

DIPARTIMENTO AREA MEDICA

S.S.D. D.U. – IMMUNOLOGIA CLINICA ed ALLERGOLOGIA

Dirigente Responsabile: Prof. Giovanni ROLLA

Largo Turati, 62 Torino

Telefono: 011/508.2421 / 2926

e-mail grolla@mauriziano.it

Titolo del progetto:

La valutazione dell'aderenza all'immunoterapia specifica nella malattie allergiche respiratorie.

Durata progetto: 6 mesi

Tipologia di ricerca: Ricerca Valutativa

1. Introduzione:

Le allergopatie respiratorie sono malattie ad elevata prevalenza sia nei paesi occidentali che in quelli in via di sviluppo^{1,2}. Secondo i dati dell'Ordine Mondiale della Sanità (OMS), centinaia di milioni di soggetti di ogni età soffrono di rinite allergica e si stima che 300 milioni di questi siano affetti da asma, con la conseguente notevole influenza sulla qualità della vita e sui costi socio-sanitari³. L'immunoterapia specifica (ITS) costituisce l'unica opzione terapeutica in grado di modificare la storia naturale della malattia allergica, consentendo di arrestarne la progressione e prevenendo l'insorgenza di asma nei pazienti rinitici⁴. Infatti, l'ITS si è dimostrata in grado di ridurre la sintomatologia respiratoria oltre che l'uso di "rescue medication" e tale efficacia è stata confermata sia per l'immunoterapia sottocutanea (SCIT) che per quella sublinguale (SLIT) in pazienti adulti e bambini⁵. Essendo l'ITS una "long-term therapy", l'aderenza ad un trattamento che deve essere proseguito per 3-5 anni secondo linee guida, rappresenta un aspetto fondamentale ed i pochi dati emersi da recenti studi clinici e di post-marketing di più lungo follow-up non sono confortanti; i motivi di una scarsa aderenza sono da ricondursi all'efficacia della terapia percepita dal paziente, al tipo di rimborso del costo dell'ITS previsto dal Servizio Sanitario, alla tollerabilità, agli aspetti educazionali e di training, oltre che alla facilità d'uso, alla tollerabilità e alle caratteristiche del paziente stesso. Inoltre, nella definizione di aderenza si sottintende il concetto di concordanza. Con tale termine si definisce un processo di consultazione, volto a stabilire un'alleanza terapeutica tra medico e paziente, al fine di far concordare quest'ultimo su un programma terapeutico che ne consideri le idee ed i bisogni. Infatti, una terapia a lungo termine come l'ITS, necessita di una forte motivazione, specialmente quando i benefici non sono immediati e quando il trattamento interferisce con le abitudini quotidiane e la vita lavorativa del paziente.

2. Scopo dello studio:

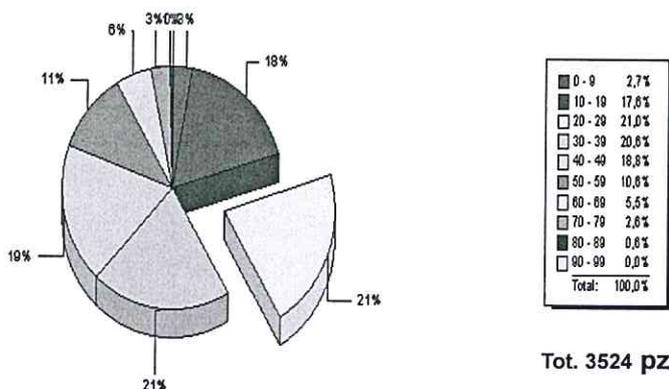
Il presente studio clinico osservazionale retrospettivo ha avuto come obiettivo la valutazione dell'aderenza e della tolleranza all'immunoterapia di tutti i pazienti afferenti all'Ambulatorio di Allergologia dell'ospedale Mauriziano sottoposti ad ITS sottocutaneo per inalanti stagionali (Graminacee, Alberi, Composite, Urticacee) a partire dal 1 gennaio 2010.

