



Le allergie gravi in età pediatrica: messa a punto sulle terapie innovative

Giovanni B. Pajno¹
Ulrich Wahn²
Antonella Muraro³

¹ Dipartimento di Pediatria, UOS Allergologia Pediatrica, Policlinico Universitario "G. Martino", Messina; ² Professore Emerito di Pediatria, Ospedale Universitario "La Charité", Berlino; ³ Centro per la Cura delle Allergie Alimentari della Regione Veneto, Dipartimento per la Salute della Donna e del Bambino, Università di Padova

Parole chiave: asma grave, orticaria cronica, allergia alimentare, farmaci biologici, immunoterapia orale

Key words: severe asthma, chronic urticaria, food allergy, biologics, oral immunotherapy

Corrispondenza

Giovanni B. Pajno
UOS Allergologia Pediatrica,
Università di Messina
Policlinico Universitario
"G. Martino"
via Consolare Valeria-Gazzi
98125 Messina
E-mail: giovanni.pajno@unime.it

Abstract

Le malattie allergiche gravi, asma bronchiale, allergia alimentare, orticaria cronica hanno rappresentato anche in età pediatrica una vera e propria emergenza terapeutica per la loro inesorabile progressione soprattutto nelle aree del mondo più industrializzate. Negli ultimi anni l'approccio terapeutico per le forme gravi di allergia è cambiato.

L'utilizzo dei farmaci biologici (anticorpi monoclonali) come l'omalizumab per la terapia dell'asma allergico grave, difficile da trattare, dell'orticaria cronica con insufficiente controllo con la terapia convenzionale: ha permesso di migliorare la sintomatologia e la qualità della vita di bambini ed adolescenti con malattie allergiche gravi. Inoltre, la desensibilizzazione orale per alimenti o immunoterapia orale (OIT) caratterizzata dalla somministrazione prima graduale e dopo continua del trofoallergene, ha rappresentato un nuovo approccio terapeutico che ha permesso di curare in maniera attiva l'allergia alimentare IgE mediata.

È pertanto evidente che l'approccio terapeutico alle forme cliniche più gravi delle malattie allergiche deve essere riconsiderato anche in età pediatrica. L'implementazione di queste nuove possibilità terapeutiche dovrebbe essere incoraggiata nella pratica clinica per la cura dei piccoli pazienti che non rispondono alle terapie tradizionali e convenzionali.

Abstract

Severe allergic disorders, Bronchial asthma, chronic urticaria, food allergy represent also in childhood a true "therapeutic emergency" due to their enduring increase in westernized countries. Recently the therapeutic approaches to severe allergies became different. The treatment of severe, difficult, allergic asthma and chronic spontaneous urticarial (CSU) with biologics such as Omalizumab improves symptoms control and quality of life in children and adolescents with severe allergic disorders. In addition, Oral Immunotherapy (OIT) represents the new active treatment of persistent IgE mediated food allergy. OIT consists in a progressive and permanent ingestion of previous culprit food(s) by patients suffering from IgE-mediated food allergy.

On note, these new treatments of severe allergies could be considered also for allergic children. Therefore, either biologics and to some extent also OIT could be used in clinical practice for children who are partial responders or non-responders to conventional treatments.

La patogenesi delle malattie allergiche coinvolge meccanismi complessi che provocano una alterata risposta immune. I dati epidemiologici evidenziano che circa il 30% dei cittadini in Europa soffre di rinite o di rinocongiuntivite, il 20% di asma bronchiale e il 15% di malattie "allergiche" della cute come dermatite atopica oppure orticaria. La prevalenza delle malattie allergiche, ad eccezione dell'asma, è in costante crescita¹. Inoltre le allergie causate da alimenti sono diventate più frequenti e gravi². Lo stile di vita occidentale inclusa la dieta, l'esposizione a inquinanti ambientali, l'espansione e l'urbanizzazione di grandi città metropolitane, rappresentano le cause maggiori della comparsa dei sinto-

mi nei pazienti allergici. Tutti questi fattori non sono suscettibili di cambiamenti, in scala globale, nei prossimi anni. Pertanto le terapie innovative rappresentano una possibilità di trattamento per i pazienti con malattie allergiche gravi: asma allergica, allergia alimentare IgE mediata, malattie "allergiche" della cute. I farmaci biologici e la terapia attiva dell'allergia alimentare-immunoterapia orale per alimenti (OIT) sono considerate le più recenti opzioni terapeutiche per trattare i bambini e gli adolescenti con un'espressione clinica grave delle patologie allergiche.

