

# *IMMUNOTERAPIA*

*Dott. Fabio Lodi Rizzini*



*SSVD Allergologia, Spedali Civili, Brescia  
Dip. Scienze Cliniche e Sperimentali, Università Studi Brescia*

**COLLABORAZIONI e/o CONSULENZE:**

**ALK ABELLO' (progetto AVE: Alk Venom Experts)  
ALLERGY THERAPEUTICS (Adjuvant days)**

M. Piantanida  
S. Peto  
O. Quercia  
E. Riboldi  
A. Rogkakov  
G. Rolla  
O. Rossi  
E. Savi  
G. Scala  
M. Schiappoli  
M. Severino  
M. Triggiani  
C. Troise  
S. Voltolini  
M.R. Yacoub  
M. Zambuto



- L'immunoterapia allergene-specifica (AIT) (chiamata comunemente ma erroneamente “**vaccino**”) consiste nella somministrazione al soggetto allergico di dosi crescenti di allergene, fino a raggiungere una dose tale da ridurre i sintomi dovuti all'allergene causale e l'uso di farmaci sintomatici in occasione di future esposizioni.
- La ITS induce un processo di de-sensibilizzazione o ipo-sensibilizzazione.

## Per quali pazienti è indicata l' ITS?

- **SOLO** per i pazienti con una allergia **IgE-mediata** respiratoria (rinocongiuntivite, asma allergico) e al veleno di Imenotteri ⇒ **precisa diagnosi di malattia IgE-mediata.**
- Va **sempre** dimostrato il ruolo causale dell'allergene.
- Sensibilizzazione ad allergeni **non** allontanabili.
- (Sintomatologia severa ⇒ necessità di trattamenti medici prolungati).

**Per cosa:**

- le allergopatie respiratorie,***
- l'allergia al veleno di Imenotteri.***

***Prospettive (oltre le allergopatie respiratorie e l'allergia al veleno di Imenotteri):***

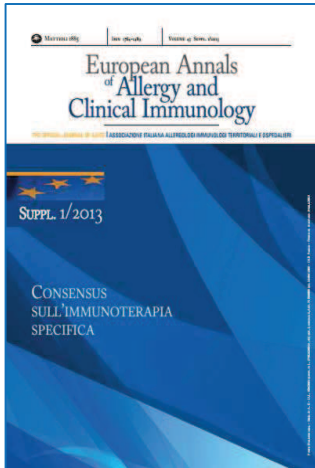
***Latice***

***Allergia alimentare***

***Allergia al nichel***

***Dermatite atopica***

- L'ITS è l'unica terapia in grado di modificare la storia naturale della malattia (se prescritta in modo appropriato).
- Essa può ridurre il rischio di insorgenza successiva di asma (prevenzione secondaria) e la comparsa di nuove sensibilizzazioni.
- L'ITS ha dimostrato di mantenere l'efficacia clinica per vari anni dopo la sospensione.
- La ITS è il trattamento di prima istanza (*golden standard*) nel prevenire l'anafilassi da punture di insetto.



# Efficacia dopo sospensione

**Tabella 1** - Studi che hanno documentato l'efficacia a lungo termine dell'ITS dopo la sua sospensione

Autore	Paz	Allergene	ITS	Durata effetto dopo sospens.	Bibliografia
Grammer	42	Ambrosia	SCIT	2 anni	J Allergy Clin Immunol 1984; 73: 484-9
Mosbech	38	Graminacee	SCIT	6 anni	Allergy 1988; 43: 523-9
Hedlin	32	Cane/gatto	SCIT	5 anni	J Allergy Clin Immunol 1995; 96: 879-85
Jacobsen	36	Alberi	SCIT	6 anni	Allergy 1997; 52: 914-20
Shaikh	51	Acari	SCIT	1 anno	Clin Exp Allergy 1997; 27: 1279-84
Ariano	25	Parietaria	SCIT	4 anni	Allergy 1999; 54: 313-9
Durham	47	Graminacee	SCIT	4 anni	N Engl J Med 1999; 341: 468-75
Di Rienzo	60	Acari	SLIT	5 anni	Clin Exp Allergy 2003; 33: 206-10
Eng	22	Graminacee	SCIT	12 anni	Allergy 2006; 61: 198-201
Ott	183	Graminacee	SLIT	1 anno	Allergy 2009; 64: 1394-401
Marogna	78	Acari	SLIT	5-7 anni	J Allergy Clin Immunol 2010; 126: 969-75
Durham	238	Graminacee	SLIT	2 anni	J Allergy Clin Immunol 2012; 129: 717-725





## VIE DI SOMMINISTRAZIONE:

Le vie di somministrazione sono:

- iniettiva **sottocutanea (SCIT)**;
- non iniettiva, **sublinguale (SLIT)** od **orale (OIT)**.

