

MeB – Pagine Elettroniche

Volume XII

Marzo 2009

numero 3

OCCHIO ALL'EVIDENZA

Nei bambini con rinocongiuntivite allergica alle graminacee l'immunoterapia sublinguale con Grazax è efficace nel ridurre l'entità dei sintomi ed il consumo dei farmaci di sollievo durante la stagione pollinica

Daniele Radzik

Pediatra di famiglia, Asolo (Treviso)

Indirizzo per corrispondenza: dradzik@tiscali.it

Safety and efficacy in children of an SQ - standardized grass allergen tablet for sublingual immunotherapy. Bufe A, Eberle P, Franke-Beckmann E, Funck J, Kimmig M, Klimek L, Knecht R, Stephan V, Tholstrup B, Weissnar C, Kaiser F. J *Allergy Clin Immunol* 2009;123:167-73.

DOMANDA

Nei bambini di età fra 5 e 16 anni affetti da rinocongiuntivite allergica alle graminacee la somministrazione giornaliera di una compressa orosolubile di *Grazax*, iniziata da 2 a 6 mesi prima della stagione pollinica di queste piante e proseguita per tutto il periodo della loro fioritura, è efficace nel ridurre lo score dei sintomi nasali, oculari e bronchiali ed il consumo dei farmaci utilizzati?

METODI

Disegno: Studio Randomizzato Controllato (SRC) a due gruppi paralleli (intervento attivo vs placebo), stratificato per centro di appartenenza.

Occultamento della lista di randomizzazione: un programma di assegnazione dei trattamenti basato sul web consentiva di mantenere celata la lista.

Cecità: doppio cieco (gli investigatori e pazienti).

Periodo di follow-up: lo studio è durato 12 mesi.

Sede: 26 centri in Germania.

Partecipanti: 253 bambini di età tra 5 e 16 anni [età media 10 anni, 66% maschi, affetti in media da 3 anni e ½ da allergia alle graminacee, per lo più di grado moderato-grave (93%), nel 42% con asma concomitante (per il 92% di grado lieve moderato), per il 18% monosensibili alle graminacee e per l'82% polisensibili)], che avevano una storia clinica da almeno un anno di rinocongiuntivite allergica alle graminacee,

trattata in maniera sintomatica nella precedente stagione pollinica, con *Skin Prick Test* (SPT) positivo per *Phleum pratense* (Soluprick SQ; ALK), con diametro del pomfo > 3 mm e con IgE specifiche (determinate con la metodologia ADVIA Centaur Immunoassay) verso *P. pratense* ≥ classe 2. Venivano esclusi coloro che avevano una storia clinica di sinusite cronica o di rinite e/o asma stagionale o perenne verso un altro allergene i cui sintomi si potevano sovrapporre a quelli delle graminacee; coloro che presentavano una storia clinica di asma grave (step 4 di GINA 2002 e FEV1 < 80% del valore predetto dopo trattamento con steroidi inalatori e salbutamolo); coloro che avevano ricevuto immunoterapia specifica nei 5 anni precedenti; le donne in gravidanza.

INTERVENTO

I bambini sono stati randomizzati a ricevere:

- I gruppo (126 pazienti): trattamento attivo consistente in 1 cpr orosolubile di liofilizzato di un estratto allergenico standardizzato (75.000 SQ-T) del polline della graminacea *Phleum pratense* (Grazax, ALK Danimarca).
- Il gruppo (127 pazienti): placebo in cpr simile per apparenza, odore e sapore.

Il trattamento veniva iniziato da 8 a 23 settimane (in media 17) prima della stagione pollinica delle graminacee 2007 e continuato giornalmente per tutto il periodo della loro fioritura (definita dai limiti di 3 giorni consecutivi con conta di ≥ 10 granuli di polline/m3). ≥ 30 granuli di polline/m3 veniva definita come stagione ad alto livello pollinico. I due gruppi, dopo l'assegnazione del trattamento sono risultati simili per le principali caratteristiche di partenza (età, stato di sensibilizzazione, durata in anni e gravità dell'allergia ai pollini), eccetto che per la presenza di un numero doppio di partecipanti maschi rispetto alle femmine.