I farmaci biologici

L'omalizumab è un anticorpo monoclonale umanizzato diretto contro le IgE che lega la frazione C- epsilon 3 delle IgE circolanti. Esso provoca una diminuzione dei livelli di IgE inibendo il legame di queste immunoglobuline con i recettori ad alta affinità FC epsilon R1 dei mastociti e di altre cellule infiammatorie. L'omalizumab inoltre riduce l'attività dei recettori ad alta affinità presenti sui mastociti, basifili, cellule dendritiche. Questa azione inibisce il rilascio di mediatori: citochine e chemiochine dalle cellule infiammatorie e riduce la presentazione degli antigeni da parte delle cellule dendritiche^{3,4}. L'omalizumab è approvato dalla Agenzia Europea del Farmaco (EMA) e dalla *Food and Drug Administration (FDA)* per il trattamento dell'asma cronico grave non controllato dalla terapia farmacologica, a partire dall'età di 6 anni.

Come nei pazienti adulti l'omalizumab è in grado anche in età pediatrica di ridurre in numero delle riacutizzazioni del broncospasmo e degli accessi al pronto soccorso per asma acuto. I bambini con asma grave in terapia con omalizumab riducono l'utilizzo dei corticosteroidi e dei Beta 2 agonisti a lunga durata d'azione (LABA) per via inalatoria. I pazienti inoltre presentano una migliore qualità della vita⁵⁻⁷. Questo farmaco biologico è stato approvato e registrato nel 2014 per il trattamento dell'Orticaria cronica spontanea (CSU), con o senza angioedema per i pazienti di età superiore a 12 anni^{8,9}, con insufficiente controllo sintomatologia cutanea nonostante la terapia convenzionale cronica con anti-istaminici. I problemi legati all'orticaria cronica in età pediatrica sembrano attualmente non adeguatamente valutati, probabilmente a causa della

più bassa prevalenza dell'orticaria nei bambini rispetto agli adulti¹⁰. Gli studi randomizzati e controllati negli adulti e negli adolescenti hanno evidenziato l'efficacia dell'omalizumab per il trattamento della CSU o dell'orticaria cronica idiopatica^{11,12}; per l'età pediatrica questi studi non sono ancora disponibili. Tuttavia, alcuni casi clinici hanno evidenziato la sua efficacia per il trattamento della CSU o dell'orticaria solare anche nei bambini^{13,14}. Questi risultati che necessitano di ulteriori conferme evidenziano come i meccanismi fisiopatologici che causano l'orticaria cronica sono probabilmente simili per tutte le fasce d'età.

Tra gli altri farmaci biologici sono da menzionare il mepolizumab, anticorpo monoclonale contro l'interleuchina 5 (IL-5), reslizumab anti IL-5, lebrikizumab anti interleukina 13 (IL-13) e dupilumab anti-interleukina 4 (IL-4).

Questi anticorpi monoclonali sono stati utilizzati in via sperimentale per il trattamento dell'asma grave non controllato negli adulti e negli adolescenti (Tab. I).

Nel 2015 il mepolizumab è stato approvato dall'EMA e dalla FDA per il trattamento dell'asma grave con prevalente infiammazione eosinofila in pazienti di età superiore a 12 anni^{15,16}. Nel 2016 anche il reslizumab è stato approvato dalla FDA per il trattamento dell'a-

Tabella I. Anticorpi monoclonali per la terapia delle malattie allergiche gravi nei bambini e negli adolescenti.

Omalizumab anti IgE	Migliora la sintomatologia asmatica, la qualità della vita Riduce l'uso dei farmaci, le ospedalizzazioni, lo score di attività dell'orticaria (UAS) > 6 anni: asma grave – FDA ed EMA > 12 anni: orticaria cronica spontanea – FDA ed EMA
Mepolizumab anti IL5	Diminuisce il numero di riacutizzazioni Riduce l'infiammazione eosinofila > 12 anni FDA ed EMA – asma con prevalente infiammazione eosinofila
Reslizumab anti IL5	> FEV1 Riduce il numero delle riacutizzazioni dell'asma > 18 anni FDA
Lebrikizumab anti IL13	> FEV1 Riduce la produzione di peristina da parte delle cellule dell'epitelio bronchiale
Dupilumab anti IL4	Riduce le riacutizzazioni dell'asma Migliora la sintomatologia asmatica

sma grave in pazienti di età superiore a 18 anni¹⁷. La ricerca clinica con gli anticorpi monoclonali evidenzia come la medicina di precisione e la terapia di precisione utili per una coorte o un gruppo limitato di pazienti con malattie allergiche gravi, rappresentano un obiettivo realizzabile in un prossimo futuro.