La SLIT è indicata nelle allergopatie da allergeni inalanti, con le stesse indicazioni della SCIT.

Per il veleno di Imenotteri SCIT e SLIT hanno indicazioni differenti.



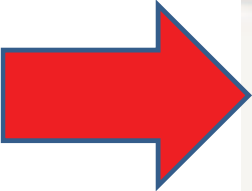
## FATTORI DA CONSIDERARE PER LA PRESCRIZIONE DELL'ITS



1. Meccanismo IgE accertato (skin test/CAP)
2. Chiara relazione causale tra esposizione all'allergene e sintomatologia
3. Esclusione di altri fattori scatenanti
4. Gravità dei sintomi (inclusi effetti su attività lavorativa o scolastica)
5. Risposta alla farmacoterapia
6. Disponibilità di estratto standardizzato di cui sia stata dimostrata efficacia.
7. Assenza di controindicazioni (trattamento con beta-bloccanti, malattie immunologiche sistemiche, asma grave, accertata mancanza di compliance)
8. Rapporto Costo/Beneficio

## Italian Consensus on specific immunotherapy

Nel decidere quale sia la scelta migliore nel singolo paziente candidato all'immunoterapia specifica si devono considerare:

- 
- La via di somministrazione, SCIT o SLIT: ambedue hanno ampia evidenza di efficacia, la SLIT ha superiore sicurezza. La scelta deve essere discussa con il paziente dopo adeguata informazione
  - Il prodotto da utilizzare: l'efficacia dimostrata dai trial con un dato prodotto non può essere traslata ad altri, pur contenenti gli stessi allergeni, poiché le modalità di produzione degli estratti allergenici presentano ampie differenze e rendono i prodotti finali non paragonabili tra loro

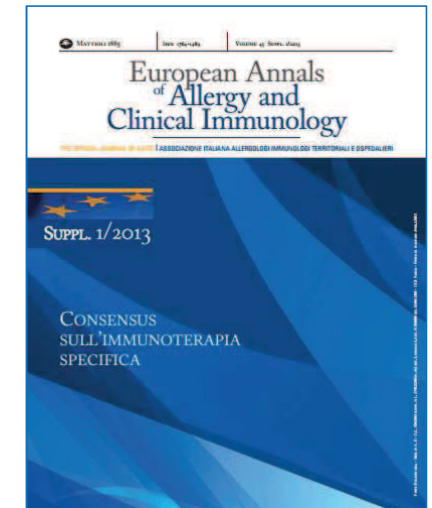


*Tabella 1 - Aderenza alla SCIT negli studi post-marketing*

Autore	N pazienti	Età	Follow-up	Aderenza
Lower	315	Bambini	4 anni	44%
Cohn & Pizzi	217	Adulti	4 anni	48%
Tinkelman	3349	Adulti	18 mesi	65%
Ruiz	247	Adulti	18 mesi	62%
Donahue	603	Adulti	4 anni	33%
More & Hagan	381	Adulti	3 anni	77%
Rhodes	1033	Adulti	3 anni	88%
Pajno	1886	Bambini	3 anni	89%

*Tabella 2 - Aderenza alla SLIT negli studi post-marketing*

Autore	N pazienti	Età	Follow-up	Aderenza
Marogna	319	Adulti	3 anni	80%
Lombardi	86	Adulti	2 anni	75-97%
Pajno	806	Bambini	3 anni	79%
Passalacqua	443	Adulti/adolescenti	6 mesi	76%
Passalacqua	71	Bambini	6 mesi	85%
Roder	154	Adolescenti	2 anni	77%

