

# SCIT in età pediatrica - Update 2010

a cura della Commissione Immunoterapia Specifica della SIAIP

Guglielmo Scala<sup>1</sup>, Sergio Arrigoni<sup>2</sup>, Salvatore Barberi<sup>3</sup>,  
Annamaria Bianchi<sup>4</sup>, Lucia Caminiti<sup>5</sup>, Giovanna De Castro<sup>6</sup>,  
Salvatore Tripodi<sup>7</sup> (coordinatore)



Parole chiave: immunoterapia allergene specifica, ITS, SCIT, SLIT

## Abstract

Negli ultimi anni la ricerca clinica sulla immunoterapia allergene specifica (ITS) ha prodotto una gran mole di lavori prevalentemente orientati verso la somministrazione sublinguale (SLIT). Abbiamo condotto una revisione della letteratura per identificare i trial pubblicati nel 2010 in cui fosse stata utilizzata la via sottocutanea (SCIT). La nostra ricerca ha selezionato 5 studi. La qualità dei diversi lavori non è omogenea, come spesso accade per questo argomento. Conclusioni: la SCIT mantiene un suo spazio nel panorama della ITS accanto alla SLIT. Sarà lo specialista a valutare di volta in volta la via di somministrazione più idonea nel singolo paziente.

Da più di cento anni, nel trattamento di lungo periodo delle malattie allergiche, al fianco delle terapie farmacologiche, ha trovato spazio l'Immunoterapia Allergene-Specifica (ITS). Per molti decenni l'ITS è stata praticata mediante inoculazione sottocutanea di estratti di allergeni. A fronte di un'efficacia ben riconosciuta dalla pratica medica, le evidenze scientifiche hanno stentato ad essere soddisfacenti per una serie di motivi ben noti, tra cui l'assenza di una standardizzazione condivisa degli estratti, la poca omogeneità dei vari trial in merito al reclutamento dei pazienti, la scelta e valutazione degli outcome clinici e biologici, la durata delle terapie, la dose

cumulativa iniettata, ed altro ancora. Inoltre va sottolineata una differenza addirittura ideologica nell'utilizzo dell'ITS tra Europa e Nord America; negli USA gli allergeni sono preparati nello studio del medico ed è prassi comune miscelare tanti allergeni quanti se ne trovano positivi ai test cutanei (fino a 7 e più allergeni nello stesso trattamento), mentre in Europa sono le ditte a preparare il prodotto e le miscele sono poco o mai usate.

Motivo di apprensione è stato il rischio, eccezionale ma presente, di reazioni avverse, anche gravi, fino allo shock anafilattico. Al fine di ridurre il rischio di reazioni sistemiche senza perdere di efficacia clinica

<sup>1</sup> UOSD Allergologia Osp. Loreto Crispi, Napoli; <sup>2</sup> UOC Pediatria Ospedale Melloni, Milano; <sup>3</sup> UOC Pediatria Osp. "S. Andrea", Roma; <sup>4</sup> UOC Pediatria Osp. Mazzoni, Ascoli Piceno; <sup>5</sup> U.O Allergologia Pediatrica Policlinico Universitario, Messina; <sup>6</sup> Clinica Pediatrica, Sapienza Università di Roma; <sup>7</sup> Allergologia Pediatrica Osp. "S. Pertini", Roma

sono state sperimentate nel tempo diverse forme di somministrazione, tra cui la topica nasale, l'orale, la sublinguale, e, di recente, l'epicutanea. Tra queste, nel tempo, solo la sublinguale (SLIT) ha raggiunto un buon livello di evidenza per quanto riguarda l'efficacia e molta ricerca è ancora in corso su questo aspetto dell'ITS.

Un punto di debolezza dell'ITS in generale e della SLIT in particolare è l'aderenza del paziente alla terapia. Benché la durata ottimale della SLIT è stato affermato essere tra i 3 e i 4 anni, è difficile superare una aderenza del 50% al secondo anno di terapia<sup>1</sup>, il che pone un ineludibile problema professionale e deontologico.

Fino a pochi anni fa la grande maggioranza della produzione scientifica sull'ITS è stata condotta in pazienti adulti e i dati riguardanti l'età pediatrica erano spesso delle estrapolazioni post-hoc di lavori non disegnati e randomizzati per quella specifica fascia di età.

