

## Review

# Allergia alle arachidi: lo stato dell'arte e i progressi della desensibilizzazione

## *Peanut allergy: the current state and advances in desensitization*

Ilenia Panasiti<sup>1</sup>, Lucia Caminiti<sup>2</sup>, Francesco Carella<sup>3</sup>, Giorgio Ciprandi<sup>4</sup>,  
Giovanna De Castro<sup>5</sup>, Maria De Filippo<sup>6</sup>, Massimo Landi<sup>7</sup>,  
Roberta Olcese<sup>8</sup>, Mario Vernich<sup>9</sup>, Martina Votto<sup>6</sup>, Salvatore Barberi<sup>8</sup>

<sup>1</sup> Pediatra in libera professione, Allergologia pediatrica, Messina; <sup>2</sup> UOC Pediatria, Allergologia pediatrica, Università degli Studi di Messina; <sup>3</sup> UOC Pediatria, Azienda Ospedaliera Universitaria Policlinico "Giovanni XXIII", Bari; <sup>4</sup> Clinica Allergologica, Casa di cura Villa Montalegno, Genova; <sup>5</sup> Dipartimento di Pediatria, Sapienza, Università di Roma; <sup>6</sup> Clinica Pediatrica, Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo, Pavia / Dipartimento di Scienze Clinico-Chirurgiche, Diagnostiche e Pediatriche, Università di Pavia; <sup>7</sup> National Healthcare System, Torino / IRIB-CNR, Palermo; <sup>8</sup> Centro Allergologia, Dipartimento di Pediatria, Istituto Giannina Gaslini, Genova; <sup>9</sup> UOC Pediatria, ASST-Rhodense, RHO, Milano

## CORRISPONDENZA

Ilenia Panasiti

ileniapanasiti89@gmail.com

**Conflitto di interessi:** Gli Autori dichiarano nessun conflitto di interessi.

**Come citare questo articolo:** Panasiti I, Caminiti L, Barberi S, et al. Allergia alle arachidi: lo stato dell'arte e i progressi della desensibilizzazione. Rivista di Immunologia e Allergologia Pediatrica 2022;36(03):3-9. <https://doi.org/10.53151/2531-3916/2022-11>

© Copyright by Società Italiana di Allergologia e Immunologia Pediatrica



OPEN ACCESS

L'articolo è OPEN ACCESS e divulgato sulla base della licenza CC-BY-NC-ND (Creative Commons Attribuzione - Non commerciale - Non opere derivate 4.0 Internazionale). L'articolo può essere usato indicando la menzione di paternità adeguata e la licenza; solo a scopi non commerciali; solo in originale. Per ulteriori informazioni: <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/deed.it>

## RIASSUNTO

L'allergia alle arachidi (AA) interessa l'1-3% dei bambini con un drammatico aumento negli ultimi decenni. Oggi la maggior parte delle linee guida internazionali raccomanda l'introduzione precoce delle arachidi nella prima infanzia, seppur con parecchie incertezze sulla quantità e frequenza di assunzione. L'AIT rappresenta l'unica strategia terapeutica in grado di modificare la storia naturale dell'AA. L'OIT ha mostrato i risultati più promettenti in termini di efficacia ma è associata ad alte percentuali di reazioni avverse, per lo più gastrointestinali. Nel 2020 la FDA e l'EMA hanno approvato l'immissione in commercio di Palforzia, farmaco biologico orale per pazienti di età 4-17 anni. Diversi studi sono in corso per migliorare la tollerabilità dell'OIT e standardizzare i protocolli. La SLIT, con minori eventi avversi locali, permette di offrire dosi molto inferiori rispetto all'OIT. La SCIT è gravata dai maggiori effetti avversi. L'EPIT, di cui è stato approvato il *Viaskin patch*, possiede il profilo di sicurezza maggiore, tuttavia i dati riguardanti l'efficacia non hanno soddisfatto i criteri stabiliti. Le nuove prospettive di studio stanno valutando l'utilizzo di farmaci biologici e probiotici in associazione a OIT o in monoterapia, dei primi l'Omalizumab e dei secondi il *Lactobacillus rhamnosus* stanno raccogliendo i maggiori successi. La terapia per l'AA è in continua evoluzione e nuove prospettive sono in via di sviluppo.

**PAROLE CHIAVE:** allergia alle arachidi, immunoterapia allergene specifica, tolleranza

## SUMMARY

*Peanut allergy (AA) affects 1-3% of children with a dramatic increase in the last few decades. Nowadays, international guidelines recommend the early introduction of peanuts in infancy, with poor information about the quantity and frequency of intake. AIT represents the only therapeutic strategy capable of modifying the natural history of the AA. The OIT has shown the most promising results in terms of efficacy with high rates of adverse reactions, mostly gastrointestinal. In 2020, the FDA and the EMA approved Palforzia, an oral biological drug for patients aged 4-17*

years. Several studies are ongoing to improve the OIT tolerability and standardize protocols. SLIT permits to offer much lower doses than OIT, but fewer local adverse events are shown. SCIT is burdened with the greatest systemic adverse effects. EPIT, for which the Viaskin patch has been approved, has the highest safety profile, however the efficacy data did not meet the established criteria. Innovative studies are evaluating the use of biological and probiotic drugs in monotherapy or associated with OIT, of the former Omalizumab, of the latter *Lactobacillus rhamnosus* are collecting the greatest successes. Therapy for AA is constantly evolving and new perspectives are ongoing developing.