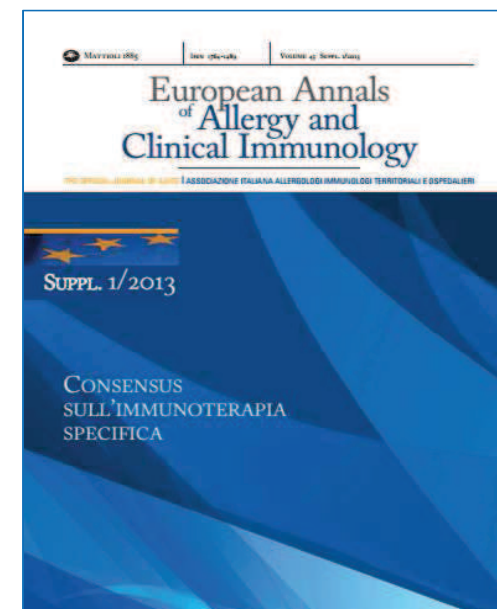


***compliance***

Tabella 1 - Rimborso ITS: situazione italiana

Regione	Rimborso ITS Aeroallergeni	Rimborso ITS Veleno Imenotteri **
Piemonte	50% copayment in "Allergy Network"	50% copayment in "Allergy Network"
Valle d'Aosta	30% copayment per pz <14aa 50% copayment per pz >14aa	100% diretto
Lombardia	100% diretto (pollini SLIT 4-6 mesi)	100% diretto
Trentino AA	50% copayment	100% diretto
Veneto	Nessun Rimborso	100% diretto
Friuli VG	Rimborso indiretto (50 euro)	Rimborso indiretto (50 euro)
Emilia R	Nessun Rimborso (tranne Prov. Modena/Piacenza per pz asmatici)	100% diretto
Liguria	50% Indiretto (speriment. e/o reddito)	100% diretto
Toscana	Solo AIC con tetto di spesa	100% diretto
Umbria	Nessun Rimborso	100% diretto
Marche	Nessun Rimborso	100% diretto
Abruzzo	Nessun Rimborso	100% diretto
Lazio	Nessun Rimborso	Nessun Rimborso
Puglia	100% indiretto (sc reddito)	100% Rimborso indiretto (sc reddito)
Campania	Nessun Rimborso	Nessun Rimborso (tranne Prov. Caserta)
Calabria	Nessun Rimborso	Nessun Rimborso
Basilicata	Rimborso solo per SCIT	100% indiretto
Molise	Nessun rimborso	100% indiretto
Sicilia	100% Rimborso indiretto (Palermo per pz asmatici)	100% indiretto
Sardegna	Nessun Rimborso	Nessun Rimborso

\*\* Veleno di Imenotteri: Situazione variegata rispetto alle delibere regionali. Tuttavia anche nelle regioni dove non esiste un rimborso con delibera regionale le terapie a volte vengono fornite gratuitamente poiché riconosciute "salvavita" (es. in casi di particolare gravità, gli Ospedali acquistano il vaccino, come da budget ospedaliero, e lo erogano ai pazienti attraverso gli ambulatori allergologici).



*costi*



# Immunoterapia specifica: punti chiave

- L'ITS riduce l'infiammazione allergene-specifica dell'organo bersaglio. L'entità di tale effetto è in rapporto alla dose di allergene somministrata ed alla dose di allergene a cui il paziente è esposto.
- L'effetto clinico dell'ITS è duplice:
  1. riduzione dell'impatto clinico (es. attenuazione dei sintomi e del consumo dei farmaci), sia nel corso del trattamento, sia per alcuni anni dopo la sospensione;
  2. interferenza sulla storia naturale dell'allergopatia respiratoria riducendo nei pazienti rinitici il rischio di evoluzione ad asma.

# Immunoterapia specifica: punti chiave

- I migliori risultati si sono ottenuti nei pazienti affetti da rinite allergica; diversi studi di metanalisi hanno dimostrato anche l'efficacia sui sintomi e sul consumo dei farmaci dell'asma (specialmente se associato a rinite).
- Non va impiegata nell'asma grave.
- Non è ancora disponibile un indicatore predittivo di efficacia dell'ITS.
- Fase di induzione e fase di mantenimento.
- Durata media 3 (5) anni; per risultati aspettare secondo anno di ITS: se nessuna risposta, prendere in considerazione sostituzione con altro prodotto (via di somministrazione) o sospensione.
- Schemi differenti secondo tipo di ITS e secondo ditta produttrice.
- L'ITS e il trattamento farmacologico **non** sono mutuamente esclusivi.

