

Immunoterapia Specifica Sublinguale

di Gianna Moscato

L'immunoterapia specifica (ITS) è una terapia indicata nell'asma e nella rinite allergica da inalanti e da Imenotteri e consiste nella somministrazione di dosi crescenti di allergene cui il soggetto è sensibilizzato, fino a giungere ad una dose massima tollerata, detta di mantenimento, che viene somministrata a intervalli regolari. La pratica dell'immunoterapia è nota da tempo, ma solo nell'ultimo ventennio è stata oggetto di studi scientifici. L'ITS è stata per lunghi anni 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 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. Essi comprendono studi clinici controllati e randomizzati, studi di laboratorio e di farmacocinetica, studi di sorveglianza postmarketing.

Efficacia clinica

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 ad alte dosi (circa 50-100 volte superiori alla dose cumulativa dell'ITS subcutanea) nella rinite da pollini di Betullacee

[1], Graminacee [2-5], Parietaria [6-9], Olivo [10] e da Acari [11-14]. I dati sono stati recentemente confermati in una metanalisi della Cochrane Library [15] che ha preso in esame 22 studi randomizzati, controllati, in doppio cieco contro placebo, che riguardavano 979 pazienti con rinite stagionale o perenne causata da un ampio ventaglio di allergeni: 6 Acari, 5 Graminacee, 5 Parietaria, 2 Olivo, 1 Ambrosia, Gatto, Alberi, Cipresso. La maggior parte degli studi era su adulti, 5 riguardavano bambini. Sulla base dei risultati dell'analisi, le conclusioni degli autori sono che "la SLIT è un trattamento sicuro che riduce significativamente i sintomi e la necessità di terapia 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. 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, e il dato può essere considerato un'evidenza indiretta dell'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].

Confronto fra SLIT e ITS iniettiva

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

Meccanismo d'azione

LA SLIT è in grado di indurre modificazioni immunologiche nell'organo bersaglio. In un trial controllato e randomizzato Passalacqua e coll. [21] hanno dimostrato che nella rinocongiuntivite da Acari la SLIT è in grado di ridurre l'infiltrazione di cellule infiammatorie, neutrofili e eosinofili, nella mucosa nasale e congiuntivale, e di ridurre l'espressione della molecola di adesione ICAM-1. In uno studio su bambini è stato evidenziato che la SLIT è in grado di ridurre i livelli plasmatici di IL-13 suggerendo un possibile effetto sullo switch della risposta immunologica da Th2 a Th1. [22]. Da un punto di vista sperimentale, in vitro è stato dimostrato che la SLIT è in grado di ridurre la proliferazione di cloni di linfociti T allergene specifici [23]. In topi non sensibilizzati è stato dimostrato che l'allergene somministrato localmente nella mucosa orale è inglobato dalle cellule dendritiche e presentato alle cellule T insieme con IL-12, indirizzando quindi verso una risposta Th1 [24-27]. Nell'uomo, uno studio recente tramite biopsia della mucosa orale in soggetti sottoposti a SLIT ad alte dosi ha mostrato nelle cellule dell'epitelio della mucosa orale

variazioni significative a carico delle cellule T, e in particolare un aumento di CD4, CD25 e CD45RO, e una diminuzione dei CD8, supportando quindi il modello atteso durante un'efficace immunoterapia specifica di uno switch verso una risposta Th1. Nello stesso studio, erano inoltre scarsamente presenti mast cellule e eosinofili nella mucosa orale, a conferma della sicurezza della SLIT ad alte dosi [28].

In un altro studio in bambini con asma e/o rinite da Graminacee sottoposti a SLIT non sono state evidenziate variazioni significative di ECP e triptasi sublinguale dopo 1 mese né dopo 6 di trattamento, suggerendo che la SLIT non induce una reazione allergica o una reazione infiammatoria locale nella mucosa orale [29].