Nel 2010, la Commissione Immunoterapia della SIAIP ha presentato il primo documento sull'ITS in età pediatrica<sup>2</sup>. Esso rappresenta la posizione della Società nei confronti di un argomento così spesso oggetto di dibattito. In tale documento è stato dato spazio, tra le altre cose, alle diverse modalità di somministrazione ed è stata esaminata la letteratura pubblicata fino al 2009.

Negli anni recenti sono stati pubblicati numerosi importanti studi di ITS in età pediatrica. Si tratta prevalentemente di studi effettuati mediante la SLIT, in gocce o in compresse solubili. Non deve però essere commesso l'errore di identificare l'ITS con la SLIT *tout court*. La via iniettiva rimane oggetto di attenzione e molti dei suoi aspetti meritano ancora di essere approfonditi.

Questo lavoro si propone di esaminare quanto è stato pubblicato nel 2010 sull'argomento dell'ITS in pediatria, con esclusivo riguardo alla sua forma iniettiva (SCIT).

Nel 2010 sono state pubblicate diverse Revisioni Sistematiche (RS) talora con relative Metanalisi (MA) sul tema della Immunoterapia Allergene Specifica<sup>3,4</sup>. Naturalmente è molto difficile che una RS e meno ancora una MA possano tener conto delle innumerevoli forme in cui l'ITS può essere adoperata. Le popolazioni studiate sono estremamente diverse per età (bambini, adolescenti, adulti), per patologia (oculorinite, asma o una spesso non ben definita coesistenza di entrambe), per allergene (perenne o

stagionale), per estratto utilizzato (*In-house* standardization, microgrammi di allergene maggiore), per modalità di intervento (utilizzo di farmaci di fondo o al bisogno, quali molecole, quali dosi, misure di bonifica ambientale).

Nel 2010 sono stati pubblicati 5 studi sulla SCIT in età pediatrica.

Rivisitiamoli uno ad uno.

---

### **Tsai 2010<sup>5</sup>**

Ricercatori di Taiwan hanno condotto un lavoro in singolo cieco (solo per gli investigatori) in 40 bambini di età compresa tra i 5 e i 14 anni con asma moderato-severo persistente da acari.

20 sono stati sottoposti a SCIT (per 6 mesi) + farmacoterapia di fondo, mentre 20 solo a farmacoterapia.

Nell'anno precedente allo studio sono stati raccolti i diari dei sintomi e registrato l'uso dei farmaci. La terapia è durata un periodo medio di 3 mesi, con dosi ripetute ogni due settimane. Nel caso di reazione locale, a giudizio degli operatori, la dose successiva veniva ridotta ad 1/5 di quella che aveva elicitato la risposta avversa e questa dose era mantenuta fino alla fine del trattamento. Gli estratti erano dell'Allermed (San Diego) e titolati secondo uno standard interno (AU). La dose in microgrammi di allergene maggiore non è stata riportata.

Gli autori hanno riscontrato una significativa riduzione del consumo dei farmaci ed una riduzione dei sintomi nel gruppo trattato, mentre non vi sono state significative variazioni del picco di flusso.

Commento: nel lavoro non sono state rese note le modalità di randomizzazione, non è stato descritto chiaramente se i 2 gruppi siano stati trattati farmacologicamente in modo omogeneo, non c'è un ramo placebo, non è misurata la quantità di allergene iniettata, la durata della terapia è molto breve per un allergene perenne come l'acaro, non è espressa la percentuale di drop out. Nel complesso si tratta di un lavoro molto debole.

---

### **Kuna 2010<sup>6</sup>**

L'allergia respiratoria da miceti quali l'*Alternaria*, il *Cladosporium* o il *Penicillium* è spesso associata ad asma bronchiale o a rinosinusite allergica e il decorso di queste forme è solitamente più grave. *Tuttavia* i

dati in letteratura sull'ITS per *Alternaria* nell'infanzia ed adolescenza sono scarsi sia per quanto concerne l'efficacia che la sicurezza.