# SICUREZZA



L'immunoterapia sottocutanea (SCIT) ha un lieve margine di rischio per effetti collaterali gravi. Risulta comunque un trattamento sicuro, se praticato con le opportune precauzioni ed attenzioni.

Le reazioni mortali si stimano inferiori ad 1/2,5 milioni di iniezioni.

L'immunoterapia sublinguale (SLIT) ha una incidenza di effetti avversi minore rispetto alla SCIT. Sono stati segnalati ad oggi solo 12 casi di anafilassi, e nessuna reazione mortale.

Con la SLIT, la maggioranza degli effetti collaterali sono locali (prurito, bruciore, modesto edema della lingua) e scompaiono dopo le prime dosi

La prima dose di SLIT dovrebbe essere somministrata sotto controllo medico.





## CONTROINDICAZIONI

- MALATTIE IMMUNOLOGICHE SISTEMICHE
  - IMMUNODEFICIT
  - NEOPLASIE MALIGNI
  - SCARSA COMPLIANCE DEL PAZIENTE
  - ASMA INSTABILE e/o NON CONTROLLATO e/o MODERATO-  
GRAVE (stadio III e IV GINA)
  - GRAVI MALATTIE CARDIOVASCOLARI \*
  - TRATTAMENTO CRONICO CON  $\beta$ -BLOCCANTI e/o ACE-I\*
  - GRAVIDANZA\*
- 
- (\* non assolute in caso di ITS per Imenotteri)