Studi di farmacocinetica nell'uomo dimostrano che l'allergene somministrato a un soggetto allergico per via sublinguale è trattenuto a lungo nella mucosa buccale [30] e non viene assorbito intatto in circolo [31]. Resta quindi da chiarire l'azione a distanza della terapia in assenza di assorbimento diretto. In ogni caso, da tutti i dati attualmente disponibili il contatto con la mucosa orale sembra critico per l'azione della SLIT.

Sicurezza

Una recente metanalisi 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.

Nella già citata metanalisi della Cochrane Library [15] gli autori sottolineano che 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.

Il Position Paper sull'immunoterapia specifica dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) del 1998 [36] ha considerato la SLIT una "valida alternativa all'ITS iniettiva nell'adulto" ma, dato il piccolo numero di studi a quel tempo pubblicati, ha ritenuto che fossero necessari ulteriori dati nei bambini. Simile era la posizione del Position Paper della European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI) dello stesso anno [37]. Il recente documento ARIA (Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma), stilato da un panel di esperti sotto l'egida dell'Organizzazione Mondiale della Sanità [38], confermando la validità di questa terapia nell'adulto, la considera indicata anche per i bambini.

Lo stesso Documento ARIA definisce che la SLIT è 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.

In conclusione, quindi, i dati attualmente disponibili dimostrano che l'immunoterapia specifica sublinguale è una terapia basata sull'evidenza, efficace e sicura nel

trattamento della rinite e asma allergica da pollini e da Acari nell'adulto e nel bambino [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.

BIBLIOGRAFIA

- [1] Horak F, Stubner P, Berger UE, Marks B, Toth J, Jager S. Immunotherapy with sublingual birch pollen extract. A short-term double-blind placebo study. *J Investig Allergol Clin Immunol* 1998; 8: 165-71.
- [2] Clavel R, Bousquet J, Andre C. Clinical efficacy of sublingual-swallow immunotherapy: a double-blind, placebo-controlled trial of a standardized five-grass-pollen extract in rhinitis. *Allergy* 1998; 53: 493-8.
- [3] Feliziani V, Lattuada G, Parmiani S, Dal'Aglio PP. Safety and efficacy of sublingual rush immunotherapy with grass allergen extracts. A double blind study. *Allergol Immunopathol Madr* 1995; 23: 224-30.
- [4] Hordijk CJ, Antvelink JB, Luwema RA. Sublingual immunotherapy with a standardised grass pollen extract; a double-blind placebo-controlled study. *Allergol Immunopathol* 1998; 26: 234-40.
- [5] Sabbah A, Hassoun S, Le Sellin J, Andre C, Sicard H. A double-blind, placebo-controlled trial by the sublingual route of immunotherapy with a standardized grass pollen extract. *Allergy* 1994; 49: 309-13.
- [6] Purello D'Ambrosio F, Gangemi S, Isola S, La Motta N, Puccinelli P, Parmiani S, et al. Sublingual immunotherapy: a double-blind, placebo-controlled trial with Parietaria judaica extract standardized in mass units in patients with rhinoconjunctivitis, asthma, or both. *Allergy* 1999; 54: 968-73.
- [7] La Rosa M, Ranno C, Anri C, Carat F, Tosca MA, Canonica GW. 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.
- [8] Passalacqua G, Albano M, Riccio A, Fregonese L, Puccinelli P, Parmiani S, et al. Clinical and immunologic effects of a rush sub-

