

Efficacia dell'immunoterapia orale nell'asma bronchiale da *Dermatophagoides pteronyssinus*

Maria Luisa Pacor¹, Domenico Biasi², Antonio Carletto², Claudio Lunardi¹

Riassunto. Abbiamo valutato l'efficacia della immunoterapia orale in 14 pazienti affetti da asma bronchiale sostenuto da allergia al *Dermatophagoides pteronyssinus*. L'estratto allergenico veniva somministrato a dosi crescenti fino al raggiungimento della dose massima che veniva mantenuta per il periodo di studio di due anni.

L'immunoterapia specifica ad assorbimento orale è risultata efficace nel ridurre il numero e la gravità degli episodi asmatici ($p < 0,001$) e nel migliorare il picco di flusso espiratorio ($p < 0,001$). Il trattamento è stato ben tollerato e tutti i pazienti hanno portato a termine lo studio. I risultati di questo studio dimostrano l'efficacia e la sicurezza della immunoterapia orale nell'asma bronchiale da allergia al *Dermatophagoides pteronyssinus*. Tale trattamento può essere una valida alternativa alla tradizionale immunoterapia sottocutanea.

Parole chiave. Asma bronchiale allergico, *Dermatophagoides pteronyssinus*, immunoterapia orale.

Summary. Efficacy of oral hyposensitization in bronchial asthma due to allergy to *Dermatophagoides pteronyssinus*.

We have evaluated the efficacy of oral hyposensitization in 14 patients suffering from bronchial asthma due to allergy to *Dermatophagoides pteronyssinus*. The allergen extract was taken in increasing doses and the maximum dose was maintained for the duration of the study (two years). Oral treatment was effective in reducing the number and severity of asthma attacks ($p < 0.001$) and in improving the expiratory peak flow ($p < 0.001$). No side effects were observed and all the patients concluded the study. Our results show the efficacy and safety of oral hyposensitization in the treatment of bronchial asthma due to allergy to *Dermatophagoides pteronyssinus*. Oral therapy avoids the side effects of desensitizing injections which can be serious.

Key words. Allergy, bronchial asthma, *Dermatophagoides pteronyssinus*, immunotherapy.

Introduzione

La potenziale pericolosità dell'immunoterapia specifica per via sottocutanea ha spinto a ricerche nuove e più sicure modalità di somministrazione dell'allergene. Nel tentativo di eliminare gli effetti collaterali, talvolta gravi come quello dello shock anafilattico, e di favorire una maggior utilizzazione clinica della terapia iposensibilizzante si è proposta la via di somministrazione orale. L'uso della iposensibilizzazione orale per il trattamento delle malattie allergiche è iniziato qualche decennio fa¹. Lo scopo è quello di ottenere una tolleranza periferica attraverso l'induzione di una tolleranza

orale. L'antigene somministrato per via orale induce tolleranza attraverso il meccanismo di soppressione attiva o di anergia clonale dei T linfociti; basse dosi di antigene somministrate per via orale favoriscono una soppressione attiva, mentre dosi elevate favoriscono una anergia clonale².

Un'altra possibile modalità d'azione è attraverso la desensibilizzazione dei basofili³.

In letteratura sono già stati segnalati positivi effetti dell'ITS orale per graminacee^{4,5}, per betulla⁷⁻¹⁰ e per *Dermatophagoides pteronyssinus*^{11,12}.

Nello studio condotto in aperto da Canonica et al.⁵ sulla pollinosi da graminacee e in quello condotto da Giovane et al.¹² vengono segnalate an-

¹ Istituto di Clinica Medica, Università, Verona.

² Istituto di Patologia Medica, Università Verona.

Pervenuto il 20 febbraio 1995.

che variazioni dei parametri immunologici con riduzione delle IgE specifiche e rialzo dei livelli delle IgG1 e delle IgG4.

Alla luce di queste osservazioni abbiamo valutato l'efficacia clinica dell'ITS orale per *Dermatophagoides pteronyssinus* in pazienti adulti affetti da asma bronchiale sostenuta da allergia al *Dermatophagoides pteronyssinus*.

Pazienti e metodi

Sono stati inseriti in questo studio 14 pazienti (8 maschi e 6 femmine) di età media 32,3 anni, affetti da asma bronchiale lieve o moderato sostenuto da allergia al *Dermatophagoides pteronyssinus*.

La diagnosi veniva posta sulla base dell'anamnesi, dello Skin Prick test (Bayropharm, Milano) e del Rast (Pharmacia, Upsala). L'immunoterapia ad assorbimento orale (Lais *Dermatophagoides*, Lofarma, Milano) veniva somministrata a digiuno a dosi progressivamente crescenti seguendo le istruzioni della ditta fornitrice.

Brevemente: le compresse da 150 mg contenevano una miscela di *Dermatophagoides farinae* e *Dermatophagoides pteronyssinus* ai seguenti dosaggi crescenti: 25-100-300-1000 UA.

È stata utilizzata anche per questa immunoterapia la tecnica dell'incorporazione in lattosio già sperimentata per le immunoterapie locali.