Nell'Università di Lodz, in Polonia, Piotr Kuna e collaboratori hanno portato avanti uno studio randomizzato controllato in doppio cieco sull'ITS per *Alternaria* in età pediatrica. Da una coorte di circa 4000 pazienti pediatrici seguiti presso il centro di malattie allergiche respiratorie sono stati selezionati per lo studio 50 pazienti. I criteri d'inclusione e di esclusione sono elencati in tabella 1. Per evitare una sovrapposizione con l'allergia all'*Alternaria*, (la cui fase pollinica coincide approssimativamente con quella della presenza delle spore di *Alternaria*), che avrebbe potuto confondere i risultati, i soggetti con dimostrata sensibilizzazione all'*Alternaria* sono stati sottoposti al test di provocazione nasale specifico (TPN) anche per *Alternaria* e arruolati solo in caso di test negativo. Per tutti i quattro anni dello studio è stata rilevata la concentrazione di spore di *Alternaria*, per verificare che fosse coincidente con il periodo di rilevazione dei sintomi.

### Caratteristiche dello studio

Lo studio è in doppio cieco, prospettico, randomizzato, contro placebo. Ai partecipanti è stato somministrato estratto di *Alternaria* o placebo. La randomizzazione è stata effettuata da una successione numerica random generata da un computer. Tutto il personale addetto

**Tab. 1.** Criteri di inclusione e di esclusione dello studio di Kuna et al., 2010.

Criteri di inclusione	
1.	Età < 18 anni
2.	Rinocongiuntivite moderata-severa e/o asma lieve-moderata correlata a <i>Alternaria</i>
3.	SPT positivi per <i>Alternaria</i> , > 3 mm
4.	IgEs positive per <i>Alternaria</i> , RAST > classe II
5.	Sintomi nei mesi estivi (luglio, agosto e settembre)
6.	TPN positivo per <i>Alternaria</i>
7.	TPN negativo per <i>Alternaria</i> (nei pazienti prick positivi per <i>Alternaria</i> )
Criteri di esclusione	
1.	Allergia ad altri allergeni clinicamente significativa
2.	Asma severa o instabile
3.	ITS nel passato
4.	Altre comuni controindicazioni all'ITS

allo studio era cieco e il codice è stato sciolto a studio concluso. Lo schema dello studio ha previsto un anno di *baseline* (2003) e tre anni di terapia (2004-2006). È stato utilizzato un estratto ritardato di *Alternaria* Alternata in allume 5000 Therapeutic Units (TU)/ml, corrispondente ad una concentrazione di allergene maggiore (Alt a 1) pari a 8 µg/ml (Allergopharma).

Ai pazienti è stata somministrata la dose massima tollerata, fino ad un massimo di 5000 TU ogni 4-6 settimane.

End point principale: efficacia clinica valutata attraverso uno score combinato dei sintomi e dei farmaci (SMS); end point secondari sono stati la tollerabilità, la qualità della vita (QoL) e la riduzione della reattività al TPN. A tutti i pazienti è stato dosato il livello di IgG4 specifiche a *baseline* e al quarto anno. Lo score sintomi è stato valutato mediante una scala da 0 a 3 per i 3 gruppi di sintomi considerati, cioè rinorrea, starnuti e ostruzione nasale per la rinite, prurito oculare, arrossamento e lacrimazione per la congiuntivite e tosse, wheezing e dispnea per l'asma, con un punteggio massimo quindi di 9/die (279 per i mesi di luglio e agosto, 270 per settembre). Tutti i pazienti assumevano uno steroide topico nasale e farmaci al bisogno, quali antistaminici orali o topici, steroidi orali.

Risultati: 45 pazienti hanno completato lo studio con un drop out globale del 10% (13% nel gruppo attivo e 5% nel gruppo placebo). Ai pazienti che hanno completato lo studio è stata somministrata una dose cumulativa media di 123.000 TU. Il SMS ha mostrato una riduzione progressiva lungo i tre anni dello studio rispettivamente del 10.8%, 38.7% e 63.5%. La variazione intragruppo è stata significativa già dal primo anno ( $p < 0.001$ ) e quella intergruppo ha progressivamente aumentato la sua significatività ( $p = .73$ ,  $.102$  e  $< .001$  rispettivamente al primo, secondo e terzo anno). I dati relativi al *medication score* sono riassunti in Tabella II.

Per gli outcome secondari la qualità di vita del gruppo trattato ha visto segnare un significativo miglioramento ( $p < .05$ ). Inoltre ha anche mostrato un miglioramento al TPN effettuato al quarto anno, dopo tre anni di ITS, con un VAS che, su una scala da 0 a 600, scendeva da 207 a 67 ( $p < .05$ ). Nel gruppo placebo la differenza è stata non significativa (199 vs. 185,  $p = .7$ ). La differenza intergruppo al quarto anno è stata significativa con  $p = .04$ .