**KEY WORDS:** peanut allergy, allergen immunotherapy, desensitization effectiveness

## INTRODUZIONE

L'allergia alle arachidi (AA) è una delle allergie alimentari di tipo IgE-mediato più comune nell'infanzia <sup>1</sup>. Interessa l'1-3% dei bambini, con un drammatico aumento negli ultimi decenni in varie parti del mondo occidentale in relazione alle diversità etniche/culturali legate al consumo dell'alimento <sup>1</sup>. Tra tutte, quella all'arachide si manifesta nella maggior parte dei casi con reazioni gravi e notevole impatto negativo sulla qualità di vita (QoL) del paziente e della sua famiglia <sup>2</sup>. Diversamente da altre allergie alimentari (latte o uovo) si risolve spontaneamente con l'età soltanto del 20% dei casi <sup>1,3</sup>. La gestione standard dell'allergia alimentare prevede la dieta di esclusione e il ricorso ai farmaci di emergenza in caso di reazione avversa. Ciascun paziente presenta in media una reazione avversa ogni 1-4 anni, dovuta a fenomeni di contaminazione dell'allergene <sup>4</sup>. Nello specifico, l'AA negli USA costituisce la causa più comune di anafilassi come motivo di accesso in Pronto Soccorso Pediatrico, nel 50-60% dei casi si tratta di episodi fatali <sup>5</sup>.

Oggi l'immunoterapia allergene specifica (AIT) rappresenta l'unica strategia attiva in grado di modificare la storia naturale dell'allergia. In accordo con le ultime linee guida EAACI 2018, l'AIT per via orale è raccomandata nei bambini affetti da AA a partire dai 4-5 anni di età, in cui la dieta di esclusione sia risultata inefficace o causi gravi limitazioni della sua QoL <sup>6</sup>. Esistono diverse forme di AIT in base alla via di somministrazione: orale, epicutanea, sublinguale, sottocutanea.

L'obiettivo principale della nostra revisione è quello di discutere delle nuove evidenze scientifiche per un'adeguata gestione clinica e farmacologica dell'AA e delle ultime novità nel campo della desensibilizzazione per questo alimento.

## L'EVOLUZIONE DELLE LINEE GUIDA SULLA PREVENZIONE DELL'AA

Sappiamo che fattori genetici e ambientali concorrono nel favorire lo sviluppo dell'AA. Si stima che la familiarità incida intorno all'81,6%, con differenze razziali e di genere (maschi > femmine) <sup>1</sup>. Tra i fattori ambientali, la carenza di vitamina D, una maggiore "igiene" (ovvero una ridotta esposizione microbica) e una compromissione della barriera cutanea in bambini affetti da dermatite atopica (DA) sono associate a una maggiore incidenza di AA <sup>1</sup>. In donne in gravidanza, in allattamento o nella prima infanzia sono stati tentati molti interventi preventivi a base di integratori vitaminici, olio di pesce, prebiotici, terapie emollienti precoci, con incerte evidenze <sup>7</sup>. Fino al 2008, le linee guida delle principali società internazionali raccomandavano di ritardare l'introduzione di alimenti allergenici, tra cui le arachidi, fino ai 3

anni di età, basandosi sulla teoria secondo cui la mancata esposizione durante la prima infanzia, considerata una finestra evolutiva di elevata suscettibilità, ne avrebbe impedito la sensibilizzazione <sup>7</sup>. Al contrario, in seguito, si vide che una prima esposizione cutanea a un allergene favorisce di contro una sensibilizzazione IgE-mediata <sup>8</sup>. La ritardata ingestione di arachidi rappresentava tuttavia un rischio documentato nei fratelli di bambini allergici alle arachidi. Inizialmente attribuita a una maggiore suscettibilità genetica intrinseca, veniva poi dimostrato che la causa fosse l'evitamento delle arachidi nella dieta delle famiglie di bambini con AA <sup>7,9</sup>. Lo studio di riferimento LEAP del 2015 fu il primo a dimostrare che l'introduzione delle arachidi in bambini ad alto rischio (lattanti con DA grave e/o allergia all'uovo) di età compresa tra 4-6 mesi riduceva la prevalenza dell'AA a 5 anni di età di oltre l'80% rispetto all'introduzione dopo i 12 mesi di età <sup>10</sup>. Altri studi rilevavano successivamente ulteriori fattori di rischio indipendenti nel contesto dell'evitamento dalla dieta, quali la suscettibilità genetica correlata al gene *MALT1* e alleli *HLA* o la colonizzazione da parte di *Staphylococcus aureus* <sup>7</sup>. Oggi, dunque, la maggior parte delle linee guida internazionali raccomanda l'introduzione precoce delle arachidi nella prima infanzia (Tab. I). Restano ancora parecchie incertezze sulla quantità e sulla frequenza di assunzione delle arachidi, così come sul beneficio dell'ingestione precoce per i bambini a minor rischio.

