

# Ruolo attuale dell'immunoterapia come trattamento causale delle malattie allergiche

**Cristoforo Incorvaia**

## **Evoluzione dell'immunoterapia: dall'empirismo alle basi scientifiche**

La storia della nascita e dello sviluppo dell'immunoterapia come trattamento delle allergie respiratorie è stata narrata brillantemente sulle pagine della rivista *Pneumorama* nel 2005 da Severino Dal Bo, che è stato un protagonista della fase empirica, in cui non esistevano prodotti industriali ma era lo specialista stesso a ottenere gli estratti allergenici dalle piante, e in particolare dalle graminacee, che erano state identificate come le maggiori responsabili di allergia<sup>1</sup>. Da allora, l'evoluzione dell'immunoterapia, oggi definita internazionalmente come *allergen immunotherapy* (AIT) ha raggiunto traguardi in precedenza impensabili. Alcuni importanti aspetti, come le dosi ottimali da somministrare per ottenere l'equilibrio tra efficacia e sicurezza (il rischio di reazioni allergiche alla iniezione dell'allergene responsabile era emerso già nella fase pionieristica) sono stati compresi da molti anni e rimangono vali-

di<sup>2</sup>. Invece altri aspetti, relativi sia alla diagnosi sia alla AIT, si sono rivelati imprecisi, risultando nella prescrizione di trattamenti in base alla positività dei test allergologici senza distinguere tra semplice sensibilizzazione (molto comune) e allergia clinica. L'evoluzione della conoscenza sulla fisiopatologia delle malattie allergiche e sulle caratteristiche qualitative dei prodotti per AIT ha modificato significativamente la sua attuazione. In base alla più recente *review*, il meccanismo d'azione dell'AIT si fonda sull'induzione di tolleranza immunologica caratterizzata da livelli aumentati di IL-10, TGF- $\beta$  e IgG4 e di cellule Treg, che la definiscono come unico trattamento in grado di modificare il decorso naturale dell'allergia, di prevenire la progressione da rinite ad asma e di ridurre il consumo di farmaci sintomatici<sup>3</sup>. Tuttavia, la già citata possibilità di reazioni avverse, e in particolare le reazioni fatali riportate in passato, quando era utilizzata solo la via sottocutanea, ha stimolato la ricerca di vie alternative di somministrazione, tra cui si è affermata la via sublinguale, che risulta at-

tualmente la più utilizzata in varie nazioni, tra le quali l'Italia.

La prescrizione dell'immunoterapia deve rispondere a determinate caratteristiche:

- ▶ causalità dell'allergene;
- ▶ esposizione agli allergeni non evitabile;
- ▶ gravità dei sintomi e potenziale evoluzione;
- ▶ insoddisfacente controllo clinico con farmaci;
- ▶ effetti collaterali con farmaci;
- ▶ assenza di controindicazioni;
- ▶ *compliance* e motivazione del paziente;
- ▶ per l'immunoterapia sublinguale, che è autosomministrata dal paziente oppure (in età pediatrica) da un familiare, si deve essere certi che la dose utilizzata sia quella prescritta perché dosi inferiori o superiori sarebbero rispettivamente associate a inefficacia o a possibili reazioni avverse.

Un aspetto di importanza determinante è la qualità degli estratti allergenici per immunoterapia. Per molti anni è stato utilizzato un gran numero di prodotti

(allergeni) commercializzati come *named patient product* (NPP), cioè "medicinali preparati industrialmente su richiesta".

Le attuali norme dell'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) permettono l'utilizzazione degli allergeni (a scopo diagnostico e terapeutico) in tre tipologie: medicinali autorizzati al commercio *ope legis* ai sensi del D.M. 13 dicembre 1991; medicinali con regolare autorizzazione all'immissione in commercio (AIC), che oltre agli allergeni di veleno di imenotteri includono allergeni di acari della polvere (Accarizax®), polline di graminacee (Grazax®, Oralair®) e polline di ambrosia (Ragwizax®); medicinali commercializzati ai sensi dell'art. 5 del D. Lgs. 219/2006 come NPP. La AIC è stata ottenuta in base a *trial* randomizzati controllati con placebo condotti su elevate casistiche di pazienti. In particolare, nel 2014 la pubblicazione del primo *trial* che dimostrava l'efficacia della immunoterapia sublinguale per acari della polvere in più di 600 pazienti ha portato all'importante obiettivo, mai ottenuto in precedenza, di inserire tale prodotto nelle linee guida della Global