Iniziando dal dosaggio più basso di 25 UA, le compresse venivano assunte 3 volte alla settimana fino al raggiungimento della dose massima di 1000 UA. Una volta raggiunta questa dose si procedeva alla terapia di mantenimento somministrando una compressa alla settimana.

Il trattamento è durato 2 anni.

Ai pazienti veniva affidata una scheda diario sulla quale dovevano essere riportati quotidianamente il numero degli attacchi acuti di asma, l'uso dei broncodilatatori aggiuntivi, l'eventuale comparsa di effetti collaterali e la variazione del picco di flusso respiratorio (PEFR) in l/min misurata mediante il pocket peak flow meter DHS (Bayropharm, Milano), sia di giorno sia durante eventuali risvegli notturni causati da attacchi di asma.

Veniva inoltre segnalata con un punteggio arbitrario da 0 a 3 la gravità degli attacchi acuti d'asma diurni e notturni e della tosse (0=assente; 1=lieve, 2=moderato; 3=grave).

Durante lo studio era stata proibita l'assunzione di farmaci corticosteroidi sia per via inalatoria che per via orale e di teofillinici. Era consentito l'uso di beta 2 adrenergici al bisogno.

Analisi statistica

L'analisi statistica delle variazioni dei sintomi prima e dopo terapia è stata effettuata con il t di Student per dati appaiati.

Risultati

Tutti i pazienti hanno portato a termine il trial.

L'immunoterapia specifica ad assorbimento orale è risultata efficace nel ridurre in modo statisticamente significativo il numero e la gravità degli episodi di asma

sia diurni che notturni; infatti per gli episodi diurni si è passati da un valore medio di $2,8 \pm 1,4$ ad un valore medio di $0,7 \pm 0,1$ ($p < 0,001$) e per gli attacchi notturni da un valore medio di $2,7 \pm 1,6$ ad un valore medio di $0,6 \pm 0,2$ ($p < 0,001$).

Si è osservato anche un miglioramento della tosse che è passata da un valore medio di $2,8 \pm 1,4$ ad un valore medio di $0,6 \pm 0,2$ ($p < 0,001$).

La rilevazione del picco di flusso espiratorio (PEF) ha evidenziato un aumento significativo; infatti si è passati da un valore medio diurno di $265 \pm 7,1$ l/min a $378 \pm 3,4$ l/min ($p < 0,001$) e da un valore medio notturno di $275 \pm 6,5$ l/min a $345 \pm 6,4$ l/min ($p < 0,001$) (tabella 1).

Tabella 1. -Variazione dei sintomi e dei parametri considerati prima (1) e dopo (2) trattamento; i valori sono riportati come media \pm deviazione standard; p=significatività statistica.

	1	2	p
Gravità asma	diurna $2,8 \pm 1,4$	$0,7 \pm 0,1$	$< 0,001$
	notturna $2,7 \pm 1,6$	$0,6 \pm 0,2$	$< 0,001$
Tosse	$2,8 \pm 1,4$	$0,6 \pm 0,2$	$< 0,001$
Uso broncodilatatori	$2,6 \pm 1,6$	$0,4 \pm 0,2$	$< 0,001$
PEF (l/min)	diurno $265 \pm 7,1$	$378 \pm 3,4$	$< 0,001$
	notturno $275 \pm 6,5$	$345 \pm 6,4$	$< 0,001$

Anche l'uso dei broncodilatatori addizionali si è ridotto: infatti il loro consumo giornaliero è passato da un numero medio di puffi di $2,6 \pm 1,4$ ad un numero medio di $0,4 \pm 0,2$. Il trattamento è stato ben tollerato; nessun paziente ha riportato la comparsa di effetti collaterali.

Discussione

La valutazione dell'efficacia dell'immunoterapia per via orale è stata oggetto di numerosi studi che spesso hanno portato a risultati contraddittori¹¹⁻¹³.

Nei nostri pazienti affetti da asma bronchiale allergico al *Dermatophagoides pteronyssinus*, la via di somministrazione orale dell'allergene si è dimostrata efficace, in accordo con altri studi condotti con lo stesso tipo di allergene¹¹⁻¹⁴.

I risultati contrastanti riportati da diversi gruppi potrebbero essere ricondotti a numerosi fattori quali: il dosaggio dell'allergene usato, il periodo di osservazione, lo scarso contatto fra paziente e allergologo, il tipo di allergene usato e la sede di assorbimento dell'allergene (mucosa orale o intestinale).

Infatti, in numerosi studi che riportano risultati negativi^{16,17,18} è stato usato estratto di graminacee in capsule enterosolubili. È verosimile che tale

allergene venga degradato a livello intestinale, riducendo o annullando la penetrazione attraverso la parete intestinale; in questo modo non verrebbe evocata alcuna risposta immune.

Altri allergeni come la betulla o il *Dermatophagoides pteronyssinus* sembrano essere più stabili a livello intestinale^{10,14} oppure sono stati somministrati per assorbimento attraverso la mucosa orale¹¹.