## LE NOVITÀ DELLA DESENSIBILIZZAZIONE

### Principi generali

L'AIT rappresenta potenzialmente una terapia curativa per l'AA a partire dai 4-5 anni di età <sup>16</sup>. Consiste nell'esposizione ripetuta a intervalli regolari a un allergene, in questo caso alle arachidi, in quantità progressivamente crescenti, con lo scopo di indurre la desensibilizzazione e/o aumentare la soglia di reattività verso lo stesso <sup>2,6,11</sup>. Se l'acquisizione della desensibilizzazione è ormai provata in corso di trattamento, meno comune è l'ottenimento dell'efficacia a lungo termine dell'AIT, ovvero la tolleranza o *post desensitization effectiveness*, che consiste nella possibilità di assumere l'alimento senza presentare reazioni avverse, dopo un periodo più o meno lungo in cui il soggetto non sia stato esposto all'allergene <sup>11,12</sup>. Dal punto di vista immunologico, l'AIT determina una riduzione dell'attività pro-allergenica delle cellule della linea Th2 verso un aumento della popolazione Th1, con produzione di IL-10, incremento delle IgG4, inibizione della risposta IgE-mediata <sup>2</sup>.

**TABELLA I.** Tabella riassuntiva delle indicazioni fornite dalle principali linee guida internazionali sull'introduzione precoce delle arachidi (da Trogen et al., 2022, mod.)<sup>7</sup>. *Summary of international consensus guidelines on early introduction of peanuts (from Trogen et al., 2022, mod.)<sup>7</sup>.*

Società internazionale	Raccomandazioni
<i>American Academy of Pediatrics (AAP), 2019</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Lattanti ad alto rischio (eczema grave e/o allergia all'uovo): 4-6 mesi di età</li> <li>Lattanti a medio rischio (eczema lieve/moderato): 6 mesi di età</li> <li>Lattanti a basso rischio (no eczema e/o allergia alimentare): l'arachide può essere introdotta liberamente nella dieta secondo preferenze della famiglia e pratiche culturali</li> </ul>
<i>European Academy of Allergy and Immunology (EAACI), 2020</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Introdurre le arachidi nella dieta in una forma adeguata all'età come parte dell'alimentazione complementare nei lattanti</li> </ul>
<i>Asia Pacific Association of Pediatric Allergy, Respiratory &amp; Immunology (APAPARI), 2017</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Lattanti sani: introdurre alimenti complementari a 6 mesi di età</li> <li>Lattanti ad alto rischio (storia familiare di atopia/ eczema grave): nessun ritardo nell'introduzione di alimenti allergenici e test alle arachidi</li> </ul>
<i>Australian Society of Clinical Immunology and Allergy (ASCIA), 2020</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Intorno ai sei mesi introdurre cibi solidi allergenici, comprese le arachidi anche nei bambini ad alto rischio di allergia</li> </ul>
<i>Canadian Paediatric Society (CPS), 2021</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Lattanti ad alto rischio: incoraggiare l'introduzione di arachidi 6 mesi, ma non prima dei 4 mesi</li> <li>Lattanti a basso rischio: gli alimenti allergenici possono essere introdotti intorno ai 6 mesi di età</li> <li>Assicurarsi l'assunzione continua di porzioni regolari per mantenere la tolleranza</li> </ul>
<i>German Society for Allergology and Clinical Immunology (DGAKI), 2014</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Introdurre cibi solidi, compresi i cibi allergizzanti, ai bambini di età superiore ai 4 mesi. L'introduzione di cibi solidi non dovrebbe essere ritardata come mezzo di prevenzione delle allergie</li> </ul>
<i>National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID), 2017</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Lattanti ad alto rischio (eczema grave e/o allergia all'uovo): sIgE e/o SPT e, se necessario, un TPO. In base ai risultati del test, introdurre alimenti contenenti arachidi già da 4 a 6 mesi di età</li> <li>Lattanti a medio rischio (eczema lieve/moderato): introdurre cibo contenente arachidi intorno ai 6 mesi di età</li> <li>Lattanti a basso rischio (no eczema e/o allergia alimentare): introdurre cibi contenenti arachidi liberamente secondo preferenze della famiglia e pratiche culturali</li> </ul>

Principali controindicazioni assolute all'avvio dell'AIT includono: scarsa aderenza, asma incontrollato, malattie sistemiche autoimmuni in fase attiva, neoplasia maligna attiva, esofagite eosinofila (EoE). Tra le controindicazioni relative: DA grave, orticaria cronica, malattie cardiovascolari, terapia con beta-bloccanti o ACE-inibitore<sup>6</sup>.