Initiative for Asthma (GINA) come terapia aggiuntiva nei pazienti adulti allergici con esacerbazioni dell'asma nonostante il trattamento farmacologico<sup>4</sup>. A questo successo scientifico della immunoterapia sublinguale si contrappone un aspetto ancora irrisolto, costituito dalla bassa aderenza al trattamento, dovuta almeno in parte a un minore coinvolgimento del medico rispetto alla via sottocutanea. Inoltre, per ambedue le vie di somministrazione l'eterogeneità dei prodotti utilizzati rende difficile una valutazione generale, potendosi comunque stimare una efficacia globale dell'immunoterapia intorno al 65-70%. Un effetto di particolare importanza è quello farmaco-economico, dato che la persistenza dell'efficacia dell'immunoterapia anche dopo la sua interruzione, se il trattamento è stato completato fino alla durata raccomandata, consente un risparmio significativo rispetto alla terapia farmacologica, la cui durata è indefinita.

### Il futuro dell'immunoterapia

Nella storia millenaria della Medicina, lo scopo delle cure è sempre stato quello di agire sulle malattie. La Medicina personalizzata, nota anche come Medicina di precisione, è un modello medico che separa gli ammalati in diversi gruppi, con decisioni mediche, pratiche, interventi e/o prodotti adattati al singolo paziente in base alla risposta prevista o al rischio di malattia. Le prime applicazioni di questo approccio rivoluzionario hanno riguardato le malattie neoplastiche, diffondendosi poi a tutte le patologie. L'immunoterapia è risultata particolarmente adatta alle necessità da soddisfare nella Medicina personalizzata, che consistono nella identificazione del meccanismo molecolare della malattia, in uno strumento diagnostico che agisce sul me-

canismo specifico e in un trattamento che agisce su tale meccanismo<sup>5</sup>. È disponibile una gamma di strumenti per una diagnosi di precisione, che si correla a una immunoterapia efficace, che comprende la diagnostica molecolare, i tratti trattabili (*treatable trait*) e l'omica (suddivisa in proteomica, epigenomica, metabolomica, trascrittomica e respiromica) per prevedere la risposta del paziente alle terapie, rilevare biomarcatori e mediatori, nonché valutare lo stato di controllo della malattia. Tali strumenti hanno mostrato di migliorare l'effetto clinico dell'immunoterapia. La maggiore accuratezza diagnostica determina infatti un aumento significativo (in base alle maggiori prestazioni raggiunte con un trattamento personalizzato) dell'efficacia, aumentando ulteriormente le caratteristiche note e uniche di un trattamento progettato per agire sulle cause dell'allergia. Tuttavia, l'immunoterapia personalizzata dispone di una letteratura ancora limitata e il suo successo definitivo è affidato alle acquisizioni che emergeranno nei prossimi anni.

### Bibliografia

- 1) DAL BO S. *L'immunoterapia e la dose-dipendenza del suo effetto: storia evolutiva di un concetto*. *Pneumorama* 2005;11:16-9.
- 2) SENNA G, CRIVELLARO MA, BONADONNA P, ET AL. *Optimal dosing of allergen immunotherapy: efficacy, safety, long-lasting effect*. *Eur Ann Allergy Clin Immunol* 2003;35:386-92.
- 3) PAVÓN-ROMERO GF, PARRA-VARGAS MI, RAMÍREZ-JIMÉNEZ F, ET AL. *Allergen immunotherapy: current and future trends*. *Cells* 2022;11:212.
- 4) VIRCHOW JC, BACKER V, KUNA P, ET AL. *Efficacy of a house dust mite sublingual allergen immunotherapy tablet in adults with allergic asthma: a randomized clinical trial*. *JAMA* 2016;315:1715-25.
- 5) INCORVAIA C, AL-AHMAD M, ANSOTEGUI IJ, ET AL. *Personalized medicine for allergy treatment: allergen immunotherapy still a unique and unmatched model*. *Allergy* 2021;76:1041-52.