

Immunoterapia allergene-specifica (AIT) nell'asma e nella rinite allergica

Indice

1. Panoramica delle raccomandazioni fornite dalle principali Linee Guida sull'uso dell'immunoterapia allergene-specifica (AIT) nell'asma e nella rinite allergica	pag 1
2. Approfondimento sulle raccomandazioni delle Linee Guida esaminate	pag 6
2.1 Linee Guida GINA (<i>Global Initiative for Asthma, 2021</i>)	pag 6
2.2 Linee Guida ARIA (<i>Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma, 2010</i>)	pag 8
2.3 Linee Guida EAACI (<i>European Academy of Allergy and Clinical Immunology, 2017</i>)	pag 10
2.4 Linee Guida SIGN/BTS (<i>Scottish Intercollegiate Guidelines Network/British Thoracic Society, 2019</i>)	pag 14
Bibliografia	pag. 16
Sitografia	pag. 16
Appendice	pag. 17

1. Panoramica delle raccomandazioni fornite dalle principali Linee Guida sull'uso dell'immunoterapia allergene-specifica (AIT) nell'asma e nella rinite allergica

Il presente documento è stato realizzato con l'obiettivo principale di fornire le migliori raccomandazioni *evidence-based* in merito all'immunoterapia allergene-specifica (AIT) nel paziente con allergia respiratoria.

A tale scopo sono state selezionate, nell'ambito delle Linee Guida (LG), quelle che strutturavano principalmente il percorso di sviluppo delle raccomandazioni con un approccio a quesito clinico o comunque che utilizzavano il metodo GRADE.




Sono state quindi considerate le LG:

- GINA (*Global Initiative for Asthma*) che utilizzano il metodo GRADE per la formulazione delle raccomandazioni, distinte per via di somministrazione (AIT sottocute vs sublinguale);
- ARIA (*Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma*) che utilizzano il metodo GRADE per la formulazione delle raccomandazioni a partire da quesiti clinici che considerano: la popolazione di riferimento (adulti vs bambini), la comorbidità associata (rinite allergica con asma vs rinite allergica senza asma) e la via di somministrazione (sottocute vs sublinguale);
- EAACI (*European Academy of Allergy and Clinical Immunology*) che utilizzano il metodo GRADE per la formulazione delle raccomandazioni. È stato formulato un quesito clinico sull'efficacia e sicurezza dell'AIT nella prevenzione e sensibilizzazione delle malattie allergiche (asma, rinite) nella popolazione generale e un altro quesito per definire l'efficacia e la sicurezza dell'AIT nei pazienti con rinite allergica.

Si evidenzia che la LG britannica "SIGN/BTS" (*Scottish Intercollegiate Guidelines Network/British Thoracic Society*) ha confrontato il trattamento di AIT con la terapia farmacologica standard nel paziente asmatico. È stato usato il metodo SIGN per la formulazione delle raccomandazioni.

Si riportano di seguito due tabelle [**Tabella 1**; **Tabella 2**] dove è presente per ogni allergene considerato (polline, acari della polvere domestica, allergia al pelo di animale o muffe) la raccomandazione prodotta dalle diverse LG qui esaminate, in base all'età del paziente (adulto, adolescente/bambino) e alla clinica (rinite, asma). Nella **Tabella 1** sono riportate le raccomandazioni per l'asma (con o senza rinite) mentre nella **Tabella 2** quelle per la rinite (senza asma). Quando possibile è stata riportata la forza della raccomandazione (forte, moderata, debole), negli altri casi invece è stato indicato unicamente il grado/livello di evidenza della raccomandazione (A, B, C, D). Per rendere più agevole la lettura è stato utilizzato un codice colore per la forza delle raccomandazioni: il colore verde corrisponde ad una raccomandazione "forte" (si raccomanda), l'arancione a una raccomandazione "moderata" (può essere raccomandata) mentre il colore rosso è stato utilizzato per la raccomandazione "debole" (si suggerisce). È stato invece utilizzato un unico colore, il blu, qualora nelle LG fosse presente solo il grado/livello di evidenza (A, B, C, D) e non la forza della raccomandazione.

Tabella 1. Raccomandazioni formulate per il trattamento dell'asma (con/senza rinite allergica) con immunoterapia allergene-specifica (AIT) in adulti, bambini/adolescenti, nell'ambito delle Linee Guida considerate nel presente documento




	Polline di erba	Polline di alberi	Acari polvere domestica	Allergia al pelo animali (cane/gatto)	Muffe
ASMA (adulti, adolescenti/bambini)					
	GINA 2021	I potenziali benefici della AIT sottocute , rispetto alle opzioni farmacologiche principali e alle azioni di allontanamento, devono essere valutati considerando: il rischio di effetti collaterali, lo svantaggio di seguire una terapia prolungata (incluso un minimo di mezz'ora di attesa dopo ogni iniezione) e il costo della terapia (grado raccomandazione D)			
	SIGN/BTS 2019	L' AIT sublinguale o sottocute negli adulti NON è RACCOMANDATA rispetto alla terapia standard, in pazienti con mono/polisensibilizzazione, nella riduzione degli attacchi di asma, miglioramento del controllo dell'asma, miglioramento dell'aderenza alla terapia o della funzionalità polmonare (grado raccomandazione B). L' AIT sublinguale o sottocute nei bambini NON è RACCOMANDATA rispetto alla terapia standard, in pazienti con mono/polisensibilizzazione, nella riduzione degli attacchi di asma, miglioramento del controllo dell'asma, miglioramento dell'aderenza alla terapia o della funzionalità polmonare (grado raccomandazione B)			
ASMA e/o RINITE ALLERGICA (adulti, adolescenti/bambini, "pazienti" senza distinzione di età)					
 	GINA 2021	NR	NR	Nei pazienti adulti con RA e sensibilizzati agli acari della polvere domestica, con sintomi di asma persistenti nonostante la terapia con ICS a dosi basse o moderate, considerare l'aggiunta della AIT sublinguale, a condizione che il FEV1 sia >70% del predetto (grado raccomandazione B).	NR
	ARIA 2010	Nei pazienti con RA e asma, si suggerisce AIT sottocute per il trattamento dell'asma (raccomandazione debole , basata su evidenze di qualità moderata). Nei pazienti con RA e asma, si suggerisce AIT sublinguale per il trattamento dell'asma (raccomandazione debole , basata su evidenze di qualità bassa).			