# **Allergia respiratoria**

**ASMA**

**CONGIUNTIVITE**

**ARIA 2014**

**RINOSINUSITE**  
(con/senza poliposi nasale)

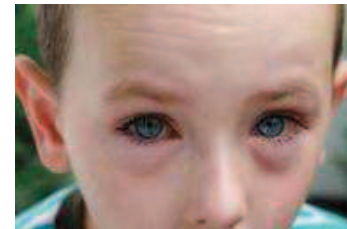
**RINITE  
ALLERGICA**

**Alterazioni  
maxillo-facciali**

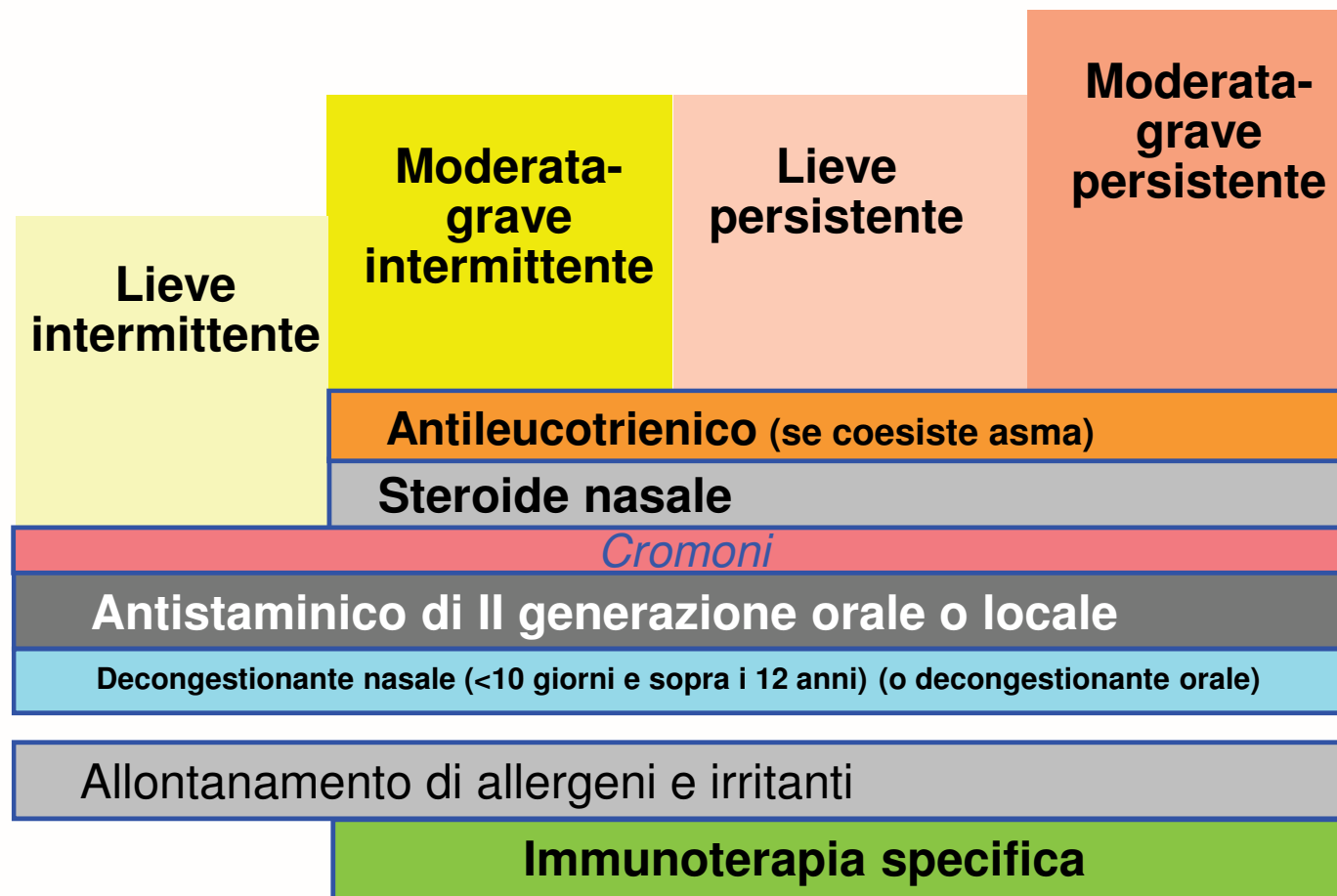
**DISTURBI DEL  
SONNO**

**Ipertrofia  
adenoidica**

**OTITE**



## Trattamento stepwise della rinite allergica



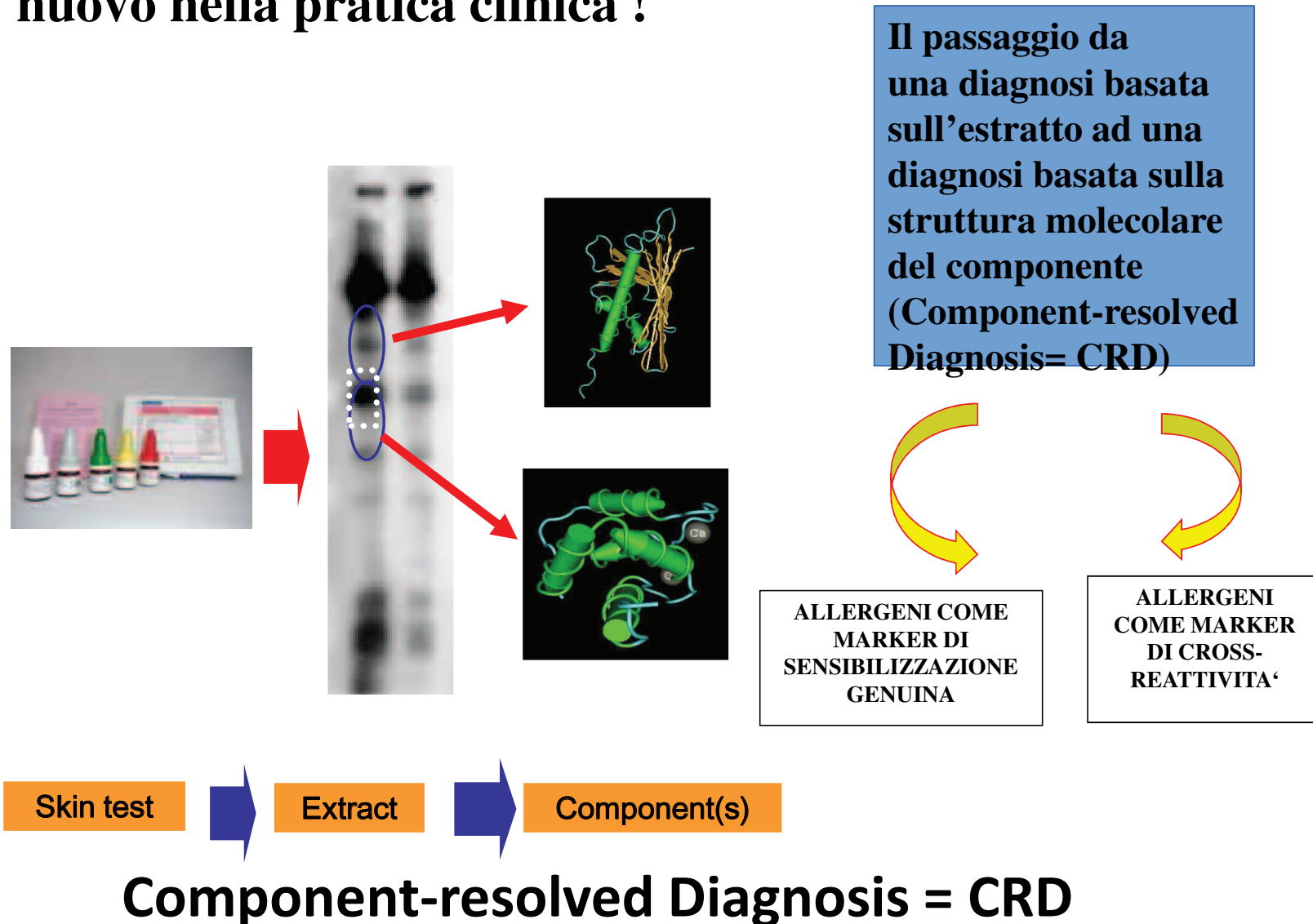
## **POLISENSIBILIZZAZIONE:**

Nella pratica quotidiana sono frequenti i pazienti poli-sensibilizzati (inalanti stagionali o perenni od entrambi).

**CO-SENSIBILIZZAZIONE:** presenza contemporanea di IgE specifiche dirette contro epitopi distinti presenti in fonti allergeniche diverse.

**CO-RICONOSCIMENTO** (cross-reattività): produzione di IgE specifiche dirette contro fonti allergeniche differenti ma che condividono molecole **omologhe**.

# Dagli estratti alle molecole allergeniche: c'è qualcosa di nuovo nella pratica clinica !



Sastre J, Landivar ME, Ruiz-García M, Andregnette-Rosigno MV, Mahillo I.

**How molecular diagnosis can change allergen-specific immunotherapy prescription in a complex pollen area.**

Allergy 2012 May;67(5):709-11.

$$62/141 = 46\%$$

Stringari G, Tripodi S, Caffarelli C, Dondi A, Asero R, Di Rienzo Businco A, Bianchi A, Candelotti P, Ricci G, Bellini F, Maiello N, Miraglia del Giudice M, Frediani T, Sodano S, Dello Iacono I, Macrì F, Peparini I, Povesi Dascola C, Patria MF, Varin E, Peroni D, Comberiati P, Chini L, Moschese V, Lucarelli S, Bernardini R, Pingitore G, Pelosi U, Tosca M, Cirisano A, Faggian D, Travaglini A, Plebani M, Matricardi PM; Italian Pediatric Allergy Network (I-PAN)