3. Materiale e metodi:

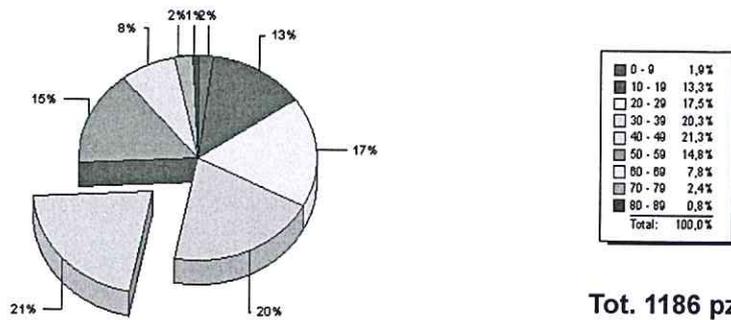
Tutti i dati clinico-anamnestici dei pazienti reclutati sono stati ricavati dalle cartelle registrate sul sito della Rete Allergologica Piemontese. Per ogni paziente è stata valutata la tollerabilità all'immunoterapia iniettiva, attraverso la valutazione di eventuali reazioni avverse localizzate (RL) (inteso come edema ed eritema > 5 cm in sede di iniezione insorto entro i 30 minuti o entro le successive 24 ore) e sistemiche (intese come reazione non localizzate diffuse quali orticaria, prurito, angioedema o coinvolgimento di altri organi/apparati insorti entro i 30 minuti o entro le successive 24 ore). Sono stati inoltre rivalutati i dati clinici di tutti i pazienti definiti come "drop-out" (DO) che avevano abbandonato l'effettuazione dell'immunoterapia sottocutanea; tali pazienti sono stati ricontattati telefonicamente al fine di comprendere le motivazioni della sospensione del percorso terapeutico. Infine, i dati riferibili all'aderenza all' ITS sottocutanea sono stati confrontati con quelli inerenti all'immunoterapia sublinguale recentemente analizzati presso un altro Centro di riferimento allergologico torinese.

4. Risultati:

A partire dal 1 gennaio 2010 sino al 1 aprile 2015 sono stati valutati presso l'Ambulatorio di Allergologia dell'ospedale Mauriziano rispettivamente 3524 pazienti (femmine 53%) affetti da oculorinite allergica (Tab 1) e 1186 pazienti (femmine 56%) affetti da malattia allergica respiratoria (Tab 2) intesa come oculorinite associata ad asma bronchiale.



Tab 1: Pazienti con diagnosi di oculorinite allergica suddivisi per età



Tab 2: Pazienti con diagnosi di malattia allergica respiratoria suddivisi per età

Tolleranza

Fra i soggetti in cura con SCIT presso il nostro centro allergologico, 268 pazienti sono stati sottoposti ad immunoterapia iniettiva allergene specifica per inalanti stagionali, suddivisi secondo i dati riportati in tabella 3. Tra questi, 87 pazienti (32%) hanno già ultimato almeno tre cicli annuali di ITS iniettivo per l'estratto scelto.

n°(%) pazienti in ITS s.c.	estratto allergenico scelto
153 (58%)	Graminacee
49 (18%)	Ambrosia
57 (21%)	Alberi
7 (2%)	Parietaria
3 (1%)	ulivo

Tab 3: pazienti che hanno effettuato l'ITS per diversi estratti allergenici

Fra i soggetti reclutati nello studio, 37 pazienti (14%) hanno manifestato reazioni avverse in corso di immunoterapia-specifica. Nella maggior parte dei casi, il frazionamento della dose somministrata ha favorito una maggior tollerabilità dell' ITS sottocutaneo, favorendo in questo modo il completamento del ciclo terapeutico.

22 pazienti (8%) hanno manifestato una reazione localizzata edematosa/eritematosa in sede di effettuazione dell'iniezione sottocutanea, mentre 15 pazienti (5%) hanno lamentato reazioni definite come sistemiche, ovvero caratterizzate da prurito diffuso e/o orticaria o angioedema. In 1 paziente si è verificato un episodio di ipotensione con prurito generalizzato.

Aderenza

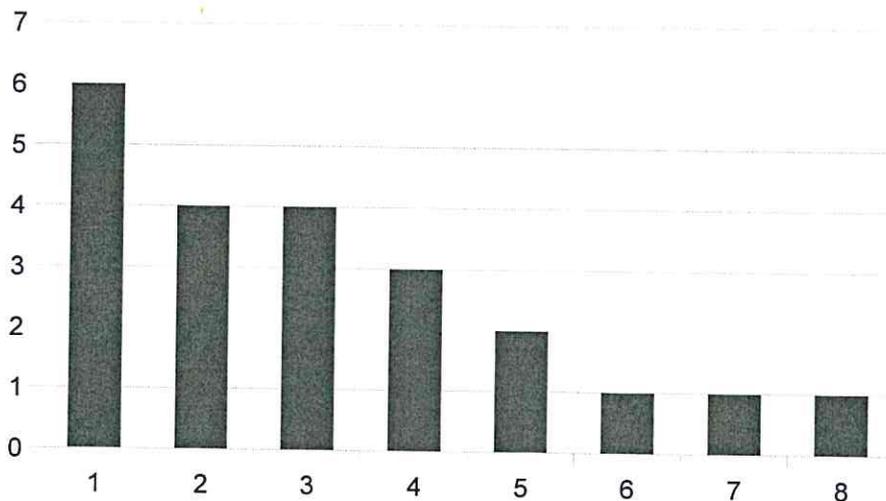
24 pazienti, pari al 9% dei soggetti in ITS s.c., hanno interrotto precocemente l'immunoterapia-specifica iniettiva, 12 soggetti (50%) dopo il primo anno e i restanti dopo il secondo anno di trattamento.