Nel nostro studio si è usata quest'ultima via di assorbimento; inoltre il periodo di osservazione è stato sufficientemente lungo (2 anni).

I risultati ottenuti confermano l'efficacia nel ridurre in modo consistente la sintomatologia dell'asma lieve o moderata; in quasi tutti i pazienti non è stato necessario aggiungere il beta 2 adrenergico, se non in modo sporadico e solo nelle prime settimane di trattamento. Inoltre si è avuto un incremento statisticamente significativo del picco di flusso espiratorio.

Il meccanismo d'azione di questa immunoterapia non è noto, tuttavia sembra correlato con l'induzione di T suppressor circolanti o di anergia clonale o con la densensibilizzazione dei basofili piuttosto che con meccanismi umorali¹⁶.

Nel nostro studio non si sono verificati effetti collaterali, nonostante le dosi utilizzate per via orale siano molto superiori a quelle normalmente usate nell'immunoterapia per via sottocutanea.

Possiamo concludere che la valutazione da noi compiuta nel corso di un biennio conferma l'efficacia clinica e la sicurezza dell'immunoterapia per via orale.

Bibliografia

1. Curtis H. The immunizing cure of hay fever. *Med News* 1900; 77: 16-8.
2. Weiner H, Friedman L, Miller A, et al. Oral tolerance: immunologic mechanism and treatment of animal and human organ specific autoimmune disease by oral administration of autoantigens. *In: Annu Rev Immunol* 1994; 12: 809-37.
3. Mendoza GR, Minagawa K. Subthreshold and suboptimal desensitization of human basophils. *Int Arch Allergy Appl Immunol* 1982; 68: 101-7.
4. Van Niekerk CH, De Wet JI. Efficacy of grass-maize pollen oral immunotherapy in patients with seasonal

hay fever: a double blind study. *Clin Allergy* 1987; 17: 507-13.

5. Canonica GW, Caria M, Scordamaglia A, Melioli G, Giovane AL, Bardare M. Analisi delle modificazioni immunologiche indotte da immunoterapia orale e sottocutanea in bambini allergici a graminacee. *Folia Allergol Immunol Clin* 1990; 37: 291-9.
6. Bordignon V, Di Bernardino L. Efficacia di una nuova immunoterapia per graminacee ad assorbimento orale. Studio parallelo eseguito per tre anni. *Giorn It Allergol Immunol Clin* 1994; 4: 153-9.
7. Moller C, Dreborg S, Lanner A, Bjorksten B. Oral immunotherapy of children with rhinoconjunctivitis due to birch pollen allergy. *Allergy* 1986; 41: 271-9.
8. Bjorksten B, Moller C, Broberger U, et al. Clinical and immunological effects of oral immunotherapy with a standardized birch pollen extract. *Allergy* 1986; 41: 290-5.
9. Moller C, Magnusson KE, Sundqvist T, Stenling R, Bjorksten B. Intestinal permeability as assessed with polyethyleneglycols in birch pollen allergic children undergoing oral immunotherapy. *Allergy* 1986; 41: 280-5.
10. Taudorf E, Laursen LC, Lanner A, et al. Oral immunotherapy in birch pollen hay fever. *J Allergy Clin Immunol* 1987; 80(2): 153-61.
11. Scadding KG, Brostoff J. Low dose sublingual therapy in patients with allergic rhinitis due to house dust mite. *Clin Allergy* 1986; 16: 483-91.
12. Piazza I, Bizzarro N. Humoral response to subcutaneous, oral, and nasal immunotherapy for allergic rhinitis due to *Dermatophagoides pteronyssinus*. *Ann Allergy* 1993; 71: 461-9.
13. Galli E, Chini L, Nardi S, et al. Use of a specific oral hyposensitization therapy to *Dermatophagoides pteronyssinus* in children with atopic dermatitis. *Allergol Immunopathol* 1994; 22(1): 18-22.
14. Giovane AL, Bardare M, Passalacqua G, et al. A three-year double-blind placebo controlled study with specific oral immunotherapy to *Dermatophagoides*: evidence of safety and efficacy in paediatric patients. *Clin Exp Allergy* 1994; 24: 53-9.
15. Cooper PJ, Darbyshire J, Nunn AJ, Warner JO. A controlled trial of oral hyposensitization in pollen asthma and rhinitis in children. *Clin Allergy* 1984; 14: 541-50.
16. Taudorf E, Laursen LC, Djurup R, et al. Oral administration of grass pollen to hay fever patients. *Allergy* 1985; 40: 321-35.
17. Mosbech H, Dreborg S, Madsen F, et al. High dose grass pollen tablets used for hyposensitization in hay fever patients. *Allergy* 1987; 42: 451-5.
18. Reben W, Puttonen E, Maasch HJ, Stix E, Wahn U. Clinical and immunological response to oral and subcutaneous immunotherapy with grass pollen extracts. *Eur J Pediatr* 1982; 138: 341-4.

Estratti da:

Prof. Maria Luisa Pacor
Clinica Medica
Policlinico Borgo Roma
Via delle Menegone
37134 Verona