Prima di avviare il protocollo terapeutico è opportuno confermare la diagnosi. Una chiara anamnesi di reazione IgE-mediata dopo ingestione delle arachidi in presenza di SPT e/o dosaggio delle IgE specifiche (sIgE) è suggestiva di allergia. Nei casi meno chiari è necessario eseguire un test di provocazione orale (TPO), anche al fine di definire la dose soglia di reazione, ovvero la dose iniziale di allergene da offrire durante l'AIT<sup>11,12</sup>. In totale, 16 sono le proteine di arachidi conosciute a oggi, distinte per pattern di sensibilizzazione. I quattro componenti principali associati a reazioni gravi sono Ara h 1 e Ara h 3, entrambi membri della superfamiglia *Cupina*, e Ara h 2 e Ara h 6, membri della superfamiglia *Prolamina*<sup>2,13</sup>. Di questi, Ara h 2 è il marker principale implicato nelle reazioni anafilattiche più gravi<sup>13</sup>. Di contro

la reattività ad Ara h 8 e 9 è associata a blanda sintomatologia, espressione di cross-reattività ad allergeni pollinici<sup>2</sup>.

In generale l'AIT consta di una fase di incremento, seguita da una di mantenimento. Durante la prima si incrementa la dose dell'allergene somministrato in ambiente ospedaliero, successivamente la massima dose tollerata viene poi assunta giornalmente a casa fino al successivo incremento di dose, di solito 1 volta a settimana o ogni 2 settimane. Vi è tuttavia un'estrema eterogeneità nei protocolli per quanto riguarda la durata, il dosaggio, la via di somministrazione<sup>11</sup>.

Sulla base della via di somministrazione, l'AIT può essere suddivisa in: immunoterapia orale (OIT), epicutanea (EPIT), sublinguale (SLIT), sottocutanea (SCIT) (Tab. II).

### Immunoterapia orale (OIT)

I primi studi sull'OIT alle arachidi furono pubblicati nel 2009, da allora i risultati furono incoraggianti ma gravati da un'estrema eterogeneità dei protocolli, per il tipo di prodotto usato (farina di arachidi sgrassata,

**TABELLA II.** Tabella di comparazione tra i diversi approcci terapeutici di AIT (OIT vs SLIT vs SCIT vs EPIT) per la cura dell'allergia alle arachidi (da Galletta et al., 2022, mod.)<sup>11</sup>. *Comparison between different therapeutic approaches of AIT (OIT vs. SLIT vs. EPIT vs. SCIT) for the treatment of peanut allergy (from Galletta et al., 2022, mod.)<sup>11</sup>.*

Via di somministrazione	Meccanismi immunologici	Efficacia	Sicurezza	Prodotto commerciale
OIT	Attiva le cellule dendritiche nella mucosa intestinale, aumenta la funzione di CD4+FOXP3+ Treg e la produzione di INF $\gamma$ , sposta il profilo delle citochine da Th2 a Th1 con diminuzione di IL-4 e IL-13	Desensibilizzazione Possibile tolleranza Miglioramento della qualità di vita	Comuni: gastrointestinali (reazioni orofaringee, dolore addominale, vomito)  Orticaria  Anafilassi  Esofagite eosinofila	PALFORZIA (Palforzia Aimmune Therapeutics, Brisbane, CA, USA) <sup>16,17</sup> approvato nel 2020 da FDA ed EMA
SLIT	Attiva le cellule di Langerhans nella mucosa orale, induce la produzione di IL-10, TGF $\beta$ e citochine Th2 regolatrici	Ben tollerato  Modesta desensibilizzazione  Miglioramento della qualità di vita	Rari: principalmente reazioni orofaringee  Reazioni sistemiche rare	/
EPIT	Attiva le cellule di Langerhans nell'epidermide e una sottopopolazione di cellule dendritiche che esprimono CTLA-4, induce la risposta di Tregs e riduce il reclutamento cutaneo degli eosinofili	Profilo di sicurezza migliore di OIT e SLIT  Applicazione domestica  Ridotta frequenza di follow-up medico	Rari: eritema locale o eczema nel sito di applicazione	VIASKIN PATCH (DBV Technologies, Francia e USA) <sup>27,28</sup> non ancora approvato
SCIT	Attiva le cellule dendritiche sottocutanee immature, che migrano ai linfonodi locali, inducendo lo sviluppo di Treg e soppressione della risposta Th2	Possibile somministrazione ogni 1-2 settimane  Possibile buona efficacia	Comuni: reazione locale al sito di applicazione  Reazioni sistemiche gravi  Anafilassi	/

OIT: immunoterapia orale; SLIT: sublinguale; EPIT: epicutanea; SCIT: sottocutanea.

arachidi tostate o lessate), durata, dosi di mantenimento, *endpoints* primari, profili di sicurezza<sup>11,14</sup>. Tra i più importanti, si menzionano lo studio STOP II condotto da Akarsu et al. (2014), in cui 24/39 bambini (62%) dopo 6 mesi di OIT di mantenimento con 800 mg di arachidi superavano il test in doppio cieco contro placebo (DBPCFC) assumendo 1,4 g di arachidi vs zero pazienti del gruppo di controllo. Non venivano segnalati eventi avversi gravi durante il trattamento<sup>15</sup>. Più recentemente, Vickery et al. nel 2017 confrontavano l'efficacia e