EVENTI CONSIDERATI

Gli eventi primari erano rappresentati dalla differenza fra i 2 gruppi degli score dei sintomi di rinocongiuntivite e di asma registrati nei diari elettronici dei pazienti, durante la stagione pollinica 2007 delle graminacee. Il primo punteggio assegnava un valore su di una scala da 0 = nessun sintomo, 1 = sintomi lievi, 2 = sintomi moderati a 3 = sintomi gravi a ciascuno di 4 parametri nasali (rinorrea, ostruzione nasale, starnuti, prurito) e di 2 oculari (sensazione di corpo estraneo o arrossamenti/prurito e lacrimazione). Il secondo utilizzava la stessa scala per altri 4 parametri asmatici (tosse, dispnea, wheezing e broncospasmo indotto dall'esercizio fisico). Lo score dei sintomi risultava dalla somma degli score individuali giornalieri ottenuti per ciascun item durante la stagione pollinica delle graminacee 2007 diviso per il numero delle registrazioni di quelli stessi nei diari.

Gli eventi secondari erano costituiti da: le differenze fra i due gruppi negli score del consumo dei farmaci utilizzati per il sollievo dei sintomi durante la medesima stagione pollinica (comprese di loratadina, gocce oculari di levocabastina, budesonide spray nasale, salbutamolo e fluticasone spray orale, compresse di prednisolone) somministrati con modalità progressiva, secondo uno schema consegnato all'inizio, in base alla gravità e alla persistenza dei disturbi; la differenza nella percentuale di pazienti, fra gruppo attivo e placebo, che presentavano $\geq 50\%$ di giorni con controllo "buono" della loro rinocongiuntivite (definiti come giorni in cui non era necessario somministrare medicinali per il sollievo dei sintomi e con uno score della rinocongiuntivite ≤ 2); la differenza nella percentuale di giorni con sintomi di asma durante l'intera stagione pollinica. Coloro che presentavano $\geq 50\%$ di giorni con controllo "buono" della loro rinocongiuntivite, durante l'intera stagione pollinica, venivano definiti come avere un "eccellente" controllo della loro rinocongiuntivite.

FOLLOW-UP DEI PAZIENTI

L'8% dei pazienti (n=19) non ha completato lo studio (12 nel gruppo attivo e 7 in quello placebo), 4 nel gruppo attivo e 2 in quello placebo per la comparsa di reazioni avverse. Gli autori dichiarano di aver eseguito le loro analisi secondo il principio "Intention To Treat" (ITT) che prevede il computo dei dati di tutti i pazienti secondo il gruppo per il quale sono stati randomizzati, indipendentemente dall'aver o meno completato lo studio o assunto i farmaci (5 bambini sono ri-

sultati non complianti). In realtà nel computo finale dei dati, relativamente all'evento primario, non sono stati considerati 6 soggetti nel gruppo attivo e 10 in quello di controllo.

PRINCIPALI RISULTATI

Il gruppo che ha assunto *Grazax* ha presentato alla fine della stagione pollinica delle graminacee [durata in media 81 giorni (range 42-126), con alta concentrazione durata 32 giorni], uno score mediano dei sintomi di rinocongiuntivite del 24% inferiore rispetto al gruppo placebo, del 28% nel periodo di alta stagione pollinica (Tabella 1); questa differenza è risultata statisticamente significativa per i sintomi nasali (-23%), ma non per quelli oculari. Inoltre nel gruppo attivo, rispetto al gruppo placebo, sono stati documentati uno score del consumo dei medicinali per la rinocongiuntivite del 34% inferiore (del 65% durante il periodo di alta concentrazione), relativamente all'intera stagione pollinica (Tabella 2), dovuto alla diminuzione del consumo di tutti i farmaci di "sollievo" (Tabella 3), tranne che il cortisone per os (utilizzato molto poco in entrambi i gruppi) e una significativa maggior percentuale di pazienti con un eccellente controllo della propria malattia (Tabella 3). Alla fine della stagione pollinica il gruppo *Grazax*, rispetto a quello di controllo, ha presentato uno score mediano dei sintomi di asma del 64% inferiore rispetto a quello di controllo e una percentuale assoluta del 6% in meno di giorni con asma (anche se non c'è stata una differenza significativa nella percentuale assoluta di coloro che hanno presentato asma.