L'immunoterapia per il trattamento dell'allergia alimentare IgE mediata

L'allergia alimentare è causa di una elevata morbilità ed in alcuni casi anche di mortalità¹⁸. Gli studi epidemiologici hanno dimostrato che la prevalenza dell'allergia alimentare, anche nelle forme gravi, è in costante aumento particolarmente in età pediatrica¹⁹. Attualmente non è disponibile un trattamento veramente efficace per le reazioni avverse causate da alimenti. È possibile consigliare ai pazienti un approccio terapeutico di supporto che consiste nella dietoterapia, ovvero l'esclusione dalla alimentazione del trofoallergene che ha causato la sintomatologia; e nel trattamento delle reazioni avverse come l'anafilassi e dei sintomi a carico dell'apparato respiratorio, dell'apparato digerente, della cute: con adrenalina, farmaci steroidei, broncodilatatori, anti-istaminici. La dieta di esclusione per uno o più alimenti rappresenta di frequente, per i piccoli pazienti e le loro famiglie, un trattamento che può alterare la qualità della loro vita. È stato evidenziato che i preparati e i prodotti alimentari commerciali rappresentano un fattore di rischio aggiuntivo per reazioni allergiche gravi nei pazienti con allergia alimentare IgE mediata^{20 21}.

Pertanto una terapia attiva per il trattamento dell'allergia alimentare IgE mediata è stata sperimentata: essa consiste nella somministrazione graduale dell'alimen-

to, cominciando con basse dosi, in ambiente protetto. La maggior parte dei pazienti è stata trattata per l'allergia alimentare al latte, all'uovo, alle arachidi, alle noccioline²². L'OIT, l'immunoterapia sublinguale (SLIT) e la via di somministrazione epicutanea (EPIT) sono state oggetto di studi clinici e sono state vagliate da alcune meta-analisi^{23 24}. Per quanto riguarda gli studi finora effettuati, essi presentano diverse limitazioni: alcuni studi non sono controllati, i parametri per valutare l'efficacia sono variabili, i protocolli di incremento delle dosi sono differenti. Inoltre, a causa della durata del trattamento, della comparsa di effetti indesiderati: i pazienti e le loro famiglie devono essere adeguatamente motivati, per assicurare la partecipazione e l'aderenza all'OIT. Essa nell'ultimo decennio ha modificato la gestione e l'approccio terapeutico dell'allergia alimentare IgE mediata. Per tale motivo l'Accademia Europea di Allergologia ed Immunologia (EAACI) sta sviluppando un progetto per la pubblicazione di linee guida per l'AIT (acronimo in lingua inglese per Immunoterapia specifica) per la terapia attiva dell'allergia alimentare IgE mediata.

La proposta di protocollo di studio per la revisione sistematica della letteratura²⁵ ha analizzato gli studi attualmente disponibili (OIT - SLIT - EPIT) per alimenti come latte, uovo, arachidi (Tab. II). Le conclusioni di questa revisione che si avvale del lavoro e della collaborazione di clinici, metodologi, e statistici saranno utilizzate per l'implementazione di raccomandazioni ufficiali dell'EAACI sull'immunoterapia orale con alimenti.

Conclusioni

Le terapie innovative con anticorpi monoclonali, oppure con l'OIT, rappresentano una nuova ed efficace

Tabella II. Proposta per un protocollo di metanalisi ait per il trattamento della allergia alimentare IgE mediata.

Condizione	Interventi	Risultati
Allergia alimentare IgE mediata	AIT somministrata: <ul style="list-style-type: none"> • per via orale (OIT) • sublinguale (SLIT) • epicutanea (EPIT) Alimenti: <i>Latte, uovo, arachidi, altri alimenti</i>	Efficacia Sicurezza Rapporto costo/benefici

opportunità terapeutica per i pazienti, inclusi i bambini, con malattie allergiche gravi. Esse possono essere considerate come un passo decisivo per il trattamento dei pazienti allergici con una sintomatologia cronica. Pertanto, l'asma cronico difficile da trattare, l'orticaria cronica e l'allergia alimentare IgE mediata persistente possono essere gestite in maniera differente rispetto al passato. I pazienti che necessitano di queste terapie in-

novative devono essere selezionati nel modo migliore, in modo da ottenere un reale miglioramento clinico e un beneficio dalla terapia. L'avanzamento delle conoscenze con ogni probabilità apporterà ottimismo per quei pazienti che necessitano spesso della cosiddetta medicina di precisione in grado di curare le patologie allergiche più severe.