Abbreviazioni: rinite allergica (RA), immunoterapia allergene-specifica (AIT), non reperito (NR)

Codice colore per la forza delle raccomandazioni: "forte" colore verde ("si raccomanda"), "moderata" colore arancione ("può essere raccomandata"), "debole" colore rosso ("si suggerisce")

Codice colore per il grado/livello di evidenza della raccomandazione (A, B, C, D): colore blu

Tabella 2. Raccomandazioni formulate per il trattamento della rinite allergica (RA) senza asma, con immunoterapia allergene-specifica (AIT) in adulti, bambini/adolescenti, nell'ambito delle Linee Guida considerate nel presente documento

	Polline di erba	Polline di alberi	Acari polvere domestica	Allergia al pelo animali (cane/gatto)	Muffe	
RINITE ALLERGICA senza asma (adulti)						
	ARIA 2010	Si suggerisce AIT sublinguale per allergia al polline (raccomandazione debole , evidenze di qualità moderata)	Si suggerisce AIT sottocute nella AR <u>stagionale/persistente</u> , senza asma concomitante (raccomandazione debole , basata su evidenze di qualità moderata/bassa) Si suggerisce AIT sublinguale nella RA senza asma (raccomandazione debole , evidenze di qualità bassa)	NR	NR	
 	EAACI 2017	Si raccomanda AIT sottocute per il trattamento continuativo della RA <u>stagionale</u> all'erba, con benefici a breve o lungo termine (livello evidenza: I, grado della raccomandazione A; raccomandazione forte). Si raccomanda AIT sublinguale (in formulazione acquosa o compresse) per il trattamento continuativo della RA <u>stagionale</u> all'erba, con benefici a lungo termine (livello evidenza: I, grado della raccomandazione A; raccomandazione forte). Si raccomanda AIT sublinguale in compresse per il trattamento della RA <u>stagionale</u> all'erba, con benefici a breve termine (livello evidenza: I, grado della raccomandazione A; raccomandazione forte).	NR	Si raccomanda l'AIT per via sottocutanea per il trattamento continuativo della RA <u>perenne</u> , con benefici a breve termine (livello evidenza: I, grado della raccomandazione B; raccomandazione forte) L'AIT sublinguale in compresse (terapia continuativa) può essere raccomandata per benefici a lungo termine nella RA <u>perenne</u> (livello evidenza I, grado raccomandazione B, forza della raccomandazione moderata) Si raccomanda l'AIT per via sublinguale in compresse per il trattamento RA <u>perenne</u> , per benefici a breve termine (livello evidenza: I, grado della raccomandazione B; raccomandazione forte)	NR	NR
RINITE ALLERGICA senza asma (adolescenti/bambini)						
	ARIA 2010	Si suggerisce AIT sublinguale per il trattamento dell'allergia da polline (raccomandazione debole , evidenze di qualità moderata)	In bambini affetti da RA senza asma concomitante si suggerisce che l'AIT sublinguale NON dovrebbe essere somministrata (raccomandazione debole , basata su evidenze di qualità bassa).	NR	NR	
		Si suggerisce AIT sottocute in bambini affetti AR, senza asma concomitante (raccomandazione debole , basata su evidenze di qualità bassa)				

	<p>EAACI 2017</p>	<p>Si suggerisce AIT sottocute per il trattamento continuativo della RA <u>stagionale</u> all'erba e con benefici a breve termine, nei pazienti con grado di malattia moderato/severo (livello evidenza: I, grado della raccomandazione A; raccomandazione moderata)</p> <p>Si raccomanda AIT sottocute per il trattamento pre/co-stagionale oppure continuativo della RA <u>stagionale</u> all'erba, con benefici a breve termine (livello evidenza: I, grado della raccomandazione A; raccomandazione moderata)</p> <p>Si raccomanda l'AIT per via sublinguale in formulazione acquosa o compresse per il trattamento continuativo della RA <u>stagionale</u>, con benefici a breve termine (livello evidenza: I, grado della raccomandazione A; raccomandazione forte)</p> <p>Si raccomanda l'AIT per via sublinguale in compresse per il trattamento della RA <u>stagionale</u>, con benefici a breve termine (livello evidenza: I, grado della raccomandazione A; raccomandazione forte)</p> <p>Nei bambini/adolescenti con RA/rinocongiuntivite a pollini di erba o betulla che non sono controllati in modo ottimale dalla terapia con antistaminici/corticosteroidi per via nasale, un trattamento di tre anni con AIT (sublinguale/sottocute) può essere raccomandato nella prevenzione a breve termine (<2 anni dalla fine AIT) dell'esordio dell'asma, del controllo dei sintomi propri della rinite allergica e dell'utilizzo di farmaci [livello evidenza: I, grado della raccomandazione: A, raccomandazione moderata].</p> <p>Nei bambini/adolescenti con RA/rinocongiuntivite a polline di erba oppure betulla, l'AIT (sublinguale/sottocute) potrebbe essere raccomandata per la prevenzione nel lungo termine (≥ 2anni) dell'esordio dei sintomi dell'asma e del ricorso a trattamenti [livello evidenza: I, grado della raccomandazione: B, raccomandazione: moderata-debole]</p>	<p>Si suggerisce l'AIT per via sottocutanea per il trattamento continuativo della RA <u>perenne</u>, con benefici a breve termine (livello evidenza: I, grado della raccomandazione C; raccomandazione moderata)</p> <p>Si raccomanda l'AIT per via sublinguale in compresse per il trattamento RA <u>perenne</u>, con benefici a breve termine (livello evidenza: I, grado della raccomandazione B; raccomandazione forte)</p> <p>Si raccomanda l'AIT per via sublinguale in formulazione acquosa per il trattamento RA <u>stagionale</u>, con benefici a breve termine (livello evidenza: I, grado della raccomandazione A; raccomandazione forte)</p>	<p>NR</p>	<p>NR</p>
---	--------------------------	--	--	-----------	-----------

Abbreviazioni: rinite/rinocongiuntivite allergica (RA), immunoterapia allergene-specifica (AIT), non reperito (NR)

Codice colore per la forza delle raccomandazioni: “forte” colore verde (“si raccomanda”), “moderata” colore arancione (“può essere raccomandata”), “debole” colore rosso (“si suggerisce”)

Codice colore per il grado/livello di evidenza della raccomandazione (A, B, C, D): colore blu

Nel caso specifico dei pazienti con sensibilizzazione alle muffe e al pelo di animale domestico (cane/gatto) si riporta la seguente breve trattazione:

A) AIT per il trattamento dell'asma o della rinite allergica in pazienti con sensibilizzazione alle muffe

Le evidenze della letteratura che sono state utilizzate nelle LG GINA 2021 per la valutazione della AIT in pazienti sensibilizzati alle muffe derivano da una revisione sistematica [Di Bona 2018] che ha incluso 9 studi randomizzati, controllati con il placebo o con la terapia convenzionale (complessivamente 168 bambini e 99 adulti). L'obiettivo primario della revisione sistematica era valutare la riduzione dei sintomi e il ricorso a ulteriori trattamenti in pazienti con: rinite/rinosinusite/congiuntivite allergica e/o asma, test di reazione cutanea e/o livelli elevati di IgE sieriche specifiche per *Alternaria alternata/tenuis* oppure *Cladosporium*. È stato utilizzato il metodo GRADE per la valutazione della qualità delle evidenze.