- lingual immunotherapy to parietaria species: a double-blind, placebo-controlled trial. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 104: 964-8.
- [9] Troise C, Voltolini S, Canessa A, Pecora S, Negrini AC. Sublingual immunotherapy in Parietaria pollen-induced rhinitis: a double-blind study. *J Investig Allergol Clin Immunol* 1995; 5: 25-30.
- [10] Vourdas D, Syrigou E, Potamianou P, Carat F, Batard T, Andre C, et al. Double-blind, placebo-controlled evaluation of sublingual immunotherapy with standardized olive pollen extract in pediatric patients with allergic rhinoconjunctivitis and mild asthma due to live pollen sensitization. *Allergy* 1998; 53: 662-72.
- [11] Bousquet, Scheinmann P, Giunnepain MT, Perrin Fayolle M, Sauvaget J, Tonnel AB, et al. Sublingual-swallow immunotherapy (SLIT) in patients with asthma due to house-dust mites: a double-blind placebo-controlled study. *Allergy* 1999; 54: 249-60.
- [12] Mungan D, Misirligil Z, Gurbuz L. Comparison of the efficacy of subcutaneous and sublingual immunotherapy in mite-sensitive patients with rhinitis and asthma – a placebo controlled study. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1999; 82: 485-90.
- [13] Passalacqua G, Albano M, Fregonese L, Riccio A, Pronzato C, Mela G, et al. Randomised controlled trial of local allergoid immunotherapy on allergic inflammation in mite-induced rhinoconjunctivitis. *Lancet* 1998; 351: 629-32.
- [14] Tari MG, Mancino M, Monti G. Efficacy of sublingual immunotherapy in patients with rhinitis and asthma due to house dust mite. A double-blind study. *Allergol Immunopathol Madr* 1990; 18: 277-84.
- [15] Wilson DR, Torres Lima M, Durham SR. Sublingual immunotherapy for allergic rhinitis (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 3, 2004. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.
- [16] Pajno GB, Morabito L, Barberio G, Parmiani S. Clinical and immunologic effects of long-term sublingual immunotherapy in asthmatic children sensitized to mites: a double-blind, placebo-controlled study. *Allergy*. 2000 Sep; 55(9): 842-9.
- [17] Pajno GB, Passalacqua G, Vita D, Caminiti L, Parmiani S, Barberio G. Sublingual immunotherapy abrogates seasonal bronchial hyperresponsiveness in children with Parietaria-induced respiratory allergy: a randomized controlled trial. *Allergy*. 2004 Aug; 59(8): 883-7
- [18] Di Rienzo V, Marcucci F, Puccinelli P, Parmiani S, Frati F, Sensi L, Canonica GW, Passalacqua G. Long-lasting effect of sublingual immunotherapy in children with asthma due to house dust mite: a 10-year prospective study. *Clin Exp Allergy*. 2003 Feb; 33(2): 206-10.
- [19] Quirino T, Iemoli E, Siciliani E, Parmiani S, Milazzo F. Sublingual vs injective immunotherapy in grass pollen allergic patients: a double blind, double dummy study. *Clin Exp Allergy* 1996; 26: 107-111.
- [20] Khinchi MS, Poulsen LK, Carat F, André C, Hansen AB, Malling HJ. Clinical efficacy of sublingual and subcutaneous birch pollen allergen-specific immunotherapy: a randomized, placebo-controlled, double-blind, double-dummy study. *Allergy* 2004; 59: 45-53
- [21] Passalacqua G, Albano M, Fregonese L, et al. Randomised controlled trial of local allergoid immunotherapy on allergic inflammation in mite induced rhinoconjunctivitis. *Lancet* 1998; 351: 629-632.
- [22] Ippoliti F, De Sanctis W, Volterrani A, et al. Immunomodulation during sublingual therapy in allergic children. *Pediatr Allergy Immunol* 2003; 14: 216-221.
- [23] Fanta C, Bohl B, Hirt W, et al. Systemic immunological changes induced by administration of grass pollen extract via oral mucosa during SLIT. *Int Arch Allergy Immunol* 1999; 120: 218-224.
- [24] van-Wilsem EJ, van Hoogstraaten IM, Breve J, Scheper RJ, Kraal G. Dendritic cells of the oral mucosa and the induction of oral tolerance. *Immunology* 1994; 83: 128-32.
- [25] Macatania SE, Hosken NA, Litton M, et al. Dendritic cells produce IL-12 and direct the development of Th1 cells from naïve CD4+ T cells. *J Exp Med* 1993; 177: 1199-204.
- [26] McMenamin C, Holt PG. The natural immune response to inhaled soluble protein antigens involves MHC class I-restricted CD8+ T-cell-mediated but MHC class II-restricted CD4+ T-cell-dependent immune deviation resulting in suppression of IgE production. *J Exp Med* 1993; 178: 889-99.
- [27] Haseus B, Dahlgren U, Bergenholtz G, Jontell M. Antigen presenting capacity of Langerhans cells from rat oral epithelium. *J Oral Pathol Med* 1995; 24: 56-60.
- [28] Frati F, Incorvaia C, Gidaro G, Sensi L, Salvadori S, Di Cara G, Ciprandi G, Marcucci F.