la sicurezza di OIT con basse dosi di arachidi (300 mg) rispetto alla somministrazione di alte dosi (3 g) in bambini di età prescolare. Non si registravano differenze significative in termini di desensibilizzazione e tolleranza tra i due gruppi, ma un più alto tasso di eventi avversi nel gruppo ad alto dosaggio<sup>14</sup>. Successivamente, due studi principali portarono nel 2020 l'FDA, e successivamente l'EMA, ad approvare l'immissione in commercio di AR101 (Palforzia), un farmaco biologico orale costituito da polvere

di arachidi private di grassi, per pazienti di età compresa tra 4 e 17 anni con diagnosi confermata di AA<sup>16,17</sup>. Nel primo studio del 2018 PALISADE di fase II, il 62% della popolazione trattato con dose di mantenimento di 300 mg superava il *challenge* assumendo 1,043 mg di arachidi vs zero pazienti del gruppo placebo<sup>18</sup>. Successivamente nello studio di fase III condotto da Vickery et al.<sup>19</sup>, AR101 (300 mg) veniva somministrato a 496 bambini per 12 mesi, il 67% superava il *challenge* assumendo 600 mg di arachidi vs il 4% del gruppo placebo. Il 60% dei pazienti presentava eventi avversi lievi-moderati, solo il 4,3% eventi avversi gravi. Gli stessi autori, in uno studio di follow-up di 2 anni sui partecipanti a PALISADE, descrivevano una maggiore sicurezza ed efficacia nel gruppo con maggiore durata di somministrazione giornaliera (300 mg/die per 24-56 settimane)<sup>20</sup>.

OIT ha dunque mostrato i risultati più promettenti in termini di efficacia nel trattamento dell'AA. Jones et al. in uno studio recente pubblicavano i primi risultati di un DBPCFC, descrivendo il raggiungimento della tolleranza dopo 2 anni e mezzo di trattamento in circa il 70% di 96 bambini di età media < 4 anni. Di questi 1 su 5 era ancora in remissione dopo 26 settimane dalla sospensione di OIT<sup>21</sup>.

Di contro, l'OIT è associata ad alte percentuali di reazioni avverse, la maggior parte delle quali lievi. Il sintomo più comunemente riportato è il dolore addominale<sup>22,23</sup>, le reazioni avverse gravi si registrano generalmente durante la fase di incremento della dose, ma possono comparire anche durante la fase di mantenimento a casa<sup>11,14,22,23</sup>. L'esofagite eosinofila è stata documentata come evento avverso, con un'incidenza dello 0,3%<sup>11,14</sup>. Molteplici cofattori (assunzione a stomaco vuoto o irregolare, infezioni, esercizio fisico, uso di altri farmaci, mestruazioni, asma/rinite allergica non controllati) aumentano il rischio di reazione avversa<sup>14</sup>. Il clinico deve preventivamente informare la famiglia dei rischi correlati alla terapia all'inizio del trattamento con OIT.

Diversi tentativi sono in corso di studio per migliorare la tollerabilità dell'OIT, un primo approccio è quello di rallentare la fase di incremento, aumentando le dosi più lentamente usando minori quantità di allergene. Un secondo approccio è quello di ridurre il potere allergenico delle arachidi attraverso trattamenti termici, chimici o enzimatici di idrolisi, quest'ultimo il più efficace<sup>2</sup>. Un prodotto ipoallergenico generato da arachidi bollite è stato utilizzato in uno studio pilota BOPI-1, di fase IIb/III per 12 mesi di trattamento su 47 bambini di età compresa tra 8-16 anni con assunzione di 1,44 g di arachidi<sup>2</sup>. Un protocollo alternativo è stato di recente proposto da Yahia et al., i quali hanno stratificato una popolazione di bambini in tolleranti alle arachidi (100-300 mg) e in molto tolleranti ( $\geq$  300 mg) sottoposti a OIT per 40 settimane fino ad assumere 2 g di arachidi 3 volte a settimana. Secondo gli autori un approccio individualizzato di OIT, diversamente da quello *one size fits all*, ovvero taglia unica, può rivelarsi clinicamente più vantaggioso<sup>24</sup>.

Smeeckens et al. hanno infine valutato 69 bambini di età compresa tra 12 e 48 mesi che ricevevano OIT alle arachidi con significativo aumento di IgG4 e IgA specifiche per arachidi nella saliva rispetto al gruppo placebo, a 30 e 82 settimane. L'utilità del campione salivare, più facilmente ottenuto, potrebbe essere in direzione dello sviluppo di biomarcatori predittivi della risposta all'OIT<sup>25</sup>.

## Immunoterapia sublinguale (SLIT)

Questo metodo, attualmente utilizzato per la rinite allergica, si esegue somministrando per via sublinguale l'allergene, che viene dunque ingerito. Attualmente la SLIT viene praticata con estratti derivati dall'alimento fresco, ma privi di una adeguata standardizzazione. La dose è 100-1.000 volte inferiore a quella utilizzata nell'OIT<sup>11</sup>. Sono in corso due studi di fase I e II che utilizzano un estratto di arachidi con adiuvante lipidico<sup>24</sup>. I risultati di uno studio a lungo termine su bambini di età 1-11 anni descrivevano una desensibilizzazione parziale ma clinicamente significativa<sup>26</sup>. SLIT è ben tollerata, gli eventi avversi sono rari e generalmente locali a livello orofaringeo<sup>4,11</sup>.

