

IMMUNOTERAPIA SPECIFICA (ITS) SUBLINGUALE (SLIT)

1. Che cos'è?

L'immunoterapia specifica (ITS) consiste nella somministrazione di dosi crescenti di una sostanza che provoca sintomi allergici (a livello nasale, oculare, respiratorio, ecc.), in un soggetto allergico. Una persona viene definita allergica quando il suo sistema immunitario, sviluppa una reazione (Th2) che nella popolazione generale non si manifesta (Th1), cioè produce IgE specifiche per una sostanza, che viene detta allergene.

Nell'ITS l'allergene viene assunto dal soggetto allergico a dosi crescenti fino alla dose massima tollerata, detta di mantenimento, che viene somministrata a intervalli regolari.

2. Da quanto tempo viene praticata e come viene somministrata?

La pratica dell'immunoterapia è nota da tempo, ma solo negli ultimi vent'anni è stata oggetto di studi scientifici. L'ITS è stata a lungo somministrata per via iniettiva, ma la presenza frequente di effetti collaterali indesiderati ha fatto sì che all'inizio degli anni '80 venissero iniziati studi volti a identificare la possibilità di altre vie di somministrazione, soprattutto per ridurre gli effetti collaterali della via iniettiva.

La via sublinguale detta SLIT, si è dimostrata fin dall'inizio di particolare maneggevolezza e, parallelamente all'aumentato impiego soprattutto in Europa occidentale, si sono intensificati gli studi per valutarne scientificamente l'efficacia, la sicurezza e i meccanismi d'azione.

La via di somministrazione sublinguale (SLIT) si è diffusa soprattutto in età pediatrica, in quanto la via di somministrazione risulta particolarmente gradita, o per lo meno più accettabile, nei bambini rispetto a quella iniettiva.

3. Come agisce la ITS?

La ITS è considerata, anche dai più recenti documenti dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (1), come l'unica terapia che modifica il corso naturale della malattia allergica. Sappiamo che i suoi meccanismi di azione sono numerosi, riassumibili in:

- 1° modificazione (switch) del sistema immunitario dallo stato in cui si producono IgE caratteristiche della reazione allergica (Th2), alla situazione immunitaria in cui sono prodotte IgG allergene-specifiche, una volta chiamate "anticorpi bloccanti", (Th1), con diminuzione delle IgE specifiche;*
- 2° diminuzione dell'infiammazione indotta dall'allergene;*
- 3° diminuita risposta proliferativa all'allergene da parte dei linfociti circolanti.*

A IMMUNOTERAPIA SPECIFICA (ITS) SUBLINGUALE (SLIT)

Sappiamo altresì che la ITS non può essere considerata, come si chiamava una volta, una “terapia desensibilizzante”. E’ infatti evidente che gli individui allergici hanno nel loro patrimonio genetico la capacità di produrre IgE specifiche per allergeni ambientali, ovvero l’incapacità di sviluppare spontaneamente tolleranza verso tali allergeni. Pertanto chi nasce allergico resta allergico. La ITS, con la somministrazione di quantità di allergene elevate rispetto alle concentrazioni ambientali, aiuta l’allergico a sviluppare questo stato di tolleranza.

4. In quali casi è indicata la ITS e la SLIT?

La ITS è una terapia indicata nell’asma e nella rinite allergica da inalanti e da Imenotteri.

Gli studi di confronto tra SLIT e ITS iniettiva sono pochi, ma tutti incoraggianti. Due studi nella rinite allergica rispettivamente da Graminacee [19] e da polline di Betulla [20] hanno dimostrato una maggiore efficacia clinica di entrambi i trattamenti rispetto al placebo, senza significative differenze fra SLIT e terapia sottocutanea. In un altro studio in pazienti con rinite e asma da Acari la SLIT si è dimostrata meno attiva della ITS iniettiva, ma tuttavia efficace [12].

Gli studi pubblicati nell’asma allergico sono meno numerosi rispetto alla rinite, ma concordi nel mostrare l’efficacia della SLIT anche in questa patologia. Nell’asma da Acari la SLIT riduce significativamente i sintomi e il consumo di farmaci antiasmatici negli adulti [11] e nei bambini [10,16] e migliora la qualità della vita negli adulti [11]. Nell’asma stagionale da Parietaria, nei bambini la SLIT è in grado di evitare l’aumento di reattività bronchiale stagionale che si osserva negli asmatici allergici durante la stagione di pollinazione, quasi a dimostrare indirettamente l’effetto antinfiammatorio della SLIT [17]. Inoltre, in uno studio prospettico a lungo termine in bambini asmatici sensibilizzati a Acari la SLIT si è dimostrata in grado di mantenere gli effetti clinici anche dopo 4-5 anni dalla sospensione del trattamento [18].