Immunological changes in the oral mucosa during high dose SLIT. XXIII EAACI Congress, 2-16 June 2004; Amsterdam: 93.

[29] Marcucci F, Sensi L, Frati F, Senna GE, Canonica GW, Parmiani S, Passalacqua G. Sublingual tryptase and ECP in children treated with grass pollen sublingual immunotherapy (SLIT): safety and immunologic implications. *Allergy* 2001; 56: 1091-1095.

[30] Bagnasco M, Mariani G, Passalacqua G, et al. Absorption and distribution kinetics of the major Parietaria judaica allergen (Par J I) administered by non-injectable routes to healthy human beings. *J Allergy Clin Immunol* 1997; 100: 121-9

[31] Bagnasco M, Passalacqua G, Villa G, et al. Pharmacokinetics of an allergen and monomeric allergoid for oromucosal immunotherapy in allergic volunteers. *Clin Exp Allergy* 2001; 31: 54-60.

[32] André C, Vatrinet C, Galvain S, Carat F, Sicard H. Safety of sublingual-swallow immunotherapy in children and adults. *Int Arch Allergy Appl Immunol* 2000; 121: 229-34.

[33] Pajno GB, Peroni DG, Vita D, Pietrobelli A, Parmiani S, Boner AL. Safety of sublingual immunotherapy in children with asthma. *Paediatr Drugs*. 2003; 5(11): 777-81.

[34] Di Rienzo V, Pagani A, Parmiani S, Passalacqua G, Canonica GW. Post-marketing surveillance study on the safety of sublingual immunotherapy in pediatric patients. *Allergy*. 1999 Oct; 54(10): 1110-3.

[35] Lombardi C, Gargioni S, Melchiorre A, Tiri A, Falagiani P, Canonica GW, Passalacqua G. Safety of sublingual immunotherapy with monomeric allergoid in adults: multicenter post-marketing surveillance study. *Allergy* 2001; 56: 989-92.

[36] Bousquet J, Lockey RF, Malling HJ. Allergen immunotherapy: therapeutic vaccines for allergic diseases. A WHO position paper. *J Allergy Clin Immunol*. 1998; 102(4 Pt 1): 558-62.

[37] Malling HJ, Abreu Nogueira L, Alvarez-Cuesta E, Bjorksten B, Bousquet J, Caillot D et al. Local immunotherapy. *Allergy* 1998; 53: 933-944

[38] Bousquet J, Van Cauwenberge P, Khaltaev N. Aria Workshop Group.; World Health Organization. Allergic rhinitis and its impact on asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 108 (5 Suppl): S147-334

[39] Passalacqua G, Lombardi C, Canonica GW. Sublingual immunotherapy: an update. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2004 Feb; 4(1): 31-6.



**Azienda Ospedaliera-Universitaria
Arcispedale S. Anna, Ferrara**
Unità Operativa di Fisiopatologia Respiratoria

GIMBE[®]

Gruppo Italiano per la Medicina Basata sulle Evidenze
Evidence-Based Medicine Italian Group

ADVANCED WORKSHOP

**CLINICAL
GOVERNANCE
IN PNEUMOLOGY**

2^A EDIZIONE

FERRARA

**24-26 GENNAIO
2005**



MIDIA srl Via Santa Maddalena, 1 20052 Monza MI
Tel. 0392 304 440 Fax 0392 304 442 E-mail: midia@midiaonline.it