## Immunoterapia epicutanea (EPIT)

L'EPIT si basa sul rilascio di allergeni tramite un *patch* cutaneo applicato sul braccio o tra le spalle. I protocolli prevedono l'applicazione per un tempo che va da poche ore fino a raggiungere le 24 ore al giorno. Risultati promettenti venivano ottenuti inizialmente dai primi studi sperimentali di fase I e II con *Viaskin patch* per le arachidi. Un DBPCFC di fase III in cui 356 bambini di età compresa tra 4-11 anni venivano trattati con terapia epicutanea *Viaskin patch* con 250  $\mu$ g (VP250) di estratti di arachidi vs placebo otteneva, dopo 12 mesi di trattamento, una percentuale di *non responder* statisticamente significativa (21,7%)<sup>27</sup>. I dati non soddisfacevano i criteri stabiliti dalla FDA, ma la compagnia produttrice ha richiesto ugualmente la licenza per il prodotto, al momento negata. L'EPIT è generalmente ben tollerata, possiede un profilo di sicurezza migliore rispetto all'OIT e alla SLIT, con effetti collaterali locali (eritema locale ed eczema nella sede di applicazione)<sup>11</sup>. La sicurezza si conferma nello studio REALISE di fase III condotto da Pongracic et al. in cui 294 bambini 4-11 anni vs placebo venivano trattati con VP250 fino a 3 anni, riportando reazioni cutanee locali; di questi solo 7 sono stati trattati con adrenalina, nessuno con anafilassi grave<sup>28</sup>.

## Immunoterapia sottocutanea (SCIT)

Gli studi sulla SCIT sono in atto focalizzati sull'impiego di varianti ipoallergeniche con ridotta reattività per le IgE. Questa via di somministrazione è associata a un elevato tasso di eventi avversi sistemici durante le fasi sia di incremento che di mantenimento. Sono pertanto necessari ulteriori studi per valutare la sicurezza e l'efficacia di questo metodo nei bambini<sup>2,11</sup>.

## Nuove prospettive

I prodotti biologici, inclusi farmaci e agenti immunomodulanti o integratori alimentari come prebiotici o probiotici, possono stimolare, migliorare o modulare la risposta immunitaria e quindi aiutare a gestire i sintomi se somministrati insieme all'OIT. Negli ultimi anni sono stati condotti diversi studi per valutare il loro ruolo nel trattamento dell'AA.

### *Omalizumab*

L'Omalizumab (Xolair) è un anticorpo monoclonale anti-IgE attualmente approvato per il trattamento di asma grave, poliposi nasale e orticaria



cronica spontanea. Numerosi studi stanno valutando l'attività di Omalizumab in monoterapia o in aggiunta all'OIT<sup>11</sup>. Sulla scia di un iniziale studio svedese di fase II del 2019, diversi lavori stanno sperimentando la sua utilità come terapia aggiuntiva per l'OIT nell'AA. Nello specifico, uno studio australiano di fase IV, OPAL, e uno studio multicentrico di fase III, entrambi sotto la designazione della FDA statunitense<sup>2</sup>.

In accordo con le linee guida EAACI, l'uso di Omalizumab può essere preso in considerazione nei pazienti con reazioni sistemiche<sup>6</sup> poiché riduce il rischio di reazioni gravi durante la fase di aumento della dose e favorisce una rapida fase di mantenimento<sup>2,11</sup>. Grazie a questi studi verrà quindi dimostrato se esiste un chiaro vantaggio per l'OIT associata a Omalizumab rispetto all'OIT standard.

### Dupilumab

Dupilumab (Dupixent) è il primo biologico approvato dalla FDA e dall'EMA per il trattamento della DA e dell'asma bronchiale Th2-mediato. È un anticorpo monoclonale diretto contro la catena  $\alpha$  del recettore IL-4 e IL-13. È in corso uno studio di fase II controllato con placebo su una popolazione pediatrica per valutare l'efficacia e la sicurezza di Dupilumab in aggiunta all'AR101<sup>2</sup>. Altri studi sono in corso per valutare Dupilumab in aggiunta a OIT o come monoterapia per l'allergia alle arachidi<sup>11</sup>.

### Abatacept

Abatacept (Orencia) è una proteina di fusione che si lega alle molecole costimolatorie CD80 e D86 sulle cellule presentanti l'antigene. Appartiene a una nuova classe di medicinali chiamati farmaci biologici antireumatici modificanti la malattia. Attualmente, Abatacept è stato testato come adiuvante dell'OIT per l'allergia alle arachidi, seppur con potenziali effetti avversi di natura infettiva. In corso uno studio canadese ATARI di fase IIa che mira a confrontare 24 settimane di Abatacept rispetto al placebo come adiuvante dell'OIT alle arachidi con completamento previsto nel 2023<sup>2</sup>.