Gli studi inclusi nella revisione hanno confrontato l'AIT con il placebo oppure con la terapia farmacologica convenzionale e nella maggior parte dei casi (n=7 studi) hanno valutato pazienti con sensibilizzazione ad *Alternaria alternata* oppure *tenuis*; solo 2 studi sono stati condotti in pazienti con sensibilizzazione a *Cladosporium*. L'AIT è stata somministrata principalmente per via sottocutanea (n=6) e in parte minore per via sublinguale (n=2) oppure orale (n=1). L'età mediana dei pazienti era di 12 anni per gli studi condotti sui bambini mentre era di circa 23 anni negli studi condotti sulla popolazione adulta. Nella maggior parte degli studi inclusi nella revisione sistematica non è stato riportato il grado di severità della malattia al basale (asma o rinite) oppure la presenza di comorbidità (asma, rinite, altri disturbi). La durata del trattamento variava da 10 a 36 mesi. È stata osservata una considerevole eterogeneità tra gli studi per quanto riguarda i sistemi valutazione degli esiti (primari e secondari) e i relativi punteggi.

La qualità delle evidenze si basa su prove di qualità bassa per entrambi gli esiti (riduzione dei sintomi e ricorso a ulteriori trattamenti) ed è attribuibile principalmente a: una non coerenza tra i risultati, un'elevata eterogeneità tra i risultati, un'imprecisione nella stima dell'effetto e un campione di pazienti relativamente piccolo; la **raccomandazione** formulata dagli autori della revisione sistematica [Di Bona 2018] è dunque di forza "**debole**" [Appendice: **Allegato I**].

B) AIT per il trattamento dell'asma o della rinite allergica in pazienti con sensibilizzazione al pelo di animale domestico (cane, gatto).

Le evidenze disponibili non consentono di trarre delle conclusioni esaustive sull'efficacia del trattamento di immunoterapia allergene-specifica nel trattamento dell'asma o della rinite allergica in pazienti con sensibilizzazione al pelo di animale (cane, gatto) in quanto:

- sono disponibili pochi studi randomizzati controllati in doppio cieco e per questi il campione di pazienti analizzato è esiguo
- l'estrapolazione dei risultati risulta difficile poiché vengono utilizzati prodotti differenti (ovvero allergeni che differiscono per qualità e allergenicità indotta): ogni azienda produttrice utilizza dei criteri di standardizzazione in-house, il che rende non confrontabili tra loro estratti di aziende diverse.

2. Approfondimento sulle raccomandazioni delle Linee Guida esaminate

2.1 Linee Guida GINA “Global Initiative for Asthma” (2021)

Le raccomandazioni presenti nelle Linee Guida GINA vengono realizzate sulla base delle evidenze ottenute da revisioni sistematiche della letteratura che utilizzano il metodo GRADE; il processo di aggiornamento delle fonti della letteratura ha cadenza biennale.

I livelli di evidenza delle raccomandazioni prodotte nelle LG GINA, sono definiti secondo i criteri elaborati dal “*National Heart Lung and Blood Institutes*”; si riporta di seguito una tabella riassuntiva.

Definizione dei livelli di evidenza (<i>National Heart Lung and Blood Institutes</i>)		
livelli di evidenza	fonti	definizione
A	studi randomizzati controllati (RCTs), revisioni sistematiche, studi osservazionali. Ampio campione di dati	l’evidenza deriva da esiti inclusi in RTCs, revisioni sistematiche o studi osservazionali, di buona qualità, che forniscono dei risultati coerenti con la popolazione a cui è diretta la raccomandazione. La categoria A richiede un numero sostanzioso di studi e di partecipanti inclusi
B	RCTs e revisioni sistematiche. Limitato campione di dati	l’evidenza deriva da esiti inclusi in studi che arruolano un numero limitato di pazienti, analisi post-hoc o per sottogruppi, revisioni sistematiche di RCTs. In generale, si indica la categoria B quando sono presenti RCTs che arruolano piccoli numeri di partecipanti o che considerano una popolazione differente da quella a cui è rivolta la raccomandazione oppure quando i risultati ottenuti non sono coerenti
C	studi non randomizzati oppure studi osservazionali	l’evidenza deriva da studi non randomizzati oppure studi osservazionali
D	giudizio del panel (consensus)	questa categoria di evidenza si usa unicamente nei casi in cui, si ritenga necessario fornire un’indicazione a fronte di una letteratura a disposizione non adeguata a giustificare la scelta di una delle altre categorie di evidenza. Il consensus del panel si basa sull’esperienza clinica o comunque su conoscenze che non fanno riferimento ai criteri indicati nelle precedenti categorie.

L’immunoterapia allergene-specifica prevede due vie principali di somministrazione: sottocute (SCIT) e sublinguale (SLIT), per le quali vengono distinte raccomandazioni.

Immunoterapia sottocutanea (SCIT), indipendentemente dall’allergene

- i potenziali benefici della SCIT, rispetto alle opzioni farmacologiche principali e alle azioni di allontanamento, devono essere valutati considerando: il rischio di effetti collaterali, lo svantaggio di seguire una terapia prolungata (incluso un minimo di mezz’ora di attesa dopo ogni iniezione) e il costo della terapia (**Evidenza D**).

I dati aggregati di sicurezza (*pooled safety data*) e di sorveglianza *post marketing* relativi a pazienti con allergia agli acari in trattamento con SCIT, suggeriscono che l’incidenza di reazioni avverse correlate al trattamento è pari a circa lo 0,5%. Le reazioni locali nel sito di iniezione possono variare da una minima reazione pomfoide

ed eritematosa ad una risposta allergica ritardata, estesa e dolorosa. Gli effetti sistemici sono rari e includono: reazioni anafilattiche severe (a rischio di vita) e riacutizzazioni asmatiche gravi. I decessi dovuti a SCIT, per quanto rari, si sono verificati in soggetti asmatici indipendentemente dalla gravità dell'asma.

Immunoterapia sublinguale (SLIT) per l'allergia agli acari della polvere domestica

- Nei pazienti adulti con rinite allergica e sensibilizzati agli acari della polvere domestica, con sintomi di asma persistenti nonostante la terapia con ICS a dosi basse o moderate, considerare l'aggiunta della immunoterapia sublinguale (SLIT) allergene-specifica, a condizione che il FEV1 sia >70% del predetto (**Evidenza B**).
- I potenziali benefici della SLIT per il singolo paziente devono essere confrontati con il rischio di effetti collaterali, con il costo sia a carico del paziente che del Sistema Sanitario.

Gli effetti indesiderati della SLIT per allergeni inalanti sono limitati prevalentemente a sintomi orali e gastrointestinali.

