

Immunoterapia orale per arachide, da piccoli è meglio. I risultati di un RCT

Jones SM, Kim EH, Nadeau KC, et al.

Immune Tolerance Network. Efficacy and safety of oral immunotherapy in children aged 1-3 years with peanut allergy (the Immune Tolerance Network IMPACT trial): a randomised placebo-controlled study
Lancet 2022; 399: 359-71

L'immunoterapia orale (OIT) nell'allergia all'arachide ad oggi è considerata sperimentale, nonostante numerose esperienze ne abbiano documentato l'efficacia protettiva rispetto al rischio di reazione grave in caso di esposizione accidentale, aumentando la soglia di tolleranza. In alcuni casi, alla sospensione del trattamento è stato possibile mantenere questo risultato per un breve periodo. Questo studio randomizzato ha incluso 146 bambini di età inferiore a 4 anni allergici all'arachide in un percorso di immunoterapia orale proseguito 134 settimane. I bambini sono stati sottoposti a test di scatenamento in doppio cieco, controllato con placebo (DBPCFC), all'arruolamento (dose cumulativa sino a 500 mg), alla settimana 134 di terapia e 26 settimane dopo la sospensione dell'OIT (dose cumulativa sino a 5.000 mg). L'immunoterapia orale ha indotto desensibilizzazione nella maggior parte (71%) dei bambini trattati e remissione in una più piccola parte (21%), specialmente nei più piccoli con livelli inferiori di IgE specifiche all'inizio del trattamento. Sebbene la maggior parte dei bambini abbia presentato reazioni alla dose durante l'OIT, la maggior parte sono state lievi - moderate e l'adrenalina è stata somministrata a 21 partecipanti per 35 reazioni all'OIT nelle 134 settimane a dosaggio quotidiano.

Oral immunotherapy for peanut, better as a child; results of an RCT

Oral immunotherapy (OIT) in peanut allergy is to date considered experimental, although numerous experiences have documented its protective efficacy to the risk of severe reaction in case of accidental exposure by increasing the tolerance threshold. In some cases, upon discontinuation of treatment it has been possible to maintain this result for a short period. This randomized trial included 146 peanut-allergic children under 4 years of age in a 134-week continued oral immunotherapy treatment. The children underwent double-blind, placebo-controlled triggering test (DBPCFC) at enrollment (cumulative dose up to 500 mg), at week 134 of therapy, and 26 weeks after discontinuation of OIT (cumulative dose up to 5.000 mg). Oral immunotherapy induced desensitization in the majority (71%) of treated children and remission in a smaller part (21%), especially in the youngest ones with lower specific IgE levels at the beginning of treatment. Although most children had dose reactions during OIT, the majority were mild - moderate reactions and adrenaline was given to 21 participants for 35 OIT reactions over 134 weeks at daily dosage.

Metodo

Obiettivo (con tipo studio)

Stabilire se l'immunoterapia orale possa indurre desensibilizzazione (un'aumentata soglia alla reazione allergica in corso di terapia) o remissione (uno stato di non reattività dopo interruzione dell'immunoterapia) in bambini piccoli con allergia all'arachide. Studio randomizzato in doppio cieco, controllato con placebo.

Popolazione

Bambini di età 12 - 48 mesi con una storia clinica di allergia all'arachide o di evitamento ossia senza aver mai assunto arachide, livelli di IgE specifiche per arachide > 5 kUA/L, un prick test cutaneo (SPT) di dimensioni superiori di almeno 3 mm rispetto al controllo salino, e una reazione positiva a una dose cumulativa di 500 mg o inferiore di proteina di arachide a un test di scatenamento in doppio cieco, controllato con placebo (DBPCFC). **Criteri di esclusione:** storia di grave anafilassi all'arachide con ipotensione, asma, dermatite atopica non controllata e malattia eosinofila gastrointestinale. La ricerca si è svolta in 5 centri universitari americani dell'Immune Tolerance Network.

Intervento

96 bambini sono stati allocati a ricevere immunoterapia orale a base di farina di arachide somministrata secondo un protocollo a 4 fasi: 1. dose iniziale crescente (da 0.1 mg a 6.0 mg); 2. un incremento ogni 2 settimane sino alla dose massima di 2.000 mg al giorno (dalla settimana 0 alla settimana 30 circa), con una dose minima di 250 mg raggiunta dopo 3 tentativi di incremento per proseguire nella fase di mantenimento; 3. mantenimento quotidiano (settimane 30-134); 4. sospensione dell'immunoterapia con evitamento delle arachidi (settimane 134-160).