Evento	Grazax (n=117)	PLACEBO (n=121)	p
Score dei sintomi di rinocongiuntivite*	2.13	2.80	0.02
Score dei sintomi nasali*	1.60	2.08	0.046
Score dei sintomi oculari*	0.38	0.54	NS

Evento	Grazax	PLACEBO	p
Score dei medicinali *	0.78	1.19	0.016

Evento % pazienti				
RINITE	Grazax	PLACEBO	RRR (IC95%)	NNT (IC 95%)
Uso di medicinali	73%	88%	17% (da 6 a 27)	7 (da 4 a 20)
Uso della loratadina per os	60%	77%	22% (da 7 a 35)	6 (da 4 a 18)
Uso della budesonide spray	45%	62%	27% (da 7 a 43)	6 (da 4 a 22)
Uso della levocabastina in gocce	47%	55%	14% (da -10 a 33)	NS
			IRB	NNB
Eccellente controllo **	56%	40%	42% (da 8 a 86)	6 (da 4 a 21)
ASMA			RRR	
Pazienti con sintomi di asma durante la stagione pollinica	67%	74%	10% (da -6 a 24)	NS

Legenda: RRR = Riduzione Relativa del Rischio (con Intervalli di Confidenza al 95%), IRB = Incremento Relativo del Beneficio, NNT = Number Needed To Treat, NNB = Number Needed to Benefit, calcolati dai dati dell'articolo utilizzando il programma Confidence Interval Analysis 2.1.2.

* mediana

** percentuale di pazienti con $> 50\%$ di giorni buoni di rinocongiuntivite (giorni in cui non era necessario somministrare medicinali per il sollievo dei sintomi e con uno score della

rinocongiuntivite ≤ 2) durante l'intera stagione pollinica.

REAZIONI AVVERSE

4 diversi tipi di eventi avversi sono comparsi con maggior incidenza nel gruppo che assumeva l'immunoterapia sublinguale (Tabella 4): si trattava per lo più di reazioni locali di breve durata e di intensità da lieve a moderata. Durante il corso dello studio sono stati eseguiti 15 trattamenti per reazioni più gravi (gastroenterite, dolore addominale, otite, ce-

falea, riacutizzazione d'asma) in 11 soggetti (7 nel gruppo attivo e 4 in quello di controllo). Di questi solo 3 sono stati messi in relazione con *Grazax*, tutti avvenuti nello stesso paziente: si trattava di un bambino di 11 anni con rinocongiuntivite e asma lieve che ha presentato rigonfiamento delle labbra, prurito della lingua e difficoltà respiratoria e che è stato per questo motivo ritirato dallo studio.

	Grazax	PLACEBO
Prurito orale	32%	2%
Irritazione in gola	10%	2%
Edema delle labbra	7%	0%
tosse	5%	2%

CONCLUSIONI

La somministrazione giornaliera di *Grazax* (immunoterapia sublinguale in compresse orosolubili) in bambini di età fra 5 e 16 anni affetti da rinocongiuntivite allergica alle graminacee, prima e durante la stagione pollinica riduce lo score dei sintomi ed il consumo dei farmaci di sollievo.

COMMENTO

L'allergia al polline delle graminacee è una delle più comuni allergie agli inalanti diffuse nel mondo occidentale e la rinocongiuntivite che ne deriva rappresenta un vero e proprio problema di salute pubblica, colpendo dal 10 al 25% della popolazione, a volte limitando seriamente la Qualità della Vita di chi ne è affetto. E' naturale quindi come molte speranze siano state poste nell'immunoterapia specifica, l'unico trattamento in grado di modificare veramente il corso naturale di questa malattia: oltre che per via sottocutanea (SCIT) questa metodica può venir somministrata attraverso la via sublinguale (SLIT), meno invasiva e con molto meno rischio di effetti collaterali sistemici; rientra in quest'ultima modalità una nuova formulazione in compresse orosolubili attiva contro i pollini delle graminacee (*Grazax*), nella quale l'allergene è contenuto in quantità precisa e costante: essa è stata recentemente sperimentata in pazienti adulti, per valutarne l'efficacia¹⁻⁴ e in bambini per esaminarne il profilo di sicurezza e la tollerabilità⁵. Lo studio di Bufe et al⁶, che abbiamo ora presentato è il primo ampio trial rivolto ad investigare l'efficacia di *Grazax* nel ridurre i sintomi allergici in una popolazione pediatrica; è stato condotto con buona metodologia ed il risultato finale è stato favorevole alla somministrazione di questa modalità di immunoterapia.