A tutti i pazienti sono state dosate le IgG4 specifiche a *baseline* e al quarto anno. Al quarto anno nel gruppo trattato il livello di IgG4 è stato trovato molto au-

**Tab. II.** Medication Score dello studio di Kuna et al., 2010.

	Attivo	Placebo	p
Baseline	13.8	11.2	> 0.5
1° anno	9.1	16	= 0.34
2° anno	7.2	18	< .001
3° anno	2.3	21	< .001

mentato, passando da 103.8 a 37165.4. Nel gruppo placebo il dosaggio è passato da 21.4 a 89.1. L'aumento del gruppo attivo è altamente significativo sia nella valutazione intergruppo al terzo anno che intragruppo rispetto a baseline ( $p < .001$ ).

Gli effetti collaterali sono stati modesti. Nei tre anni di terapia sono state effettuate 987 iniezioni di principio attivo e 702 di placebo con reazioni locali osservate in 7 pazienti su 50. La reazione più comune è stata un edema localizzato di dimensioni tra i 5 e gli 8 mm. In tutti i casi è andato a risoluzione spontanea in poche ore. Un paziente ha accusato cefalea durata circa 4 ore. Nessun effetto collaterale nel gruppo placebo.

Gli autori concludono che la SCIT per *Alternaria alternata* si è rivelata efficace e ben tollerata. Per l'asma il miglioramento è stato evidente già dal primo anno, per la rinocongiuntivite dal secondo anno. Riferiscono una buona tollerabilità ipotizzando che i dati allarmanti riportati in passato fossero dovuti ad una peggiore composizione e purificazione dell'estratto. L'efficacia, altamente significativa, potrebbe essere frutto di uno studio disegnato secondo le raccomandazioni WAO e EAACI.

Commenti: lo studio è effettivamente ben disegnato e ben condotto. I risultati appaiono di notevole rilevanza clinica oltre che significativi dal punto di vista statistico. Il gruppo trattato ha mostrato un evidente miglioramento clinico, l'uso di farmaci è stato drasticamente ridotto, il TPN dopo trattamento ha dato un esito decisamente migliore, le IgG4 hanno mostrato un incremento nettissimo, spia di un coinvolgimento del comparto Th2. Più difficile spiegarsi il peggioramento del gruppo placebo sia in termini di score sintomi che di uso di farmaci al bisogno.

La ricaduta sull'attività allergologica quotidiana esiste. Questo lavoro riduce il timore che finora ha circondato l'ITS per i miceti, sempre vista con sospetto dall'allergologo pediatra. Ci si augura che ulteriori lavori, ben condotti, confermino questi dati per sgombrare il campo dai dubbi che ancora legittimamente vengono avanzati.

## Alzakar 2010<sup>7</sup>

Un lavoro condotto in Iraq, anche questo in cieco solo per gli investigatori, ha valutato una casistica ben più ampia. Inclusi nello studio 242 bambini, fra i 7 ed i 12 anni, con asma moderato-persistente (ed il 53% anche rinite) da vari allergeni, studiati per 1 anno. Sono stati randomizzati 195 bambini. Un gruppo di 105 è stato sottoposto a SCIT + terapia di fondo, mentre 90 bambini hanno rappresentato il gruppo di controllo, solo in terapia farmacologica. Criteri di inclusione erano diagnosi di asma o rinite allergica con sensibilizzazione verso uno o più allergeni inalanti. Criteri di esclusione i soliti previsti dalle LG. Sono stati anche esclusi pazienti con una forte reattività cutanea (pomfo al prick test > 5 cm). I pazienti persi al drop out sono stati 20 (19%) per il gruppo trattato e 15 (18%) per il gruppo farmacoterapia. Le SCIT erano così divise: 47/85 pazienti hanno ricevuto ITS per dermatofagoidi, 24/85 per graminacee, 19/85 per alberi, 17/85 per muffe e 6/85 per gatto.

L'efficacia del trattamento è stata valutata considerando lo score dei sintomi e dei farmaci, la variazione del FEV<sub>1</sub>, delle IgE specifiche e dei test cutanei. Dopo un anno di trattamento si è avuto un miglioramento dei sintomi nel 64% dei trattati contro il 26% dei controlli e differenze significative sono state rilevate anche negli outcome secondari. In particolare si è osservata una negativizzazione del pomfo cutaneo nell'87% dei pazienti trattati contro il 7% dei controlli ( $p < .00001$ ) ed una scomparsa delle IgEs nel 75% dei trattati e nell'8% di coloro che assumevano solo terapia farmacologica ( $p < .0001$ ). Il FEV<sub>1</sub> è migliorato nel 69% dei casi trattati e nel 21% dei non trattati ( $p < .0001$ ), stesso livello di significatività per le riacutizzazioni asmatiche.