I soggetti "drop out" sono stati contattati telefonicamente e solo 2 pazienti non sono risultati raggiungibili.

Attraverso la valutazione telefonica abbiamo potuto conoscere quali fossero le cause di ciascun DO (Graf. 1):

- quattro pazienti hanno abbandonato la SCIT per la mancata percezione di beneficio clinico soggettivo;
 - uno per effetti collaterali (edema del braccio);
 - sei perché avevano percepito già un notevole beneficio clinico e perciò avevano ritenuto che non vi fosse necessità di proseguire la terapia;
- quattro per i costi della terapia;
- tre perché non avevano capito che la SCIT andasse effettuata per più anni;
- due per trasferimento verso altra regione;
- uno per scarsa motivazione;
- uno per ritardo nei tempi di rinnovo del vaccino;

Fra i 4 pazienti che avevano sospeso l'ITS a causa di una percezione di scarsa efficacia, 3 pazienti avevano già precedentemente effettuato almeno un ciclo completo di ITS sublinguale per un analogo estratto senza evidenziare franco beneficio clinico.



Legenda asse X	
1	Notevole beneficio
2	Scarso beneficio
3	Costo
4	Incomprensione che la SCIT andava riordinata
5	Trasferimento verso altra Regione
6	Scarsa motivazione
7	Ritardo nei tempi di rinnovo del vaccino
8	Effetti collaterali

Graf 1: cause e distribuzione dei singoli “drop out”

5. Conclusioni:

I pazienti reclutati hanno mostrato una buona tollerabilità e aderenza all'immunoterapia allergene specifica sottocutanea proposta, ben superiore a quanto riportato in letteratura. Negli ultimi anni numerosi trials clinici hanno dimostrato un ben più alto tasso di abbandono dell' ITS se confrontati con gli stimati valori di drop-out del nostro studio, che è pari al 9% di tutti i soggetti reclutati. E' da considerare inoltre che l'immunoterapia sottocutanea riconosce negli “effetti collaterali” il principale ostacolo all'aderenza. Nella nostra casistica, il 14% dei soggetti ha presentato effetti collaterali che nella maggioranza dei casi non hanno condizionato il proseguimento dell'immunoterapia. Solo un paziente DO ha riferito all'intervista telefonica di aver sospeso la prosecuzione dell'immunoterapia per la ricorrenza di un mal tollerato edema del braccio in sede di iniezione sottocutanea.

L'aderenza alla SCIT sembra comunque migliorata nelle ultime due decadi: dal 40-60% negli anni '90 al più recente 75-90%. La maggior aderenza è da attribuire al miglioramento degli estratti, alla riduzione del numero delle dosi da somministrare e ad una migliore educazione del paziente e dei familiari. Sono disponibili in letteratura anche alcuni studi comparativi SLIT-SCIT⁶ che in termini di aderenza non hanno evidenziato significative differenze, anche se la somministrazione sottocutanea sembra favorire una maggior continuità di cura⁶.

¹ Ozdoganoglu T et al., *The burden of allergic rhinitis and asthma*. Ther Adv Respir Dis, Feb 2012;6(1):11-23

² de Marco R., et al *Trends in the prevalence of asthma and allergic rhinitis in Italy between 1991 and 2010*. Eur Respir J, Apr 2012

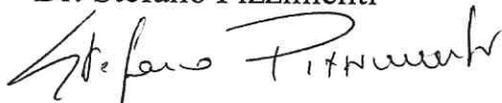
³ Bousquet J. et al, *Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA): achievements in 10 years and future needs*. J Allergy Clin Immunol, Nov 2012

⁴ Incorvaia C., *Preventive capacity of allergen immunotherapy on the natural history of allergy*. J Prev Med Hyg 2013 Jun;54(2):71-4

⁵ Dretzke J et al. *Subcutaneous and sublingual immunotherapy for seasonal allergic rhinitis: a systematic review and indirect comparison*. J Allergy Clin Immunol, May 2013

⁶ Pajno GB et al. *Children's compliance with allergen immunotherapy according to administrations routes*. J Allergy Clin Immunol, 2015

Dr. Stefano Pizzimenti



Prof. G. Rolla

