

Viale Don Luigi Sturzo, 45
20154 Milano

Per informazioni:
www.allegriallergia.org

www.mcaevents.org
Tel. +39 02.34934404