Commento: il lavoro è stato effettuato su un numero considerevole di pazienti e i risultati sono decisamente a favore dell'uso di ITS rispetto al non utilizzo. Restano diversi punti controversi tra i quali l'utilizzo di estratti allergenici diversi tra loro e cumulati nei risultati, un drop out piuttosto alto, una breve durata di follow-up ed infine, una risposta alla farmacoterapia nel gruppo non trattato molto bassa rispetto all'atteso.

## Eifan 2010<sup>8</sup>

Gli allergologi pediatri dell'Università di Istanbul hanno per la prima volta disegnato uno studio a tre bracci in cui sono confrontati la terapia farmacologica pura

o associata a dodici mesi di SLIT o SCIT in bambini, di età compresa tra 5 e 10 anni, con rinite persistente e asma lieve-moderato da allergia agli acari della polvere. Si tratta di uno studio in aperto, in doppio cieco, randomizzato. I criteri di inclusione comprendevano la positività al prick test per gli acari della polvere (Dp e Df) ed un titolo di IgE specifiche superiore a 0,35 kU/l. Erano viceversa esclusi i polisensibili e quelli con asma non controllato, con dermatite atopica o che fossero già stati sottoposti a cicli di ITS. Dopo un periodo di run-in di 8 settimane, sono stati randomizzati 48 pazienti in tre gruppi di 16 ciascuno, SLIT + farmacoterapia, SCIT + farmacoterapia e solo farmacoterapia. La randomizzazione è stata effettuata mediante computer. Outcome primario lo score dei sintomi e dei farmaci inteso come score dei sintomi di rinite (TRSS), di asma (TASS) e globale (TSS), associato allo score farmacologico. Inoltre, ogni tre mesi, veniva effettuato uno score visuale analogico (VAS) sulla settimana precedente. Il criterio di punteggio clinico è sovrapponibile a quello dello studio di Kuna (v. sopra). I pazienti del braccio SLIT hanno assunto una dose cumulativa di 295,5 µg di Dp e Df, quelli del braccio SCIT una dose cumulativa di 111 µg di Dp e di 156 µg di Df (ALK-Abellò). A tutti i pazienti è stato consentito l'uso di antistaminici, steroidi intranasali, steroidi orali, con un punteggio specifico per ogni assunzione.

Risultati: i gruppi SLIT e SCIT rispetto al gruppo di controllo con sola terapia farmacologica hanno mostrato una riduzione molto significativa dello score sintomatologico sia per la rinite (TRSS), sia per l'asma (TASS), sia globale (TSS). Anche lo score farmacologico (TMS) e il VAS hanno mostrato una netta differenza a vantaggio dell'ITS. Tra la SLIT e SCIT non vi è stata alcuna differenza significativa per quanto concerne l'efficacia clinica. Nel gruppo SCIT si sono verificate due reazioni sistemiche tali da interrompere il trattamento con l'uscita dallo studio, contro nessuna reazione sistemica nel gruppo SLIT. Per quanto riguarda le modificazioni immunologiche i gruppi trattati hanno mostrato un calo delle IgE sieriche ed un aumento della secrezione di TGF-β nei linfociti incubati con Der p1, mentre nessuna differenza è stata notata nel gruppo di controllo. Di particolare interesse è che anche i linfociti incubati con Bet v1 hanno evidenziato un aumento del TGF-β; il che potrebbe contribuire a spiegare il dato spesso riportato della riduzione di rischio di sviluppare nuove sensibilizzazioni nei pazienti trattati con ITS.

Gli autori concludono che l'ITS offre un notevole valore aggiunto alla terapia farmacologica nei bambini con allergia agli acari della polvere. Alla luce degli effetti collaterali ritengono eticamente più ragionevole la scelta della SLIT.

Commento: il lavoro è ben condotto e porta risultati interessanti ma presenta alcune debolezze. Il disegno di studio in aperto e la mancanza di un gruppo placebo insieme al modesto numero di pazienti studiati ne riduce la forza statistica.