Bibliografia

- Asher MI, Montefort S, Bjorksten B, et al. Worldwide time trends in the prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis and eczema in childhood: ISAAC Phases One and Three repeat multicountry cross-sectional surveys. ISAAC Phase Three Study Group. *Lancet* 2006;368:733-43.
- Muraro A, Werfel T, Hoffmann-Sommergruber K, et al. EAACI Food Allergy and Anaphylaxis Guidelines: diagnosis and management of food allergy. *Allergy* 2014;69:1008-25.
- Humbert M, Busse W, Hanania NA, et al. Omalizumab in asthma: an update on recent development. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2014;2:525-36.
- Bonini M, Di Maria G, Paggiaro P, et al. Potential benefit of omalizumab in respiratory diseases. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2014;113:513-9.
- Busse WW, Morgan WJ, Gergen PJ, et al. Randomized trial of omalizumab (anti-IgE) for asthma in inner city children. *N Engl J Med* 2011;364:1005-15.
- Lanier B, Bridges T, Kulus M, et al. Omalizumab for the treatment of exacerbations in children with inadequately controlled allergic (IgE mediated) asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2009;124:1210-6.
- Brodie M, McKean MC, Moss S, et al. The oral corticosteroid-sparing effect of omalizumab in children with severe asthma. *Arch Dis Child* 2012;97:604-9.
- European Medicines Evaluation (EMA), Omalizumab (Xolair) summary of product characteristics (SmPC). WWW document 2014. URL <http://www.ema.europa.eu>
- Genentech Inc. Xolair: FDA Prescribing Information. WWW document 2010. Updated July 2010. URL http://www.genetech.com/download/pdf/xolair_prescribing.pdf
- Wahn U. Anti-IgE for chronic urticarial- are children little adults after all? *Pediatr Allergy Immunol* 2015;26:488-9.
- Maurer M, Rosén K, Hsieh HJ, et al. Omalizumab for the treatment of chronic idiopathic or spontaneous urticaria. *N Engl J Med* 2013;368:924-35.
- Saini SS, Bindslev Jensen C, Maurer M, et al. Efficacy and safety of omalizumab in patients with chronic idiopathic urticaria/ chronic spontaneous urticaria who remain symptomatic on H1-antihistamines: a randomized placebo-controlled study. *J Invest Dermatol* 2015;135:67-75.
- Netchiporouk E, Nguyen CH, Thuraisingham T, et al. Management of pediatric chronic spontaneous and physical urticarial patients with omalizumab: case series. *Pediatr Allergy Immunol* 2015;26:587-90.
- Arasi S, Crisafulli G, Caminiti L, et al. Treatment with omalizumab in a 16 year old caucasian girl with refractory solar urticaria. *Pediatr Allergy Immunol* 2015;26:585-7.
- Food and Drug Administration FDA: Nucala to treat severe asthma. <http://www.fda.gov>
- http://www.ema.europa.eu/ema/Nucala_authorization_details.
- US Food and Drug Administration: FDA approves Cinquair to treat severe asthma. <http://www.fda.gov>
- Bock SA, Munoz-Furlong A, Sampson HA. Further fatalities caused by anaphylactic reactions to food, 2001-2006. *J Allergy Clin Immunol* 2007;119:1016-8.
- Nvaru BI, Hickstein L, Panesar SS, et al. The epidemiology of food allergy in Europe, a systematic review and meta-analysis. *Allergy* 2014;69:62-75.
- Pumphrey RS, Gowland MH. Further fatal allergic reaction to food in the United Kingdom 1999-2006. *J Allergy Clin Immunol* 2007;119:1018-9.
- Bock SA, Munoz-Furlong A, Sampson HA. Further fatalities caused by anaphylactic reaction to food 2001-2006. *J Allergy Clin Immunol* 2007;119:1016-8.
- Pajno GB, Cox L, Caminiti L, et al. Oral immunotherapy for treatment of Immunoglobulin E-mediated food allergy: the transition to clinical practice. *Pediatr Allergy Immunol Pulmonol* 2014;27:42-50.
- Nurmatov U, Devereux G, Worth A, et al. Effectiveness and safety of orally administered immunotherapy for food allergies: a systematic review and meta-analysis. *Br J Nutr* 2014;111:12-22.
- Romantsik O, Bruschetti M, Tosca MA. Oral and sublingual for egg allergy. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;18:CD010638.
- Dahami S, Nurmatov U, Pajno GB, et al. Allergen immunotherapy for IgE mediated food allergy: protocol for a systematic review. *Clin Transl Allergy* 2016;6:24-8.