Controllo

50 bambini sono stati allocati a ricevere l'intervento di controllo placebo costituito da farina di avena con le stesse modalità.

Outcome/Esiti

Esito primario: la proporzione dei partecipanti desensibilizzati dopo 134 settimane di immunoterapia orale definita dal superamento del DBPCFC con 5.000 mg di arachide.

Esiti secondari: proporzione dei partecipanti in remissione, definite dal superamento del DBPCFC con 5.000 mg di arachide 26 settimane dopo la sospensione dell'immunoterapia orale; il

cambiamento nella proporzione di partecipanti che superavano il DPBCFC con 5.000 mg alle settimane 134 e 160; la maggior dose cumulativa di arachide tollerata durante il DPBCFC; esiti di sicurezza compresa l'incidenza di tutti gli eventi avversi; tassi di abbandono dell'immunoterapia orale o placebo; modifiche nei marcatori di immunità.

Tempo

I partecipanti sono stati arruolati tra il 13 agosto 2013 e l'1 ottobre 2015. Il follow-up è terminato dopo il DPBCFC a 160 settimane.

Risultati principali

146 bambini, di età media 39.3 mesi (IQR 30.8–44.7), sono stati randomizzati a ricevere l'intervento di immunoterapia orale per arachide (96 partecipanti) o placebo (50 partecipanti). Alla settimana 134, 68 dei 96 partecipanti del gruppo intervento (71%, IC 95% 61, 80) rispetto a 1 dei 50 del gruppo placebo (2%, IC 95% 0.05, 11) hanno raggiunto l'esito primario di desensibilizzazione (differenza di rischio [RD] 69%, IC 95% 59, 79; $p < 0.0001$). La dose media cumulativa tollerata al DPBCFC nella settimana 134 era di 5.005 mg (IQR 3.755–5.005) per il gruppo immunoterapia versus 5 mg (0–105) per il gruppo placebo ($p < 0.0001$). Dopo evitamento, 20 dei 96 partecipanti del gruppo intervento (21%, IC 95% 13, 30) rispetto a 1 dei 50 del gruppo placebo (2%, IC 95% 0.05, 11) hanno raggiunto i criteri di remissione (RD 19%, IC 95% 10, 28; $p = 0.0021$). La dose media cumulativa tollerata al DPBCFC nella settimana 160 era di 755 mg (IQR 0–2.755) per il gruppo immunoterapia orale e 0 mg (0–55) per il gruppo placebo ($p < 0.0001$), tuttavia una proporzione significativa di partecipanti nel gruppo immunoterapia orale che avevano superato il DPBCFC a 5.000 mg nella settimana 134 non hanno più tollerato 5.000 mg alla settimana 160 ($p < 0.001$). Il partecipante del gruppo placebo che era desensibilizzato alla settimana 134 era anche in remissione alla settimana 160. Rispetto al placebo, l'immunoterapia orale all'arachide ha ridotto le IgE arachide-specifiche e Ara h2-specifiche, i prick test cutanei e l'attivazione basofila, inoltre ha aumentato le IgG4 arachide-specifiche e Ara h2-specifiche alle settimane 134 e 160. All'analisi multivariata dei partecipanti del gruppo intervento, l'età più giovane e un più basso livello di IgE arachide-specifiche risultavano predittivi di remissione. La maggior parte dei partecipanti (98% nel gruppo intervento vs 80% nel gruppo placebo) ha presentato almeno una reazione alla dose di immunoterapia orale, prevalentemente da lieve a moderata. 35 eventi legati alla dose di immunoterapia orale con sintomi moderati sono stati trattati con adrenalina in 21 partecipanti del gruppo intervento.

Conclusioni

Nei bambini con allergia all'arachide, l'inizio dell'immunoterapia orale prima dei 4 anni è associato con un aumento sia della desensibilizzazione che della remissione. Lo sviluppo di remissione correla con i biomarker immunologici. Gli esiti suggeriscono l'opportunità di intervenire in età precoce per indurre la remissione di allergia all'arachide.