---

### Zielen 2010<sup>9</sup>

Uno studio randomizzato, multicentrico e multinazionale, recependo il concetto di "controllo della malattia asmatica" come obiettivo della terapia espresso dalle ultime linee guida<sup>10</sup>, ha studiato l'efficacia della SCIT sulla possibile riduzione del dosaggio degli steroidi inalatori.

Sono stati arruolati bambini fra i 6 ed i 17 anni, con asma lieve-moderato da acari. I criteri di inclusione sono stati la presenza di asma lieve-moderato, la positività del prick e delle IgEs per Dermatofagoide e la positività al test di provocazione congiuntivale specifico. Criteri di esclusione erano un'asma instabile, altri cicli di ITS eseguiti in passato e la positività al prick test di altri allergeni con pomfo di dimensioni superiori a quello del Dermatofagoide. La randomizzazione è stata eseguita mediante liste generate da computer. La potenza del campione è stata calcolata in anticipo secondo quanto dettato dalle LG EAACI e WAO. L'outcome principale era la riduzione della dose di ICS necessaria a indurre un buon controllo clinico dell'asma secondo i criteri GOAL. A tal fine la terapia è stata divisa in 5 step corrispondenti a 5 livelli di dosaggio di Fluticasone propionato (Fp): step 1: 0 µg × 2, step 2: 50 µg × 2, step 3: 100 µg × 2, step 4: 250 µg × 2, step 5: 500 µg × 2. La SCIT consisteva nell'inoculazione sottocute di una soluzione titolata a 10000 Therapeutic Unit (TU)/ml di estratto di Dermatofagoide modificato (Allergopharma), fino a un massimo di 0,6 ml corrispondenti ad una dose di 7 µg di *D. pteronyssinus* e 6 µg di *D. farinae*.

Dei 55 bambini inseriti nello studio, 33 sono stati sottoposti a SCIT con allergene modificato (allergoide) per 2 anni, nella stagione invernale + terapia steroidea inalatoria (gruppo SCIT), mentre 32 hanno seguito solo la terapia farmacologica (gruppo Fp). Entrambi i gruppi hanno utilizzato Fluticasone (50-500 µg × 2/

die). In caso di riacutizzazioni d'asma era consentito solo Salbutamolo. Per ovviare in parte al bias dello studio in aperto, sono stati interpellati operatori in cieco per la valutazione dei diari (5 mesi autunno/invernali per 2 anni).

Risultati: dopo due anni di trattamento la dose media quotidiana di Fp nel gruppo SCIT è passata da 330.3 a 151.5, mentre nel gruppo Fp è passata da 290.6 a 206.3. I bambini che hanno potuto ridurre di almeno due step il loro trattamento farmacologico sono stati il 48.5% nel gruppo SCIT e solo il 18.7% nel gruppo Fp. Le differenze cliniche erano irrilevanti e questo era insito nel disegno dello studio che si prefiggeva comunque il raggiungimento del controllo. Effetti collaterali modesti in tutti e due i gruppi.

Registrati solo 3 drop out nei controlli.

Questa segnalazione, considerando l'esiguità del campione e la mancanza di un gruppo di controllo con placebo, necessita evidentemente di più robuste conferme.

---

## Conclusioni

Studiare l'immunoterapia non è semplice. I cinque lavori presi in esame dimostrano quanto si sia ancora lontani da una condivisione "a monte" di come disegnare e condurre un trial sull'ITS. I problemi oggettivamente sono difficili da superare.

L'inserimento di un gruppo placebo in una terapia iniettiva in trial pediatriche della durata di diversi anni pone problemi etici che spesso sono giudicati insuperabili.

Lo studio dell'allergia ad allergeni perenni quali acari o gatto è complessa. Nel caso di allergeni stagionali, quali ad esempio i pollini di betulla, graminacee o artemisia o le spore di *Alternaria*, i sintomi sono attesi e presenti solo in periodi circoscritti a pochi mesi (primavera per le graminacee, estate per le composite e l'*Alternaria*, eccetera, con modeste variazioni regionali) e questo riduce il rischio di elementi confondenti. Viceversa quando si valuta un'allergia ad allergeni perenni quali gli acari della polvere o il pelo di gatto esiste la concreta possibilità che una serie di sintomi rilevati nel corso del trial siano dovuti non solo all'azione dell'allergene ma anche, e spesso in maniera rilevante, alla concomitante esposizione ad agenti infettivi e questo è ancora più vero nell'asma che, rispetto alla rinite, riconosce una patogenesi più complessa.