### Pre/probiotici

L'uso dei probiotici come terapia aggiuntiva per l'OIT potrebbe migliorare la tollerabilità e diminuire gli effetti avversi gastrointestinali. Un primo studio di successo in bambini di 1-10 anni con AA veniva condotto con *Lactobacillus rhamnosus* con raggiungimento della tolleranza a 2-5 settimane dopo l'interruzione di OIT e diminuzione delle risposte al *prick test*, dei livelli di IgEs e aumento delle IgG4<sup>2,11</sup>. Un altro studio australiano valutava la tolleranza su una popolazione di bambini in terapia con OIT con una dose giornaliera di arachidi tostate in polvere in combinazione con una fibra alimentare modificata (mais butirrilato con amido di amiloso). Questo adiuvante prebiotico mira a migliorare i livelli dell'acidi grassi a catena corta favorendo un microbioma intestinale antiallergico<sup>2</sup>. Sulla stessa linea lo studio di Blackman et al. del 2022 in cui veniva analizzato il microbioma orale e intestinale in una coorte di 17 bambini sottoposti a OIT alle arachidi fino al raggiungimento di 300 mg di mantenimento entro 40 settimane. I soggetti presentavano una maggiore biodiversità del microbioma orale post-OIT con prevalenza di Actinobacteria e incremento, seppur

non significativo, degli acidi grassi fecali a catena corta. Il microbioma intestinale post-OIT non differiva rispetto al basale<sup>29</sup>.

### Vaccini a DNA e peptidi

Vaccini a DNA e terapie con peptidi ipoallergenici sono in corso di studio con vie di somministrazione intradermica. L'ARA-LAMP-vax (*Immunomic Therapeutics Inc.*) comprende un DNA plasmide codificante per i principali allergeni delle arachidi Ara h 1, Ara h 2 e Ara h 3, associato a una proteina di fusione di membrana lisosomiale (LAMP), è attualmente in fase di test per la sicurezza, tollerabilità e risposta immunitaria in uno studio di fase I in 20 pazienti di età compresa tra 12 e 17 anni<sup>2</sup>. La tecnologia LAMP devia il prodotto proteico sintetizzato Ara h direttamente al lisosoma nelle cellule dendritiche, rendendole prontamente disponibili per la formazione dei complessi antigene-MHC-II. Sono stati tuttavia sollevati dei problemi a causa dell'ipotetico rischio di integrazione del vaccino stesso nel genoma o della persistenza a lungo termine del DNA plasmidico, che potrebbe portare a innescare la produzione di anticorpi anti-DNA<sup>2</sup>. Aspetti, questi, che richiederanno ulteriori considerazioni. Un approccio alternativo per prevenire gli eventi avversi IgE-mediati consiste nell'utilizzare frammenti peptidici reattivi dei linfociti T dell'allergene che non sono riconosciuti dagli anticorpi. Ricerche australiane sono in corso con studi di fase I in tal senso su popolazioni di adulti<sup>2</sup>.

## CONCLUSIONI

Le evidenze nel campo della terapia per l'AA sono in continuo sviluppo, come testimoniano i molteplici trial clinici in corso e le nuove prospettive. L'OIT possiede i risultati più promettenti in termini di efficacia, consentendo la somministrazione di dosi elevate di allergene, seppur con alta percentuale di reazioni avverse rispetto ad altre vie di somministrazione. Palforza, recentemente approvato dall'FDA, rappresenta un'opzione terapeutica innovativa purché i nuovi studi semplifichino la standardizzazione dei metodi e dei protocolli, considerando anche il possibile utilizzo di Omalizumab, o di altri farmaci biologici, come terapia adiuvante. Ancora inesplorata, ma imprescindibile, resta la questione legata al rapporto costo-efficacia di questa formula di trattamento. In conclusione, l'AIT rappresenta un trattamento curativo emergente nei bambini con AA, per la quale identificare i soggetti con una più alta probabilità di allergia persistente, standardizzare i protocolli e scoprire *markers* predittivi affidabili porterebbe a un pieno successo della terapia nella pratica clinica.

### Bibliografia

- Abrams EM, Chan ES, Sicherer S. Peanut allergy: new advances and ongoing controversies. *Pediatrics*. 2020;145:e20192102. <https://doi.org/10.1542/peds.2019-2102>
- Reinwald S, Rolland JM, O'Hehir RE, et al. Peanut oral immunotherapy: current trends in clinical trials. *Immunother Adv* 2022;2:ltac004. <https://doi.org/10.1093/immadv/ltac004>
- Krogulska A, Wood RA. Peanut allergy diagnosis: moving from basic to more elegant testing. *Pediatr Allergy Immunol* 2020;31:346-57.