Si tratta di un risultato applicabile nella nostra pratica quotidiana? Per deciderlo dobbiamo chiederci due domande: 1) quanto è efficace dal punto di vista clinico questo trattamento? 2) i rapporti rischi/benefici e costi/benefici sono favorevoli? Per rispondere è conveniente considerare i risultati in termini di numero di pazienti che devono essere trattati con la terapia sperimentale per evitare un ulteriore evento avverso o per conseguire un ulteriore beneficio aggiuntivo (*Number Needed To Treat*): in altre parole rappresenta un buon risultato la necessità di trattare per almeno 5 mesi e giornalmente

con *Grazax* 7 pazienti affetti da rinocongiuntivite allergica alle graminacee per evitare a 1 di essi l'utilizzo dei medicinali di sollievo durante la stagione pollinica o per ottenere che 1 bambino su 6 non usi la budesonide spray nasale durante il medesimo periodo? E ancora, è clinicamente importante avere 9 giorni "buoni" di rinocongiuntivite in più su 81 a favore della SLIT (43 vs 34)?

Questi vantaggi raggiunti rispetto al placebo vanno poi bilanciati, da una parte con i possibili rischi dell'intervento (si devono trattare 4 pazienti con *Grazax* per osservare la presenza di un caso di prurito orale in più = *Number Needed To Harm*) e con i costi maggiori rispetto ad una strategia di terapia/profilassi farmacologica [costo di 5 mesi di terapia con *Grazax* = 145,79 Euro (30 cpr) X 5 = 728,95, 3 mesi con il beclometasone spray nasale, età > 6 anni, 2 spruzzi X narice X 2/die = 28 Euro, 3 mesi con loratadina spray nasale = 27 Euro] (dati ricavati online il giorno 9/2/09 all'indirizzo www.informazionefarmaci.it). A proposito delle possibili reazioni avverse in corso di trattamento con *Grazax* riportiamo come sia in corso di pubblicazione su *Allergy* (7) la segnalazione di 2 casi di reazione anafilattica (asma, prurito generalizzato, crampi addominali) insorta in 2 giovani (13 e 27 anni), subito dopo aver assunto la prima dose di compresse orosolubili di questa forma di SLIT per le graminacee (si trattava di pazienti, che avevano dovuto interrompere l'immunoterapia sottocutanea per la comparsa di effetti collaterali gravi). E infine ci potremo chiedere se "conviene" (in tutti i sensi) per 3 mesi di stagione pollinica delle graminacee farsi ogni giorno lo spray di cortisone inalatorio o assumere il *Grazax*? Per comprenderlo è necessario eseguire un confronto, attraverso uno Studio Clinico Randomizzato fra queste due forme di terapia, che al momento non è stato ancora fatto.

Bibliografia

- Durham SR, Yang WH, Pedersen MR, Johansen N, Rak S. Sublingual immunotherapy with once-daily grass allergen tablets: a randomized controlled trial in seasonal allergic rhinoconjunctivitis. *J Allergy Clin Immunol* 2006;117:802-9.
- Dahl R, Kapp A, Colombo G, de Monchy J, Rak S, Emminger W, et al. Efficacy and safety of sublingual immunotherapy with grass allergen tablet for seasonal allergic rhinoconjunctivitis. *J Allergy Clin Immunol* 2006;118:434-40.
- Dahl R, Stender A, Rak S. Specific immunotherapy with SQ standardized grass allergen tablets in asthmatics with rhinoconjunctivitis. *Allergy* 2006;61:185-90.
- Dahl R, Kapp A, Colombo G, De Monchy JG, Rak S, Emminger W, et al. Sublingual grass allergen tablet immunotherapy provides sustained clinical benefit with progressive immunologic changes over 2 years. *J Allergy Clin Immunol* 2008.
- Ibanez MD, Kaiser F, Knecht R, Armentia A, Schopfer H, Tholstrup B, et al. Safety of specific sublingual immunotherapy with SQ standardized grass allergen tablets in children. *Pediatr Allergy Immunol* 2007;18:516-22.
- Bufe A, Eberle P, Franke-Beckmann E, Funck J, Kimmig M, Klimek L, Knecht R, Stephan V, Tholstrup B, Weisschar C, Kaiser F. Safety and efficacy in chil-

dren of an SQ- standardized grass allergen tablet for sublingual immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 2009;123:167-73.

- De Groot H, Bijl A. Anaphylactic reaction after the first dose of sublingual immunotherapy with grass pollen tablet. *Allergy*. Published online: Feb 16 2009.DOI: 10.1111/j.1398-9995.2009.01992.x