BOX 1

Bullet points: limiti segnalati nelle LG GINA 2021

- ❖ la maggior parte degli studi è stata condotta in pazienti con asma lieve
- ❖ pochi studi hanno confrontato l'AIT con la terapia farmacologica
- ❖ gli allergeni per i quali esistono più studi in letteratura sono limitati agli acari della polvere domestica e al polline di erba
- ❖ non ci sono evidenze sufficienti sulla sicurezza e l'efficacia della AIT in pazienti sensibilizzati alle muffe [vedi capitolo 1 A]

2.2 Linee Guida ARIA “Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma” (2010)

Nella versione del 2010 sono state formulate le raccomandazioni per la prevenzione e il trattamento dell’asma in pazienti con rinite allergica, seguendo il metodo GRADE. Nello specifico dell’immunoterapia allergene-specifica vengono formulati differenti quesiti a seconda della popolazione di riferimento (adulti vs bambini), della comorbidità associata (rinite allergica con asma vs rinite allergica senza asma) e della via di somministrazione dell’immunoterapia specifica (sottocute vs sublinguale).

QUESITI CLINICI elaborati per AIT (sottocute o sublinguale) in pazienti adulti e bambini con rinite allergica senza asma concomitante:

- Dovrebbe l’AIT **sottocutanea** essere utilizzata per il trattamento della rinite allergica in pazienti **adulti** senza asma concomitante?
Raccomandazione: Si suggerisce l’AIT sottocutanea in pazienti adulti senza asma concomitante che siano affetti da rinite allergica **stagionale** causata da acari della polvere domestica (**raccomandazione debole**, evidenze di qualità moderata). Si suggerisce l’AIT sottocutanea in pazienti adulti senza asma concomitante che siano affetti da rinite allergica **persistente** causata da acari della polvere domestica (**raccomandazione debole**, evidenze di qualità bassa).
- Dovrebbe l’AIT **sottocutanea** essere utilizzata per il trattamento della rinite allergica in **bambini** senza asma concomitante?
Raccomandazione: Si suggerisce l’AIT sottocutanea in bambini senza asma concomitante (**raccomandazione debole**, evidenze di qualità bassa).
- Dovrebbe AIT **sublinguale** essere utilizzata per il trattamento della rinite allergica in pazienti **adulti** senza asma concomitante?
Raccomandazione: Si suggerisce l’AIT sublinguale in pazienti adulti senza asma concomitante che siano affetti da rinite allergica causata da polline (**raccomandazione debole**, evidenze di qualità moderata). Si suggerisce l’AIT sublinguale in pazienti adulti senza asma concomitante che siano affetti da rinite allergica causata da acari della polvere domestica (**raccomandazione debole**, evidenze di qualità bassa).
- Dovrebbe l’AIT **sublinguale** essere utilizzata per il trattamento della rinite allergica in **bambini** senza asma concomitante?
Raccomandazione: Si suggerisce l’AIT sublinguale in bambini senza asma concomitante che siano affetti da rinite allergica causata da polline (**raccomandazione debole**, evidenze di qualità moderata). Nei bambini che siano affetti da rinite allergica, senza asma concomitante, causata da acari della polvere domestica, si suggerisce che l’AIT sublinguale non dovrebbe essere somministrata almeno che non si tratti di sperimentazione clinica (**raccomandazione debole**, evidenze di qualità molto bassa).

QUESITI CLINICI elaborati per AIT (sottocute o sublinguale) in pazienti con rinite allergica e asma concomitante:

- Dovrebbe l’AIT **sottocutanea** essere utilizzata per il trattamento della rinite allergica in pazienti con asma concomitante?
Raccomandazione: Si suggerisce l’AIT sottocutanea in pazienti con rinite allergica e asma concomitante per il trattamento dell’asma (**raccomandazione debole**, evidenze di qualità moderata).
- Dovrebbe l’AIT **sublinguale** essere utilizzata per il trattamento della rinite allergica in pazienti con asma concomitante?
Raccomandazione: Si suggerisce l’AIT sublinguale in pazienti con rinite allergica e asma concomitante per il trattamento dell’asma (**raccomandazione debole**, evidenze di qualità bassa).

BOX 2

Bullet points: aggiornamento LG ARIA 2019

Sebbene non siano presenti dei quesiti clinici specifici, le LG concludono che:

- ❖ l'AIT è un trattamento efficace per l'allergia respiratoria, ma deve essere prescritta solo a pazienti ben selezionati e che non rispondono in maniera adeguata al trattamento farmacologico, quando sia stata fatta una diagnosi dettagliata e siano disponibili prodotti di documentata efficacia e sicurezza standardizzati.

2.3 Linee Guida EAACI “European Academy of Allergy and Clinical Immunology” (2017)

Le Linee Guida EAACI 2017 sull’immunoterapia allergene-specifica (AIT) sono state redatte con lo scopo di fornire una valutazione evidence-based sulla prevenzione: dello sviluppo di co-morbilità correlate al precedente esordio allergico, del primo esordio di malattia e dello sviluppo di una sensibilizzazione allergica. Non vengono quindi considerate in questa LG la prevenzione dei sintomi, l’esacerbazione delle condizioni allergiche preesistenti che vengono trattate in LG separate.

Questa LG è stata realizzata con l’approccio AGREE II (Appraisal of Guidelines for Research & Evaluation), un metodo strutturato per la produzione delle linee guida che garantisce un’adeguata rappresentazione dell’intera gamma di portatori di interesse, e ricerca esaustiva e valutazione critica della letteratura pertinente, un approccio sistematico alla formulazione e presentazione di raccomandazioni, e misure per garantire che il rischio di bias sia ridotto al minimo in ogni fase del processo.

La formulazione delle raccomandazioni evidence-based è stata condotta applicando il metodo GRADE. I livelli di evidenza e il grado della raccomandazione sono stati definiti secondo il modello proposto dal centro Oxford (Oxford Centre for Evidence-based Medicine). I cinque livelli di evidenza (I – V) e quattro gradi della raccomandazione (A – D) sono organizzati con un livello gerarchico decrescente e consentono di formulare delle raccomandazioni sulla base della forza (forte, moderata, debole); si riportano le definizioni specifiche.

Livelli di evidenza (Oxford Centre for Evidence-based Medicine)	
I	revisione sistematica, meta-analisi, RCT
II	studi non randomizzati, due gruppi (es. coorte, caso-controllo)
III	studio non randomizzato, un gruppo (es. prima/dopo; pre-test/post test)
IV	studi descrittivi che includono l’analisi degli esiti (es. case series)
V	case reports e opinione di esperti, consensus

Gradi della raccomandazione (Oxford Centre for Evidence-based Medicine)	
A	studi di livello I di evidenza, coerenti
B	studi di livello II o III di evidenza, coerenti oppure estrapolazioni da studi di livello I
C	studi di livello IV oppure estrapolazioni da studi di livello II/III
D	studi di livello V di evidenza oppure non coerenti o non conclusivi a nessun livello di evidenza

Le Linee Guida EAACI 2017 sono state realizzate a partire da una formale revisione sistematica della letteratura (data cutoff 31 ottobre 2015), a cura di un gruppo indipendente di metodologi, sul seguente quesito clinico: **qual è l’efficacia, la sicurezza e la costo-efficacia dell’immunoterapia allergene specifica per la prevenzione di malattie allergiche e sensibilizzazione, nella popolazione generale?**