**The effect of component-resolved diagnosis on specific immunotherapy prescription in children with hay fever.**

J Allergy Clin Immunol. 2014 Jul;134(1):75-81.

$$277/651 = 42\% ; 305/651 = 48\%$$

## Allergeni molecolari : scelta immunoterapia

Skin prick test	Parietaria Graminacee	<div>+ +</div>	<div>+ +</div>	<div>+ +</div>	<div>- +</div>	<div>+ -</div>
Singole componenti allergeniche	Par j 2 Phl p 1 Phl p 5	<div>- + +</div>	<div>+ + +</div>	<div>+ - -</div>	<div>- + +</div>	<div>+ - -</div>
Indicazione per ITS	Parietaria Graminacee	<div>no si</div>	<div>no no</div>	<div>si no</div>	<div>no si</div>	<div>si no</div>

## Allergeni molecolari : scelta immunoterapia

Skin prick test	Parietaria Graminacee	<div>+ +</div>	<div>+ +</div>	<div>+ +</div>	<div>- +</div>	<div>+ -</div>
Singole componenti allergeniche	Par j 2 Phl p 1 Phl p 5	<div>- + +</div>	<div>+ + +</div>	<div>+ - -</div>	<div>- + +</div>	<div>+ - -</div>
Indicazione per ITS	Parietaria Graminacee	<div>no si</div>	<div>no no</div>	<div>si no</div>	<div>no si</div>	<div>si no</div>



# Comunque è importantissimo ...

...qualsiasi test allergologico, sia in vivo che in vitro, molecolare o tradizionale, indica uno stato di «sensibilizzazione», NON necessariamente una **patologia in atto o pregressa**, per cui i risultati dei test vanno **sempre accuratamente correlati all'anamnesi ed al quadro clinico.**

Il veleno di Imenotteri contiene varie sostanze peptidiche con caratteristiche allergeniche, oltre che sostanze ad azione farmacologica (vasoattive).