Il recente documento ARIA (Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma), stilato da un gruppo di esperti sotto l’egida dell’Organizzazione Mondiale della Sanità [38], conferma la validità di questa terapia nell’adulto e la considera indicata anche per i bambini. In questo documento la SLIT viene indicata a dosaggi elevati in:

- pazienti selezionati con rinite, congiuntivite e/o asma allergico da pollini o da Acari**
- pazienti insufficientemente controllati dalla terapia farmacologica**
- pazienti che hanno presentato reazioni sistemiche alla ITS iniettiva**
- pazienti con scarsa compliance o che rifiutino la ITS iniettiva.**

IMMUNOTERAPIA SPECIFICA (ITS) SUBLINGUALE (SLIT)

5. E' efficace la ITS? ... e la SLIT?

L'efficacia clinica della ITS è stata dimostrata da molti studi scientifici condotti in modo rigoroso e numerose Linee Guida fanno riferimento all'ITS quale presidio terapeutico fondamentale.

La valutazione dell'efficacia dell'ITS trova due difficoltà principali:

Risulta difficile valutare l'efficacia della ITS in caso di soggetti con numerose allergie (detti polisensibilizzati), in quanto la ITS può essere utilmente studiata in pazienti sensibilizzati ad uno o pochi allergeni. Quindi per soggetti con sintomatologie cliniche complesse e con polisensibilizzazioni, non vi sono indicazioni precise di efficacia. Peraltro, considerando che la malattia allergica tende generalmente nella vita ad un aumento del numero di sensibilizzazioni, è importante iniziare la ITS precocemente, in età pediatrica, quando è più probabile una sensibilizzazione ad un numero di allergeni ridotto.

II) La durata ottimale della ITS e quindi la durata dell'efficacia dopo la sospensione possono essere valutati con studi clinici condotti in modo rigoroso per periodi lunghi, che richiedono collaborazione prolungata tra medici e pazienti, difficilmente realizzabili oltre un ciclo di terapia e per più di due anni.

Per tutti questi motivi l'insieme degli studi condotti in modo rigoroso non fornisce tutte le indicazioni necessarie sulla pratica clinica quotidiana.

L'esperienza clinica di circa 50 anni dice che la pratica medica della ITS, porta a guarigione o consistente miglioramento clinico nella gran parte dei pazienti per tempi lunghissimi dopo la cessazione di cicli terapeutici di 3-5 anni e spesso addirittura in modo definitivo.

La maggior parte degli studi clinici finora condotti ha riguardato l'uso della SLIT nella rinite allergica. In questa patologia l'efficacia è stata ampiamente documentata.

Sulla base dei risultati, le conclusioni sono che "la SLIT è un trattamento sicuro che riduce significativamente i sintomi e la necessità di terapia farmacologica nella rinite allergica. La dimensione di questo beneficio, in confronto ad altre terapie, e in particolare all'ITS iniettiva, non è chiara essendoci pochi studi sul confronto diretto. Ulteriori studi sono necessari per l'ottimizzazione del dosaggio di allergene e la selezione dei pazienti".

Gli studi pubblicati nell'asma allergico sono meno numerosi rispetto alla rinite, ma concordi nel mostrare l'efficacia della SLIT anche in questa patologia.

IMMUNOTERAPIA SPECIFICA (ITS) SUBLINGUALE (SLIT)

Nei bambini la SLIT è in grado di evitare l'aumento di reattività bronchiale stagionale che si osserva negli asmatici allergici durante la stagione in cui aumentano i pollini [17]. Inoltre, in bambini asmatici sensibilizzati a Acari la SLIT si è dimostrata in grado di mantenere gli effetti clinici anche dopo 4-5 anni dalla sospensione del trattamento [18].

6. E' sicura la ITS? ... e la SLIT?

Una recente complessa analisi volta a valutare la sicurezza della SLIT ha preso in esame i risultati ottenuti su 347 pazienti che avevano ricevuto la SLIT ad alto dosaggio in studi in doppio cieco contro placebo [32]. Nella maggioranza degli studi esaminati gli effetti collaterali della SLIT sono stati lievi, transitori e controllabili variando il dosaggio [1-5,7-13,33]. I sintomi più frequenti risultano quelli gastrointestinali (prurito, nausea, dolori addominali) e, data la via di somministrazione della SLIT, possono essere considerati effetti locali. In un solo studio [14] sono stati osservati effetti sistemici (asma, orticaria e disturbi gastrointestinali) in bambini, ma in nessun caso è stata riportata anafilassi.