Si riportano in modo sintetico le raccomandazioni formulate per la prevenzione delle malattie allergiche (rinite allergica o asma):

- nei bambini e negli adolescenti con rinite allergica (RA)/rinocongiuntivite a pollini di erba o betulla che non sono controllati in modo ottimale dalla terapia con antistaminici/corticosteroidi per via nasale, un trattamento di tre anni con AIT (sublinguale/sottocute) **può essere raccomandato** nella prevenzione a breve termine (<2 anni dalla fine AIT) dell’esordio dell’asma, del controllo dei sintomi propri della rinite allergica e dell’utilizzo di farmaci [livello evidenza I, grado della raccomandazione A, **raccomandazione moderata**]
- nei bambini e negli adolescenti con RA/rinocongiuntivite a pollini di erba o betulla, **non può essere formulata una raccomandazione a favore o contro il trattamento AIT** (sottocute/sublinguale) per

- la prevenzione a lungo termine (≥ 2 anni dalla fine AIT) dell'esordio dell'asma (diagnosi con sintomi e test di reversibilità) [livello evidenza I, grado della raccomandazione B, **raccomandazione debole**]
- nei bambini e negli adolescenti con RA/rinocongiuntivite a polline di erba oppure betulla, l'AIT (sublinguale/sottocute) **potrebbe essere raccomandata** per la prevenzione nel lungo termine (≥ 2 anni) dell'esordio dei sintomi dell'asma e del ricorso a trattamenti [livello evidenza I, grado della raccomandazione B, raccomandazione **moderata-debole**]
 - negli adolescenti e nei bambini con RA/rinocongiuntivite ad acari della polvere domestica oppure altri allergeni (diversi da polline betulla/erba), **non può essere formulata una raccomandazione a favore o contro il trattamento AIT** (sottocute/sublinguale) per la prevenzione dell'esordio dell'asma, nel breve termine (< 2 anni dalla fine AIT) o nel lungo termine (≥ 2 anni dalla fine AIT). [livello evidenza I, grado della raccomandazione B, **raccomandazione debole**]
 - negli adulti con RA/rinocongiuntivite a polline o acari della polvere domestica, **non può essere formulata una raccomandazione a favore o contro il trattamento AIT** (sottocute/sublinguale) per la prevenzione dell'esordio dell'asma nel breve termine (< 2 anni dalla fine AIT) o nel lungo termine (≥ 2 anni dalla fine AIT). [livello evidenza I, grado della raccomandazione B, **raccomandazione debole**]
 - nei bambini o negli adulti con RA/rinocongiuntivite e/o asma, l'AIT **non può essere raccomandata** per la prevenzione di nuove sensibilizzazioni [livello evidenza I, grado della raccomandazione B, **raccomandazione debole**].

BOX 3

Bullet points: AIT per la prevenzione e sensibilizzazione di malattie allergiche (asma, rinite) nella popolazione globale

- ❖ c'è un bisogno urgente di più studi clinici di alta qualità per definire il ruolo della AIT nella prevenzione delle malattie allergiche

Sono state inoltre formulate delle raccomandazioni per l'immunoterapia allergene specifica in pazienti con rinite allergica a partire dal seguente quesito clinico: **qual è l'efficacia, la sicurezza e la costo-efficacia dell'immunoterapia allergene specifica in pazienti con rinite allergica?** La revisione sistematica della letteratura con data di cut-off 31 ottobre 2015, è stata effettuata a cura di un gruppo indipendente di metodologi; per l'analisi dell'efficacia sono stati inclusi unicamente studi randomizzati controllati (RCT) in doppio cieco.

Le raccomandazioni sono state realizzate distinguendo l'AIT a seconda della popolazione di riferimento (adulti vs bambini/adolescenti), la via di somministrazione e del tipo di rinite allergica (stagionale vs perenne).

L'AIT per via **sottocutanea** si raccomanda (**raccomandazione forte**) negli adulti con rinite allergica **stagionale**:

- per il trattamento continuativo e con benefici a breve termine, nei pazienti con grado di malattia moderato/severo (livello evidenza I, grado della raccomandazione A)
- per il trattamento pre/co-stagionale, con benefici a breve termine (livello evidenza I, grado della raccomandazione A)
- per il trattamento continuativo dell'allergia all'erba, con benefici a breve e lungo termine (livello evidenza I, grado della raccomandazione A)

Le raccomandazioni sopra riportate, sono state invece formulate con una forza della **raccomandazione "moderata"** (ovvero "può essere raccomandata") nei bambini/adolescenti (livello evidenza I, grado della raccomandazione B).

L'AIT per via **sottocutanea** si raccomanda (**raccomandazione forte**) negli adulti con rinite allergica **perenne**:

- per il trattamento continuativo e con benefici a breve termine, dell'allergia all'acaro della polvere domestica (livello evidenza I, grado della raccomandazione B)

La stessa raccomandazione è stata formulata nei bambini/adolescenti con **forza "moderata"** (livello evidenza I, grado della raccomandazione C) in quanto si basa su evidenze estrapolate dalla popolazione adulta.

L'AIT per via **sublinguale** si raccomanda (**raccomandazione forte**) negli adulti con rinite allergica **stagionale**:

- per il trattamento continuativo e con benefici a breve termine (livello evidenza I, grado della raccomandazione A)
- per il trattamento pre/co-stagionale, con benefici a breve termine (livello evidenza I, grado della raccomandazione A)
- la AIT sublinguale in formulazione acquosa può essere raccomandata (forza della **raccomandazione moderata**) per benefici a breve termine (livello evidenza I, grado della raccomandazione B);
- per il trattamento, con AIT sublinguale in compresse, dell'allergia all'erba, con benefici a breve termine (livello evidenza I, grado della raccomandazione A)
- per il trattamento continuativo dell'allergia all'erba (AIT sublinguale in compresse o formulazione acquosa), con benefici a lungo termine (livello evidenza I, grado della raccomandazione A)

Le raccomandazioni sopra riportate sono state formulate con pari forza anche nei bambini/adolescenti (livello evidenza: I, grado della raccomandazione A) ad eccezione della raccomandazione relativa alla AIT sublinguale in formulazione acquosa per benefici a breve termine (livello evidenza I, grado della raccomandazione A, **raccomandazione forte**).

L'AIT per via **sublinguale in compresse** si raccomanda (**raccomandazione forte**) negli adulti e nei bambini/adolescenti con rinite allergica **perenne**:

- per il trattamento dell'allergia agli acari della polvere, con benefici a breve termine (livello evidenza I, grado della raccomandazione A).

Nei pazienti adulti con rinite allergica **perenne**, l'**AIT sublinguale in compresse può essere raccomandata** (forza della **raccomandazione moderata**) come terapia continuativa in pazienti con allergia all'acaro della polvere domestica per benefici a lungo termine (livello evidenza I, grado della raccomandazione B). La stessa raccomandazione non può essere formulata nei bambini/adolescenti per mancanza di evidenze a supporto.