## VELENO DI IMENOTTERI

**ITS:** è l' unico trattamento in grado di prevenire reazioni allergiche potenzialmente fatali (prevenzione di morbidità e mortalità).

Selezione in base alla dimostrata natura IgE-mediata della reazione, al tipo di reazione, alla presenza di fattori di rischio (espositivi, patologie di base, età, ecc.), alla alterazione della qualità di vita.

Iniezione (sottocutanea).



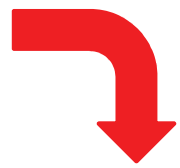
# ***Epidemiologia:***

- Prevalenza sensibilizzazione ***asintomatica***: 15 - 30%
- Prevalenza reazioni ***locali estese***: 2.4 - 26.4% (Bambini = 19%, apicoltori = 38%)
- Prevalenza reazioni ***sistemiche***: Adulti = 0.3 - 7.5%; Bambini = 0.15 - 3% (apicoltori = 14 - 34%)
- Punture da imenotteri : **25%** di tutte le cause di anafilassi
- Mortalità 0.03-0.48 morti/milione abitanti/anno
- ***Italia: 10-15 morti/anno***

# MANIFESTAZIONI CLINICHE:

REAZIONI LOCALI e SISTEMICHE  
REAZIONI IMMEDIATE e RITARDATE

REAZIONI LOCALI NORMALI  
REAZIONI LOCALI ESTESE  
REAZIONI SISTEMICHE TOSSICHE  
REAZIONI SISTEMICHE ANAFILATTICHE  
  
REAZIONI INUSUALI



Classificazione delle reazioni sistemiche a veleno di Imenotteri secondo Mueller. (Da Rif. 4)	
Grado	Sintomi
I	orticaria generalizzata, malessere, ansia
II	i sintomi precedenti più angioedema, nausea, vomito, diarrea, addominalgia, vertigine, costrizione toracica
III	i sintomi precedenti più dispnea, stridore rauco e sibilo da edema laringeo, disartria, astenia, confusione mentale, sensazione di “morte imminente”
IV	i sintomi precedenti più ipotensione o shock con perdita di coscienza, incontinenza sfinterica, cianosi

## Indicazioni per l' ITS

TIPO DI REAZIONE	TEST CUTANEI E/O RAST POSITIVI	ITS
Reazione sistemica di grado II, III e IV (sintomi respiratori e/o cardiovascolari)	Positivi Negativi	SI' NO
Reazione sistemica di grado I (orticaria)	Positivi Negativi	NO NO
Reazione sistemica di grado I, SE fattori di rischio (espositivi, patologie di base) o qualità di vita alterata	Positivi Negativi	SI' NO
RLE	Positivi o Negativi	NO
Inusuale, tossiche	Positivi o Negativi	NO

**Efficacia** ⇒ **>95%** vespidi e **80%** ape (nei restanti casi reazione comunque inferiore rispetto a quella pre-ITS);  
risposta migliore nel bambino;  
miglioramento della Qualità Di Vita (evidenza Ib)

**Persistenza della protezione** ⇒ **83-100%** dei casi negli anni 1-3 successivi alla sospensione di ITS condotta per almeno 3 anni (vespidi > apidi; bambini > adulti); **81-92%** negli studi a più lungo termine (fino a 7 anni dalla sospensione)

**Sicurezza** ⇒ l'ITS può essere complicata da reazioni indesiderate, anche sistemiche, apparentemente legate più al tipo di veleno che al tipo di protocollo adottato: ape > vespa (*Mueller U et al. JACI 1992,89:529*)

Reazione indesiderata più comune: RLE.

Frequenza delle reazioni sistemiche molto variabile secondo casistiche: **0 - 46% in Letteratura** (vari lavori, non confrontabili, soprattutto per i differenti criteri adottati per la definizione del grado di severità).

**Studio multicentrico EAACI** ⇒ reazioni sistemiche nel **20%** dei pazienti (corrispondente a **1.9%** delle iniezioni nella fase di induzione, **0.5%** durante il mantenimento).