I criteri d'inserimento e di esclusione dai trial non sono omogenei, il numero dei pazienti arruolati è spesso basso. L'utilizzo del TPN, talvolta necessario ai fini di garantire la relazione tra sensibilizzazione e malattia, ha un senso nell'ambito di un trial clinico ma non deve essere inteso come criterio per selezionare pazienti nella pratica clinica<sup>6,9</sup>. Interessante la differenza di comportamento dei diversi gruppi per quanto concerne i criteri di esclusione. Kuna et al., che studiano pazienti allergici alla *A. alternata*, sottopongono a TPN tutti i pazienti sensibilizzati anche all'Ambrosia per escludere un ruolo di questo polline nella sintomatologia estiva e arruolano solo i pazienti che esibiscono un TPN per Ambrosia negativo. Alzakar et al. hanno escluso i pazienti il cui pomfo cutaneo allo SPT fosse maggiore di 5 cm, per un paventato rischio di reazioni avverse sistemiche. Originale il criterio adottato da Zielen et al.<sup>9</sup> di escludere dallo studio i pazienti che esibissero un pomfo cutaneo verso qualsiasi allergene che fosse di dimensioni maggiori del pomfo indotto dall'estratto di dermatofagoidi.

Cosa aggiungono alla nostra conoscenza i trial del 2010? Pur con tutti i limiti cui si è accennato, gli studi sono concordi nell'attribuire alla SCIT un effetto clinico rilevante nei bambini con allergie respiratorie. In particolare alcuni di essi sembrano dare risposta positiva al quesito sull'efficacia della SCIT in aggiunta ad una già adeguata terapia farmacologica. La presenza di modificazioni biologiche conferma l'azione della SCIT nell'ambito del comparto linfocitario CD4. La ricerca clinica recente, attraverso i big trial registrativi, sta focalizzando la sua attenzione sulla SLIT. Va, a nostro parere, ribadito che la SCIT conserva uno spazio nel panorama odierno della immunoterapia. Sarà lo specialista, di volta in volta, dopo aver ritenuto opportuno prescrivere un'ITS ad un proprio paziente, a fare un'ulteriore valutazione di opportunità e scegliere tra la SLIT e la SCIT, alla luce dei pregi e dei limiti insiti in ciascuna di queste due vie di somministrazione.

---

## Bibliografia

- 1 Senna GE, Lombardi C, Canonica GW, et al. *How adherent to sublingual immunotherapy prescriptions are patients? The manufacturers viewpoint.* J Allergy Clin Immunol 2010;126:668-9.
- 2 Commissione ITS SIAIP. *L'immunoterapia specifica in pediatria.* RIAP 2010;14(2 Suppl):1-29.

- <sup>3</sup> Cox L, Nelson H, Lockey R. *Allergen immunotherapy: A practice parameter third update*. J Allergy Clin Immunol 2011;127:1.
- <sup>4</sup> Frew AJ. *Allergen Immunotherapy*. J Allergy Clin Immunol 2010;125:S306-13.
- <sup>5</sup> Tsai TC, Lu JH, Chen SJ, et al. *Efficacy of house dust mite-specific immunotherapy in asthmatic children*. Pediatr Neonatol 2010;51:14-8.
- <sup>6</sup> Kuna P, Kaczmarek J, Kupczyk M. *Efficacy and safety of immunotherapy for allergies to *Alternaria alternata* in children*. J Allergy Clin Immunol 2011;127:502-8
- <sup>7</sup> Alzakar RH, Alsamarai AM. *Efficacy of immunotherapy for treatment of allergic asthma in children*. Allergy Asthma Proc 2010;31:324-30.
- <sup>8</sup> Eifan AO, Akkoc T, Yildiz A, et al. *Clinical efficacy and immunological mechanisms of sublingual and subcutaneous immunotherapy in asthmatic/rhinitis children sensitized to house dust mite: an open randomized controlled trial*. Clin Exp Allergy 2010;40:922-32.
- <sup>9</sup> Zielen S, Kardos P, Madonini E. *Steroid-sparing effects with allergen-specific immunotherapy in children with asthma: A randomized controlled trial*. J Allergy Clin Immunol 2010;126:942-9.
- <sup>10</sup> Oppenheimer J. *The new mantra of asthma care-control*. Ann Allergy Asthma Immunol 2007;98:205-6.