Nei pazienti adulti con rinite allergica **perenne**, l'**AIT sublinguale in formulazione acquosa potrebbe non essere raccomandata**, per benefici a breve termine (livello evidenza I, grado della raccomandazione C, **raccomandazione debole**). **L'AIT sublinguale in formulazione acquosa non è raccomandata nei bambini/adolescenti** (livello evidenze I, grado della raccomandazione A, forza della raccomandazione NR).

BOX 4

Bullet points: efficacia e sicurezza dell'AIT in pazienti con rinite allergica

Ad integrazione di quanto descritto si riporta che:

- ❖ il paziente candidato alla AIT deve soddisfare i seguenti criteri: sintomi di RA (con/senza congiuntivite) da moderati a gravi, su esposizione ad allergeni clinicamente rilevanti, conferma della sensibilizzazione alle IgE degli allergeni clinicamente rilevanti, controllo inadeguato dei sintomi, nonostante la terapia farmacologica (con antistaminici e/o corticosteroidi topici), la prevenzione con l'evitamento degli allergeni e/o effetti collaterali inaccettabili della terapia
- ❖ il trattamento della rinocongiuntivite allergica con AIT deve essere continuato per minimo 3 anni affinché si raggiungano dei benefici a lungo termine (LG EAACI: livello di evidenza I, grado della raccomandazione A, forza della **raccomandazione: forte**, basata su studi, nella popolazione adulta, a basso rischio di *bias* e su due studi, condotti sulla popolazione pediatrica, uno ad alto rischio di *bias* e l'altro a basso rischio di *bias*)
- ❖ il trattamento della rinocongiuntivite allergica con AIT è raccomandato qualora si osservino i benefici entro il primo anno di terapia (LG EAACI: livello di evidenza I, grado della raccomandazione A, forza della **raccomandazione: forte**, basata su studi a basso rischio di bias
- ❖ le principali controindicazioni alla AIT sono: asma severa o non controllata, malattie sistemiche autoimmuni, neoplasia in atto. Il rapporto beneficio-rischio della terapia AIT deve essere valutato nel paziente in trattamento con beta-bloccanti, malattie cardiovascolari severe, altri disordini autoimmuni, malattie psichiatriche gravi, immunodeficienza e scarsa aderenza alla terapia.

2.4 Linee Guida SIGN/BTS “Scottish Intercollegiate Guidelines Network”/ “British Thoracic Society” (2019)

Le Linee Guida britanniche sulla gestione dell’asma sono state realizzate grazie alla collaborazione di “British Thoracic Society” (BTS) con “Scottish Intercollegiate Guidelines Network” (SIGN). Le raccomandazioni sono state strutturate sulla base di una serie di domande chiave e che definiscono: la popolazione target, l'intervento, il confronto/i utilizzato/i e i risultati utilizzati per misurare l'efficacia o il danno, secondo la metodologia SIGN (di cui si fornisce una breve descrizione).

Definizione dei livelli di evidenza (Scottish Intercollegiate Guidelines Network)	
livelli di evidenza	definizione
1++	meta-analisi, revisioni sistematiche di studi randomizzati controllati (RCT) di alta qualità oppure RTC con rischio molto basso di <i>bias</i>
1+	meta-analisi, revisioni sistematiche o RCT a basso rischio di <i>bias</i>
1-	meta-analisi, revisioni sistematiche o RCT ad alto rischio di <i>bias</i>
2++	revisioni sistematiche di studi caso-controllo oppure di coorte, di alta qualità
2+	studi caso-controllo o di coorte con un basso rischio di <i>bias</i> o confondimenti e una probabilità moderata che vi sia una relazione causale
2-	studi caso-controllo o di coorte con un alto rischio di <i>bias</i> o confondimenti e una probabilità elevata che non vi sia una relazione causale
3	<i>case report, case series</i>
4	opinione di esperti
grado della raccomandazione	definizione
A	almeno una meta-analisi, revisione sistematica o RCT con livello evidenza 1++ corrispondente alla popolazione target oppure le evidenze (<i>body of evidence</i>) derivano da studi 1+ corrispondenti alla popolazione target e che dimostrano risultati coerenti
B	le evidenze (<i>body of evidence</i>) includono studi con livello evidenza 2++ corrispondente alla popolazione target e che dimostrano risultati coerenti oppure evidenze estrapolate da studi 1++ oppure 1+
C	le evidenze (<i>body of evidence</i>) includono studi con livello evidenza 2+ corrispondente alla popolazione target e che dimostrano risultati coerenti oppure evidenze estrapolate da studi 2++
D	livelli di evidenza 3 o 4 oppure evidenze estrapolate da studi 2+

Nelle LG SIGN/BTS sono presenti due distinte raccomandazioni che considerano la via di somministrazione della terapia (sublinguale/sottocute). In entrambi i casi, sono presenti in letteratura pochi studi che hanno confrontato l’AIT con i corticosteroidi inalatori (ICS) oppure la terapia AIT in associazione a ICS, per questo motivo è difficile definire il posto in terapia della AIT nella gestione del paziente asmatico.

Dal 2014 il processo di aggiornamento e revisione delle LG SIGN/BTS con le nuove evidenze disponibili in letteratura, prevede un approccio basato su specifici quesiti.

Per quanto riguarda l’AIT somministrata tramite la **via sublinguale**, la ricerca sistematica delle evidenze presenti in letteratura si è basata sul seguente quesito clinico: “nei pazienti asmatici con mono/polisensibilizzazione, l’AIT sublinguale rispetto alla terapia farmacologica standard è efficace per ridurre gli attacchi di asma, migliorare il controllo della malattia, migliorare l’aderenza al trattamento o migliorare la funzionalità polmonare?”

La raccomandazione elaborata per l'AIT sublinguale, si basa su una RS che ha valutato l'efficacia e la sicurezza della AIT sublinguale rispetto al placebo oppure alla terapia farmacologica standard in 5.077 pazienti (adulti e bambini) [Normansell R 2015]. La maggior parte dei pazienti inclusi aveva sintomi d'asma intermittenti o lievi e non ha mostrato alcun chiaro beneficio dalla AIT sublinguale. Su 52 RCT inclusi, 42 riportavano nei risultati i punteggi dei sintomi dell'asma; tali dati però erano complessivamente inconcludenti. Un ulteriore limite era costituito dall'utilizzo di scale non validate per il punteggio dei sintomi e il ricorso a farmaci. Gli eventi avversi erano più comuni in coloro che ricevevano l'AIT sublinguale, anche se questi erano per lo più lievi o transitori. Gli eventi avversi gravi erano rari e non è stata osservata alcuna differenza tra i gruppi di trattamento nel tasso di eventi (1,3%); tutti gli eventi sono stati ritenuti non correlati al trattamento.

Le evidenze a supporto sono insufficienti per raccomandare l'AIT sublinguale in pazienti adulti e bambini a ragione dell'eterogeneità che si riscontra negli studi (riguardante: i dosaggi, gli allergeni, la durata del trattamento, la presenza dei sintomi d'asma), della mancanza di dati di efficacia sul lungo termine e dei dubbi sulla qualità degli studi condotti.