*Mosbech H, Mueller U.  
Side effects of insect VIT: results from an EAACI multicenter study.  
Allergy 2000,55:1005*

↑ rischio di reazioni per i protocolli più rapidi: dati non univoci.

**ANALLERGO®**  
SOLUZIONI SUBLINGUALI

## TERAPIA SUBLINGUALE SLIT IMMUNOTERAPIA SPECIFICA SUBLINGUALE PER VELENO DI IMENOTTERI

La terapia è costituita da due flaconi induttivi e da tre flaconi alla massima concentrazione. I flaconi induttivi permettono di raggiungere la dose di mantenimento riducendo al minimo i possibili effetti collaterali locali.



**SCHEMA TERAPEUTICO INIZIALE**  
Preferibilmente di mattina a digiuno

🍯 = numero di gocce



Flaconi con erogatore contenenti 4 ml di estratto di veleno di imenottero con concentrazione scalare (1, 10, 100 mcg/ml).

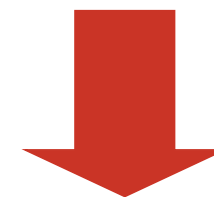
- \* N.1 flacone tipo 1 etichetta verde 1 mcg/ml di veleno purificato
- \* N.1 flacone tipo 2 etichetta gialla 10 mcg/ml di veleno purificato
- \* N.3 flaconi tipo 3 etichetta rossa 100 mcg/ml di veleno purificato

### TERAPIA DI MANTENIMENTO

N. 3 flaconi etichetta rossa tipo 3 con erogatore contenente 4 ml di estratto di veleno di imenottero alla concentrazione di 100 mcg/ml.

I flaconi sono confezionati in un contenitore di protezione in plastica rigida.

# Anallergo® sublinguale.



**N.B.: solo per  
reazioni locali  
estese!**

**N.B.bis:  
ASSOLUTAMENTE  
facoltativa!!!**





# “Punto nel Vivo” : la campagna informativa



- Prevenzione, diagnosi e cura delle reazioni allergiche da punture di imenotteri (ape, vespa, calabrone). È l'obiettivo della campagna d'informazione “Punto nel Vivo”, promossa da “25 esperti” dei principali Centri Allergologici specializzati nella diagnosi e terapia dell'allergia al veleno di imenotteri, patrocinata da FederAsma e Allergie Onlus – Federazione Italiana Pazienti ([www.federasmaeallergie.org](http://www.federasmaeallergie.org))
- Partendo da Facebook ([www.facebook.com/puntoneelvivo](http://www.facebook.com/puntoneelvivo)) come canale di comunicazione fruibile dai cittadini, l'iniziativa punta anche all'informazione e formazione dei professionisti della salute coinvolti nel percorso diagnostico e terapeutico dei pazienti allergici a veleno di imenotteri coinvolgendo MMG, PLS, Allergologi e Medici di Pronto Soccorso.
- Per tutti i mesi estivi verranno diffusi in oltre 150 PS materiali informativi sulla allergia al veleno di imenotteri.

*Corso di Aggiornamento*  
**AGGIORNAMENTI IN ALLERGOLOGIA**  
4 giugno 2015 – ore 19.00

*Programma*

**ore 19.00** *Registrazione partecipanti*

**ore 19.10** *Saluto del Presidente dell'Ordine e Presentazione del Corso* – Dott. OTTAVIO DI STEFANO

**ore 19.15** *Introduzione* – Dott. MASSIMO CINQUINI

MODERATORI:

Dott. PIERGIACOMO MANTELLI – Dott. NICOLA BASTIANI

**ore 19.20** *CUTE E ALLERGIA* - Dott.ssa CINZIA TOSONI  
*Discussione Scientifica*

**ore 20.20** *ALIMENTI E ALLERGIA* - Dott. MASSIMO CINQUINI  
*Discussione Scientifica*

**ore 21.20** *Coffee break*

**ore 21.30** *FARMACI E ALLERGIA* - Dott.ssa CAMILLA DI PAOLO  
*Discussione Scientifica*

**ore 22.30** *IMMUNOTERAPIA* - Dott. FABIO LODI RIZZINI  
*Discussione Scientifica*

**ore 23.30** *Verifica dell'apprendimento dei partecipanti*