La sicurezza della SLIT conferma la sua potenzialità per il trattamento dei pazienti tramite autosomministrazione, modalità sempre più frequentemente impiegata in Europa. Infine, anche studi di postmarketing in bambini [34] e in adulti [35] hanno confermato che la SLIT è una terapia ben tollerata e sicura in bambini con un favorevole rapporto rischio/beneficio.

I risultati positivi degli studi via via pubblicati hanno fatto sì che la SLIT venisse inclusa anche in documenti Ufficiali che venivano elaborati da Società Scientifiche e da Organizzazioni internazionali.

7. Come si somministra la SLIT?

L'ITS consiste in diverse iniezioni sottocutanee nel tempo di dosi sempre più alte dell'allergene che scatena la reazione.

La SLIT viene somministrata a livello sublinguale. Viene richiesto al paziente di assumere minime quantità di una sostanza liquida nella quale sono presenti gli allergeni che provocano la sintomatologia allergica. Il paziente deve mantenere per circa 2 minuti il prodotto sotto la lingua per favorirne l'assorbimento in loco. Poi il paziente può deglutire o anche eliminare dalla bocca il liquido assunto.

La somministrazione per via sottocutanea deve essere somministrata da un medico, mentre la somministrazione per via sublinguale è praticabile anche per autosomministrazione al domicilio ed ha il vantaggio di una maggior sicurezza espressa da una più bassa incidenza di effetti collaterali e da effetti collaterali meno gravi di quelli descritti per la via sottocutanea.

IMMUNOTERAPIA SPECIFICA (ITS) SUBLINGUALE (SLIT)

NEWS

Marzo

8. Quali sono gli effetti collaterali della SLIT?

Nella maggioranza degli studi esaminati gli effetti collaterali della SLIT sono stati lievi, transitori e controllabili variando il dosaggio. I sintomi più frequenti risultano quelli gastrointestinali (prurito, nausea, dolori addominali) e, data la via di somministrazione della SLIT, possono essere considerati effetti locali. In un solo studio sono stati osservati effetti sistemici (asma, orticaria e disturbi gastrointestinali) in bambini, ma in nessun caso è stata riportata anafilassi.

9. ... per concludere

L'opinione clinica corrente ci permette oggi di affermare che:

- a) vi è un costante incremento delle malattie allergiche IgE mediate (rinite, asma, orticaria) e correlate (dermatite atopica);*
- b) accanto ai pazienti che vanno incontro a remissione spontanea, c'è un'altra parte che va incontro ad un peggioramento dei sintomi, con frequente evoluzione della rinite in asma;*
- c) se non trattata precocemente con immunoterapia, la sensibilizzazione allergica si amplia verso un sempre maggiore numero di allergeni portando a quelle forme di polisensibilizzazione che sono oggi sempre più frequenti e problematiche da trattare, anche perché rendono difficile l'immunoterapia stessa.*

Si può, quindi, affermare che l'immunoterapia specifica sublinguale è una terapia efficace e sicura nel trattamento della rinite e dell'asma allergico da pollini e da Acari nell'adulto e nel bambino, da attuarsi, nei casi indicati, il più precocemente possibile [39].

I punti a tutt'oggi aperti per i quali sono necessari ulteriori studi riguardano soprattutto la definizione del dosaggio ottimale e della durata del trattamento, gli effetti a lungo termine dopo la sospensione e i meccanismi d'azione.

Possiamo quindi affermare con sicurezza che l'immunoterapia modifica la storia naturale della malattia allergica e che quindi rappresenta un presidio terapeutico da cui non si può prescindere, soprattutto nelle attuali formulazioni non-iniettive, che aggiungono elevata sicurezza e gradimento da parte del paziente. Un ultimo aspetto che dovrebbe rafforzare l'utilizzazione di tale terapia è un principio di farmacoeconomia. La capacità dell'immunoterapia specifica di ridurre la necessità di terapia farmacologica, qualora fosse molto più praticata di quanto non sia oggi, potrebbe da un lato migliorare sostanzialmente la salute e la qualità della vita dei pazienti allergici ma dall'altro ridurre anche i costi della terapia per malattie allergiche.