Raccomandazione: l'AIT sublinguale non è raccomandata per il trattamento dell'asma in adulti o bambini [grado della raccomandazione B, livello di evidenza 1++ in pazienti con età >5 anni].

Per quanto riguarda l'AIT sottocute, non è stato possibile reperire nella LG il quesito clinico sul quale si è basata la ricerca delle evidenze. La raccomandazione elaborata nella LG, fa riferimento in particolare alla più recente revisione sistematica (RS) che ha valutato gli effetti della AIT sottocute rispetto al placebo oppure alla terapia farmacologica, in 3.792 pazienti (di cui 3.459 con asma) [Abramson MJ 2010]. La RS ha incluso gli studi clinici randomizzati e controllati (RCT) con i seguenti allergeni: acaro della polvere domestica (n studi=42), polline dell'erba e degli alberi (n studi=27), pelo di gatto/cane (n studi=10), muffe (n studi=2), lattice (n studi=2), allergeni multipli (n studi=6). Nella RS, sebbene venga attribuito complessivamente un beneficio alla AIT sottocute in termini di riduzione dei sintomi dell'asma e del ricorso ad altri farmaci [Appendice: **Allegato II**], tuttavia l'effetto della AIT è difficile da quantificare per la presenza di differenti scale di valutazione dei sintomi e delle differenti tipologie di *outcome* riportati negli studi. Per quanto riguarda il profilo di sicurezza, l'11% dei pazienti riporta una reazione avversa sistemica definita come: anafilassi, asma, rinite, orticaria o una combinazione di questi.

Raccomandazione: l'AIT sottocute non è raccomandata per il trattamento dell'asma in adulti o bambini [grado della raccomandazione B, livello di evidenza 1++ in pazienti con età >5 anni].

Bibliografia

Abramson MJ, Puy RM, Weiner JM. Injection allergen immunotherapy for asthma. Cochrane Database Syst Rev. 2010;(8):CD001186.

Brozek JL, Bousquet J, Baena-Cagnani CE. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) guidelines: 2010 revision. J Allergy Clin Immunol. 2010; 126(3):466-76.

Di Bona D, Frisenda F, Albanesi M. Efficacy and safety of allergen immunotherapy in patients with allergy to molds: A systematic review. Clin Exp Allergy. 2018; 48(11):1391-1401.

Normansell R, Kew KM, Bridgman AL. Sublingual immunotherapy for asthma. Cochrane Database Syst Rev. 2015; 2015(8):CD011293.

Sitografia

Linee Guida GINA 2021. Disponibili online all'indirizzo: <https://ginasthma.org/gina-reports/>

Linee Guida EAACI 2017. Disponibili online all'indirizzo: https://uakis.org.rs/wp-content/uploads/2020/01/Allergen-Immunotherapy-Guidelines-Part-2_-Recommendations-2017.pdf

Linee Guida BTS/SIGN 2019. Disponibili online all'indirizzo: <https://www.sign.ac.uk/media/1773/sign158-updated.pdf>

Appendice

Allegato I

TABLE 3 AIT evidence summary

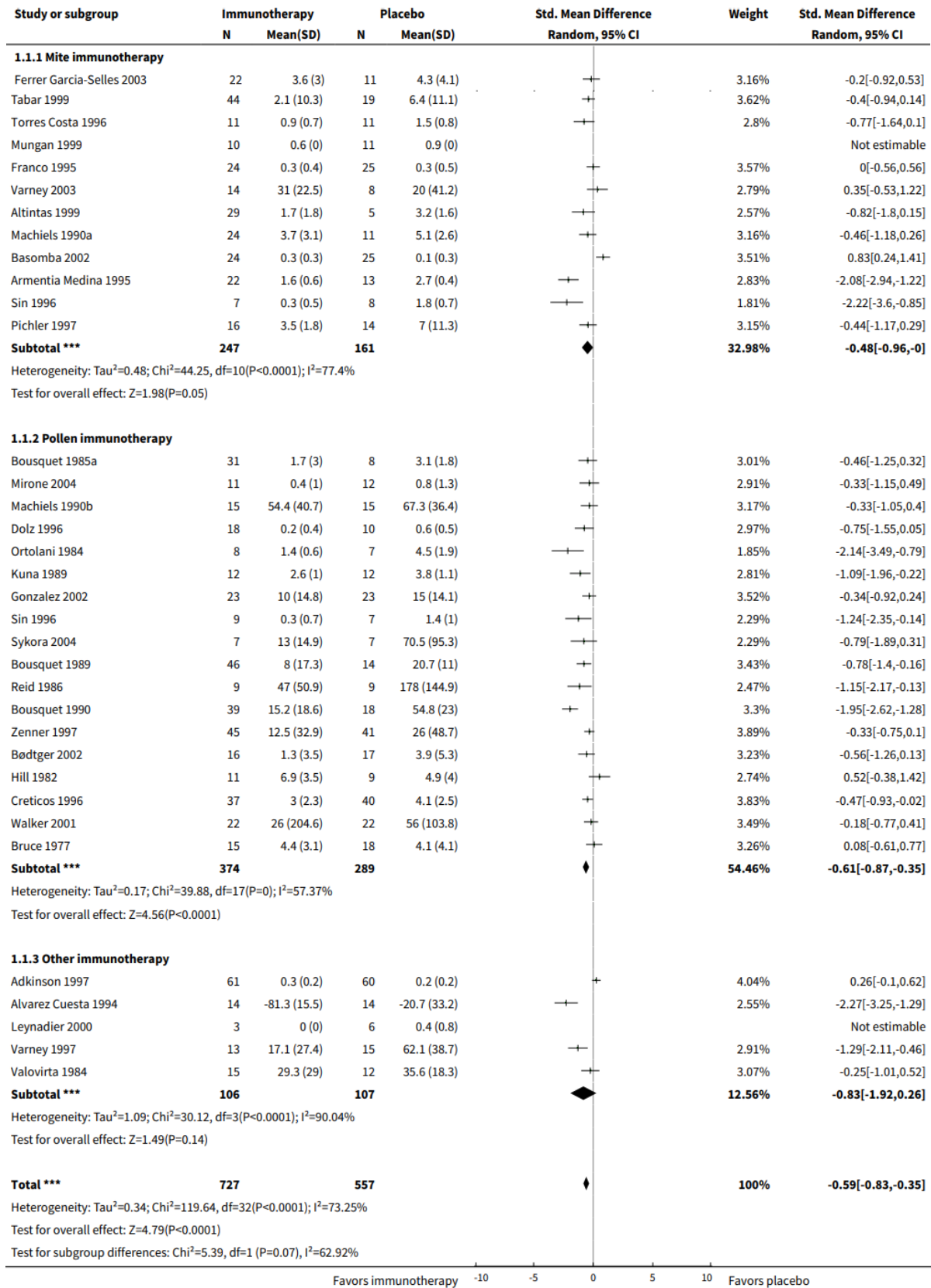
Outcome	Number of participants	Number of studies	Allergens	Summary of grading data	Findings	Strength of the evidence	Comment
Symptoms	268 - AIT, 151 - PT, 117	9	- <i>Cladosporium</i> ^{13, 4} - <i>Alternaria</i> ¹⁵⁻²¹	- Four studies had a high risk of bias. ^{14,16,19,21} Four studies had a moderate risk of bias. ^{13,15,17,18} One study had a low risk of bias. ²⁰ The sample size was small in all the studies, leading to imprecision in the estimates of the treatment effect and to inconsistency of results.	Four studies were in favour of AIT ^{15,18-20a} , 2 of which showing a large magnitude of effect. ^{15,18} Five studies reported no statistically significant differences. ^{13,14,16,17,21}	Low	The quality of evidence was downgraded by 2 levels due to high level of inconsistency: 4 studies in favour of AIT; 5 negative or null. Meta-analysis including 3 out of the 9 studies showed a considerable (i.e. $I^2 > 75%$) level of heterogeneity ($I^2 = 84%$) between the study results (Figure S1). The quality of evidence can also be downgraded by 2 levels due to imprecision, since CIs around estimates of effect are wide, including both appreciable benefit and appreciable harm (Figure S1). Moreover, the studies include relatively few patients.
Medication use	268 - AIT, 151 - PT, 117	9	- <i>Cladosporium</i> ^{13,14} - <i>Alternaria</i> ¹⁵⁻²¹	- Four studies had a high risk of bias. ^{14,16,19,21} Four studies had a moderate risk of bias. ^{13,15,17,18} One study had a low risk of bias. ²⁰ The sample size was small in all the studies, leading to imprecision in the estimates of the treatment effect and to inconsistency of results.	Four studies were in favour of AIT ^{15,18-20} 2 of which showing a large magnitude of effect. ^{15,18} Five studies reported no statistically significant differences. ^{13,14,16,17,21}	Low	The quality of evidence was downgraded by 2 levels due to high level of inconsistency: 4 studies in favour of AIT; 5 negative or null. Meta-analysis including 6 out of the 10 studies showed a considerable (i.e. $I^2 > 75%$) level of heterogeneity ($I^2 > 94%$) between the study results (Figure S2). The quality of evidence can also be downgraded by 2 levels due to imprecision, since CIs around estimates of effect are wide (Figure S2). Moreover, the studies include relatively few patients.