Altri studi sull'argomento

La maggior parte dei bambini allergici alle arachidi rimane allergica per tutta la vita, con uno standard di cura basato sull'evitamento rigoroso dell'alimento e il rischio di anafilassi indotta da un'esposizione accidentale all'allergene. Numerosi lavori hanno dimostrato un sostanziale vantaggio dell'immunoterapia orale (OIT) in termini di efficacia durante il trattamento nelle allergie a latte vaccino, uovo e arachidi; nel 2018 sono state pubblicate specifiche linee guida europee sull'OIT per alimenti, che raccomandano una gestione presso centri di ricerca o centri clinici con grande esperienza [1]. L'RCT con il maggior numero di bambini allergici alle arachidi trattati con OIT ha riguardato 493 soggetti con età compresa tra 4-17 anni. Il prodotto somministrato al gruppo attivo era un derivato dalle arachidi con un profilo allergenico ben definito per assicurare la consistenza di ogni dose (AR101), che nel 2020 è stato approvato dalla Food and Drug Administration (FDA) statunitense. Al termine della fase di mantenimento (24-28 settimane con 300 mg) i soggetti venivano sottoposti ad un test di scatenamento a dosi crescenti di AR101 300 mg, 600 mg e 1.000 mg. Il 67% (250/372) dei soggetti trattati con AR101 rispetto al 4% (5/121) del gruppo placebo hanno superato il test di scatenamento con 600 mg o più di proteina di arachidi senza presentare sintomi significativi. Gli eventi avversi gravi verificatisi durante il periodo di trattamento hanno riguardato 4.35% dei bambini appartenenti al gruppo attivo rispetto allo 0.8% del gruppo placebo, l'adrenalina è stata somministrata in 52 (14%) partecipanti del gruppo che ha ricevuto AR101 e in 8 (6,5%) del gruppo placebo [2]. Lo stesso prodotto è stato impiegato in uno studio multicentrico europeo su 175 bambini di età 4-17 anni, randomizzati a ricevere AR101 ($n=132$) o placebo ($n=43$). 77 (58%) dei 132 partecipanti nel Gruppo AR101 hanno tollerato 1.000 mg di arachide al challenge finale versus 1 (2%) dei 43 partecipanti nel gruppo placebo (AR101-placebo differenza di trattamento 56.0%, IC 95% 44.1, 65.2, $p < 0.0001$). Quasi tutti i partecipanti hanno riportato effetti avversi di gravità massima lieve o moderata per la maggior parte dei soggetti nel gruppo AR101. Da segnalare tra gli esiti, i cambiamenti nella qualità di vita correlata all'allergia alimentare, valutata con 2 questionari validati, che hanno mostrato nel gruppo intervento miglioramenti superiori alla differenza minima clinicamente importante. Secondo gli autori questi esiti orientati al paziente forniscono dati di valore inestimabile nella condivisione delle decisioni sul trattamento dell'allergia all'arachide. Insieme allo studio precedente questi dati hanno portato alla registrazione di AR101 (Palforza) da parte della Commissione Europea per il trattamento dell'allergia all'arachide nei soggetti 4-17 anni [3]. Un gruppo di allergologi canadesi ha avviato un progetto di utilizzo dell'OIT in età prescolare uscendo dalla fase sperimentale clinica e portandola nella vita reale. Sono stati arruolati 270 bambini con età compresa tra i 9 e 71 mesi con storia di reazione allergica alle arachidi, a cui l'allergene veniva somministrato tramite bigné al burro d'arachidi o polvere d'arachidi miscelata con prodotti alimentari. 243 dei 270 pazienti trattati con P-OIT hanno raggiunto il mantenimento, e 27 hanno abbandonato (10.0%). L'adrenalina è stata somministrata in 11 (4.1%) pazienti, 32 (11.9%) hanno ricevuto antistaminici e 1 (0.37%) ha assunto un broncodilatatore. Il 68.7% dei bambini ha manifestato reazioni avverse ma in un solo caso grave. Questi dati sul campo confermano che l'OIT per arachide può far coincidere la necessità delle famiglie

che cercano un margine di sicurezza per l'esposizione accidentale a piccole quantità di arachide (300 mg) attraverso un protocollo a basso rischio [4]. Altri autori hanno posto invece l'attenzione sugli effetti avversi dell'OIT in una revisione sistematica con meta-analisi pubblicata nel 2019. Sono stati selezionati 12 RCT (3 non pubblicati) per un totale 1.041 pazienti allergici alle arachidi con una età mediana di 8.7 anni. Nei 9 studi (950 partecipanti) che riportavano dati sull'incidenza di anafilassi è stato riscontrato che il gruppo attivo a cui veniva somministrato l'allergene presentava un rapporto di rischio di anafilassi di 3.12 (IC 95% 1.76, 5.55), un tasso d'incidenza di anafilassi 2.72 (IC 95% 1.57, 4.47) e un maggior utilizzo dell'adrenalina RR 2.21 (IC 95% 1.27, 3.83) rispetto al gruppo di controllo. Da rilevare che, senza la descrizione dei sintomi, non è possibile distinguere gli episodi di anafilassi dallo shock anafilattico. Gli autori concludono che i trattamenti OIT per arachide aumentano considerevolmente le reazioni allergiche e anafilattiche senza indurre effettivamente una desensibilizzazione [5].