- 4 Chiera F, Caminiti L, Crisafulli F. L'allergia alimentare si può curare? *Rivista di Immunologia e Allergologia Pediatrica* 2019;1:13-19.
- 5 Huang F, Chawla K, Järvinen KM, et al. Anaphylaxis in a New York City pediatric emergency department: triggers, treatments, and outcomes. *J Allergy Clin Immunol* 2012;129:162-8.e1-3. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2011.09.018>
- 6 Pajno GB, Fernandez-Rivas M, Arasi S, et al. EAACI Guidelines on allergen immunotherapy: IgE-mediated food allergy. *Allergy* 2018;73:799-815. <https://doi.org/10.1111/all.13319>
- 7 Trogen B, Jacobs S, Nowak-Wegrzyn A. Early introduction of allergenic foods and the prevention of food allergy. *Nutrients* 2022;14:2565. <https://doi.org/10.3390/nu14132565>
- 8 Lack G. Epidemiologic risks for food allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2008;121:1331-1336. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2008.04.032>
- 9 Halcken S, Muraro A, de Silva D, et al. EAACI guideline: preventing the development of food allergy in infants and young children (2020 update). *Pediatr Allergy Immunol* 2021;32:843-858. <https://doi.org/10.1111/pai.13496>
- 10 Du Toit G, Roberts G, Sayre PH, et al. Randomized trial of peanut consumption in infants at risk for peanut allergy. *N Engl J Med* 2015;372:803-813. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1414850>
- 11 Galletta F, Crisafulli G, Arasi S. An overview of the current state of food desensitization. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2022. <https://doi.org/10.1097/ACI.0000000000000846>
- 12 Arasi S, Castagnoli R, Pajno GB. Oral immunotherapy in pediatrics. *Pediatr Allergy Immunol* 2020;31(Suppl. 24):51-53. <https://doi.org/10.1111/pai.13159>
- 13 Palladino C, Breiteneder H. Peanut allergens. *Mol Immunol* 2018;100:58-70.
- 14 Akarsu A, Brindisi G, Fiocchi A, et al. Oral immunotherapy in food allergy: a critical pediatric perspective. *Front Pediatr* 2022;10:842196. <https://doi.org/10.3389/fped.2022.842196>
- 15 Anagnostou K, Islam S, King Y, et al. Assessing the efficacy of oral immunotherapy for the desensitisation of peanut allergy in children (STOP II): a phase 2 randomised controlled trial. *Lancet* 2014;383:1297-1304. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)62301-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)62301-6)
- 16 US Food & Drug Administration. Palforzia. 2020. Available at: <https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/allergenics/palforzia> (ultimo accesso settembre 2022).
- 17 European Medicines Agency. Palforzia. 2020. Available at: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/palforzia> (ultimo accesso settembre 2022).
- 18 Bird JA, Spergel JM, Jones SM, et al. Efficacy and safety of AR101 in oral immunotherapy for peanut allergy: results of ARC001, a randomized, double-blind, placebo-controlled phase 2 clinical trial. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2018;6:476-85.e3. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2017.09.016>
- 19 Investigators PGoC, Vickery BP, Vereda A, Casale TB, et al. AR101 oral immunotherapy for peanut allergy. *N Engl J Med* 2018;379:1991-2001. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1812856>
- 20 Vickery BP, Vereda A, Nilsson C, et al. Continuous and daily oral immunotherapy for peanut allergy: results from a 2-year open-label follow-on study. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2021;9:1879-1889.e14. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2020.12.029>
- 21 Jones SM, Kim EH, Nadeau KC, et al. 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. *The Lancet* 2022;399:359-371. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)02390-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)02390-4)
- 22 Arasi S, Caminiti L, Crisafulli G, et al. The safety of oral immunotherapy for food allergy during maintenance phase: effect of counselling on adverse reactions. *World Allergy Organ J* 2019;12:100010. <https://doi.org/10.1016/j.waojou.2018.11.008>
- 23 Ciaccio C, Goldsobel AB, Anagnostou A, et al. Participant characteristics and safety outcomes of peanut oral immunotherapy in the RAMSES and ARC011 trials. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2022;S1081-1206(22)00657-3. <https://doi.org/10.1016/j.anaai.2022.07.033>
- 24 Nair LG, Capucilli P. Peanut oral immunotherapy: reconsidering a one-size-fits-all approach. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2022;129:265-266. <https://doi.org/10.1016/j.anaai.2022.06.018>
- 25 Smeekens JM, Baloh C, Lim N, et al. Peanut-specific IgG4 and IgA in saliva are modulated by peanut oral immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2022;S2213-2198(22)00800-5. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2022.07.030>
- 26 Kim EH, Yang L, Ye P, et al. Long-term sublingual immunotherapy for peanut allergy in children: clinical and immunologic evidence of desensitization. *J Allergy Clin Immunol* 2019;144:1320-1326.e1. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2019.07.030>
- 27 Fleischer DM, Greenhawt M, Sussman G, et al. Effect of epicutaneous immunotherapy vs placebo on reaction to peanut protein ingestion among children with peanut allergy: the PEPITES randomized clinical trial. *JAMA* 2019;321:946-955. <https://doi.org/10.1001/jama.2019.1113>
- 28 Pongracic JA, Gagnon R, Sussman G, et al. Safety of epicutaneous immunotherapy in peanut-allergic children: REALISE randomized clinical trial results. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2022;10:1864-1873.e10. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2021.11.017>
- 29 Blackman AC, Thapa S, Venkatachalam A, et al. Insights into microbiome and metabolic signatures of children undergoing peanut oral immunotherapy. *Children (Basel)* 2022;9:1192. <https://doi.org/10.3390/children9081192>