*The Pozzan study was in favour of AIT, but used VAS as the measure of efficacy, instead of SS. AIT, allergen specific immunotherapy; PT, pharmacotherapy; RCT, randomized controlled trial.

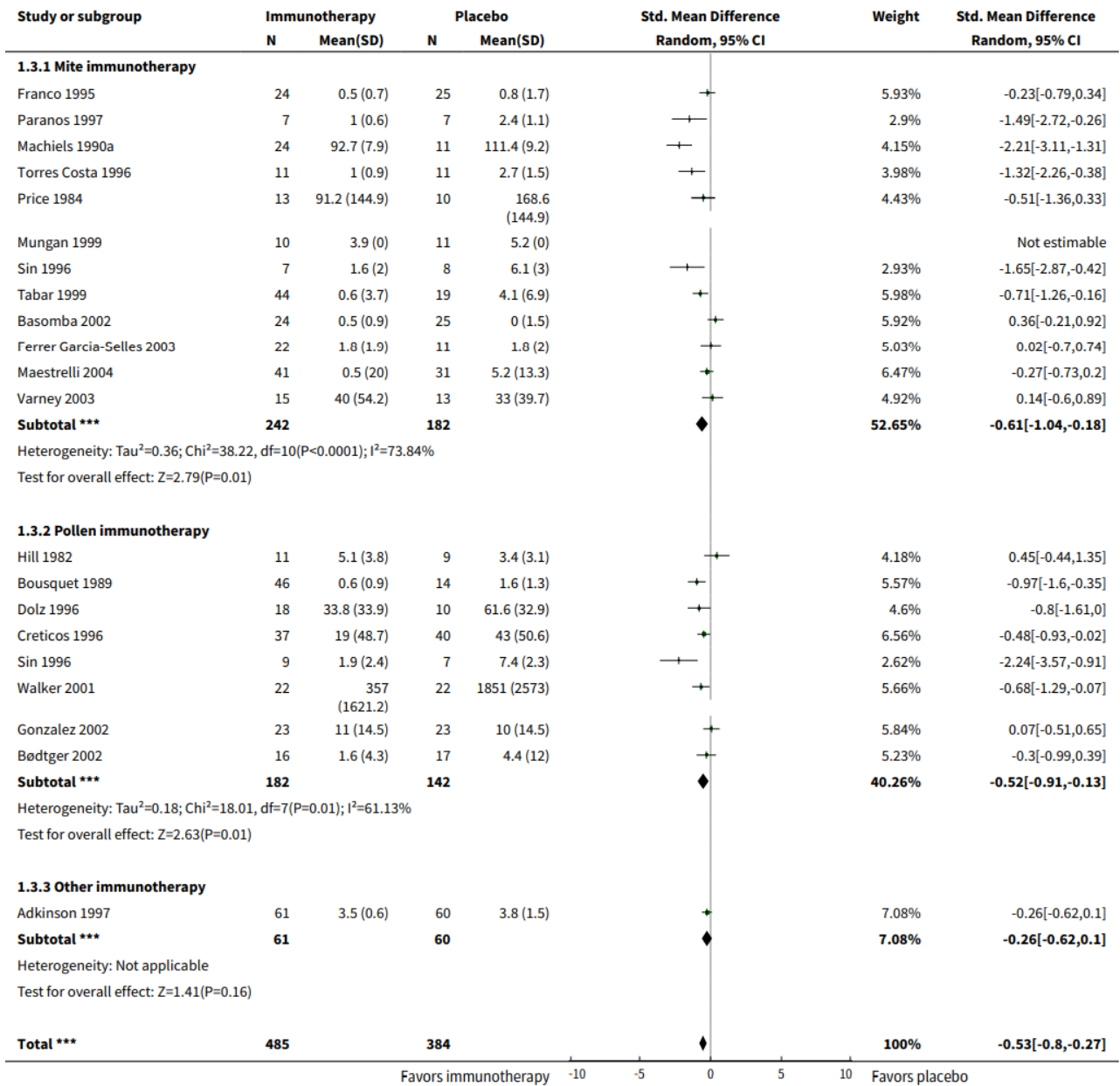
[Fonte: Di Bona et al., 2018]

Allegato II

Analysis 1.1. Comparison 1 Allergen immunotherapy versus placebo, Outcome 1 Asthma symptom scores.



Analysis 1.3. Comparison 1 Allergen immunotherapy versus placebo, Outcome 3 Asthma medication scores.



[Fonte: Abramson MJ et al, 2010]