Che cosa aggiunge questo studio

Si tratta del primo studio che ha valutato efficacia e sicurezza dell'immunoterapia orale all'arachide in bambini allergici di età <48 mesi con un protocollo rigoroso di scatenamento in cieco a 134 settimane e successive 26 settimane di evitamento. Conferma l'ipotesi di una relazione inversa tra età e remissione con una efficacia della immunoterapia soprattutto nei bambini più giovani con IgE specifiche più basse all'arruolamento. Questo dato ha implicazioni per il disegno di prossimi studi, che dovrebbero includere bambini di età < 24 mesi, e la raccomandazione per i più grandi, di proseguire l'immunoterapia orale mantenendo un'esposizione regolare o intermittente all'arachide con un prodotto dosato o con la dieta.

Commento

Validità interna

Disegno dello studio: studio di buona qualità metodologica per il disegno, la gestione di randomizzazione e cecità. La percentuale di persi al follow-up era alta e sbilanciata tra i 2 gruppi; solo 70 (73%) dei 96 nel gruppo immunoterapia orale e 23 (46%) dei 50 nel gruppo placebo hanno completato la valutazione alla settimana 160, costituendo il campione per-protocol per desensibilizzazione e remissione. Era presente una descrizione dei persi; da segnalare che i partecipanti ritirati prima del DBPCFC alla settimana 160, avevano presentato una reazione maggiore allo SPT per arachide allo screening iniziale ($p=0.012$). L'analisi è stata realizzata per intention to treat (ITT). I casi che non avevano completato il DBPCFC alla settimana 134 e alla settimana 160 sono stati imputati come fallimento rispettivamente della desensibilizzazione e remissione. Da segnalare che la numerosità del campione (96 nel gruppo intervento e 48 nel gruppo placebo) era stata calcolata assumendo un dropout del 15%, una desensibilizzazione del 90% e remissione del 40% nel gruppo intervento. Gli autori hanno confermato i risultati nel campione per protocol, tuttavia su un piccolo numero di soggetti, particolarmente nel gruppo placebo.

Esiti: l'esito primario è clinicamente rilevante e ben definito.

L'assenza di follow-up dopo il challenge a 160 settimane non ha consentito di verificare il raggiungimento di tolleranza permanente. La definizione di remissione come possibilità di consumare 5.000 mg di arachide ha probabilmente sottostimato i benefici dell'immunoterapia orale, dato che al DBPCFC 26 settimane dopo l'interruzione della terapia, 20 dei bambini che non avevano raggiunto la remissione, tolleravano quantità di 1.755–3.755 mg, significative per la loro età. L'aumento della soglia di tolleranza (dose media cumulativa tollerata al DBPCFC) è stato considerato come esito secondario, tuttavia rappresenta un risultato molto significativo per la qualità di vita dei pazienti e, nella pratica clinica, potrebbe essere raggiunto con quantità ridotte di allergene, riducendo il peso del percorso di immunoterapia, come evidenziato da altre esperienze [6]. Per quanto riguarda gli effetti avversi i termini anafilassi e reazione allergica sistemica non sono stati definiti come variabili specifiche, ma sono stati registrati i sintomi. Poiché erano attese reazioni alle dosi e ai challenge, queste non sono state riportate come effetti avversi, a meno che comportassero ipotensione, cianosi, saturazione di ossigeno < 92%, confusione, collasso, perdita di coscienza, incontinenza, o richiedessero più di 2 dosi di adrenalina, si verificassero più di 2 ore dopo l'assunzione o non fossero attese secondo il piano di studio.

Conflitto di interessi: lo studio è stato finanziato dal National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID) e Immune Tolerance Network. Molti autori hanno ricevuto sovvenzioni dallo stesso NIAID e da aziende, tra cui Aimmune.

Trasferibilità

Popolazione studiata: simile a quella italiana, sebbene nel nostro contesto l'allergia all'arachide sia molto più rara. In Italia le allergie alimentari più frequenti sono a uova, latte e grano, tuttavia in mancanza di un registro nazionale, esistono molte incertezze riguardo la loro esatta prevalenza, a causa di confusione nella terminologia, differenze nei criteri diagnostici e in alcuni casi per l'utilizzo di test diagnostici alternativi. <https://www.epicentro.iss.it/intolleranze/epidemiologia>.

Tipo di intervento: non ci sono dati italiani pubblicati sulla desensibilizzazione orale per arachide, anche se ci risulta che sia praticata in alcuni Centri (Firenze, Padova, Trieste). Il prodotto Palforzia (polvere di *Arachis hypogaea* L.), approvato dalla Commissione Europea in dicembre 2020, non sembra sia utilizzato in Italia. La terapia desensibilizzante per alimenti ad oggi è considerata "sperimentale" ed è inaccessibile alla maggior parte delle famiglie, private della possibilità di scegliere un intervento in grado di ridurre il rischio di reazioni gravi nell'eventualità di esposizione accidentale [7]. In Italia mancano dati affidabili sulla mortalità da anafilassi, come evidenziato da un recente studio che ha analizzato i dati del Registro Nazionale delle Cause di Morte forniti dall'Istituto Nazionale di Statistica relativi al periodo compreso tra il 2004 e il 2016, allo scopo di valutare l'incidenza dei casi di morte per anafilassi, l'associazione con le caratteristiche demografiche e le cause identificate. Sulla base dei codici delle cause di morte (ICD-10) sono stati registrati 392 casi certi e 220 casi la cui imputabilità ad anafilassi è risultata possibile con un tasso complessivo di mortalità per anafilassi di 0.79 casi per milione di persone per anno. Questi dati appaiono ampiamente sottostimati se solo rapportati a quanto si può osservare semplicemente monitorando nel tempo i casi di shock anafilattico

riportati dai media italiani. Per quanto riguarda l'anafilassi fatale da alimenti, non sono stati riportati casi nel periodo analizzato. Come sottolineato dagli autori, il dato è sorprendente in quanto contrasta sia con la letteratura, che evidenzia una incidenza compresa tra il 2 e il 5%, in incremento nei paesi occidentali, sia con i dati riportati dai mass-media italiani. È verosimile che i casi di anafilassi da alimenti non siano stati correttamente identificati e che siano stati registrati tra i casi da causa non specificata. Nel 27.7% dei casi totali, infatti, la causa dell'anafilassi non è stata indicata nel Registro. Imotivi possono essere molteplici: dalla difficoltà nel riconoscimento della diagnosi e nell'assegnazione del codice corrispondente alla mancata accuratezza della compilazione [8].

1. Pajno GB, Fernandez-Rivas M, Arasi S, et al; EAACI Allergen Immunotherapy Guidelines Group. EAACI Guidelines on allergen immunotherapy: IgE-mediated food allergy. *Allergy*. 2018;73(4):799-815
2. Vickery BP, Vereda A, Casale TB, et al. AR101 oral immunotherapy for peanut allergy. *N Engl J Med* 2018; 379: 1991–2001
3. O'B Hourihane J, Beyer K, Abbas A, et al. Efficacy and safety of oral immunotherapy with AR101 in European children with a peanut allergy (ARTEMIS): a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet Child Adolesc Health*. 2020;4(10):728-739
4. Soller L, Abrams EM, Carr S, et al. First real-world safety analysis of preschool peanut oral immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2019; 7: 2759–67
5. Chu DK, Wood RA, French S, et al. Oral immunotherapy for peanut allergy (PACE): a systematic review and meta-analysis of efficacy and safety. *Lancet*. 2019;393(10187):2222-2232
6. Blumchen K, Trendelenburg V, Ahrens F, et al. Efficacy, safety, and quality of life in a multi-center, randomized, placebo-controlled trial of low-dose peanut oral immunotherapy in peanut allergic children. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2019;7:479-491.e10
7. Badina L. La desensibilizzazione orale nell'allergia alimentare: certezze, dubbi e prospettive. *Medico e Bambino* 2021;40(2):74-75
8. Bilò MB, Corsi A, Martini M, et al. Fatal anaphylaxis in Italy: Analysis of cause-of-death national data, 2004-2016. *Allergy*. 2020;75(10):2644-2652.

Scheda redatta dal gruppo di lettura di Milano:

Riccardo Cazzaniga, Gian Piero Del Bono, Lucia Di Maio, Laura Martelli, Maria Luisa Melzi, Aurelio Nova, Ambrogina Pirola, Giulia Ramponi, Ferdinando Ragazzon, Patrizia Rogari, Alessandra Sala, Federica Zanetto