

COMUNICAZIONE BREVE

SHORT COMMUNICATION

L'effetto nocebo come causa di non aderenza alla immunoterapia sublinguale in compresse

Nocebo effect as a cause of non-adherence to sublingual immunotherapy in tablets

A. ARENA, M.E. BRUNO*, P. FALAGIANI*

Ambulatorio di Allergologia, ASL 5, Messina; * Direzione Scientifica, Lofarma S.p.A., Milano

Parole chiave

Aderenza • Allergoide sublinguale • Effetto nocebo • Immunoterapia • Reazioni avverse

Key words

Adherence • Sublingual allergoid • Nocebo effect • Immunotherapy • Adverse reactions

Riassunto

Premessa

Mentre l'effetto placebo di un medicamento è noto a chiunque, meno conosciuto è quello "nocebo". A quest'ultimo sono ascrivibili le reazioni avverse aspecifiche che si osservano nei pazienti che ricevono un placebo. Spesso in corso di immunoterapia sublinguale (SLIT) il paziente lamenta tali reazioni avverse aspecifiche che possono persino portare all'interruzione della terapia.

Obiettivo

Scopo di questo studio retrospettivo è stato quello di valutare l'incidenza delle reazioni avverse totali e di quelle da effetto "nocebo" in una casistica di pazienti sottoposti a immunoterapia con allergoide sublinguale in compresse.

Metodi

Abbiamo esaminato 356 pazienti (età: 7-54 anni) affetti da rinite allergica e/o asma bronchiale. La terapia iniziale veniva effettuata mediante schema "semi-rush" o "ultra-rush", il mantenimento a 2 compresse la settimana.

Risultati

Durante lo studio abbiamo osservato 33 reazioni avverse, su 356 pazienti trattati e 58.910 dosi somministrate (9,2 e 0,05% rispettivamente). Dieci reazioni su 33 sono state considerate reazioni "aspecifiche": vertigini, cefalea, astenia, sedazione. Ai pazienti che hanno interrotto la SLIT con allergoide in compresse per reazioni avverse di tipo "aspecifico" è stato somministrato un placebo. In tutti i casi la sintomatologia riferita veniva confermata anche con la sostanza inerte, confermando la diagnosi di effetto "nocebo". Tutti i pazienti hanno quindi continuato il trattamento. Nei casi di effetto "nocebo" intervenuto durante l'induzione rapida, il trattamento è proseguito con lo schema "ultra-rush" e poi con il mantenimento senza ulteriori reazioni avverse.

Conclusioni

L'effetto "nocebo" andrebbe sempre considerato durante SLIT perché può ridurre l'aderenza alla terapia in un considerevole numero di pazienti.

Summary**Background**

While the placebo effect of a medication is well known, the "nocebo" one is less known. This can be responsible of the non specific adverse reactions that can be observed in the patients receiving placebo. During sublingual immunotherapy (SLIT) the patient often complains for these non specific adverse reaction that can even cause the interruption of the therapy.

Objective

Scope of this retrospective study was to evaluate the incidence of all the adverse reactions and of those due to a "nocebo" effect in a population of patients treated with an allergoid SLIT in tablets.

Methods

We evaluated 356 patients (7-54 years) with allergic rhinitis and/or bronchial asthma. The initial therapy was performed through either a "semi-rush" or an "ultra-rush" schedule, the maintenance therapy with two tablets per week.

Results

During the study we observed 33 adverse reactions out of 356 treated patients and 58,910 doses administered (9.2 and 0.05% respectively). We considered 10 reactions out of 33 as "non specific": dizziness, headache, asthenia and sedation. The patients that interrupted the allergoid SLIT because of these "non specific" adverse reactions received a placebo. In all the cases the referred symptoms were observed also with the placebo, confirming the diagnosis of "nocebo" effect. All the patients thus continued the treatment. When the "nocebo" effect occurred during the "semi-rush" induction, the treatment was continued with the "ultra-rush" schedule and then with the maintenance therapy without any further adverse reaction.

Conclusions

The "nocebo" effect should always be considered during SLIT because it can reduce the compliance to therapy in many patients.

Introduzione

L'Immunoterapia specifica sublinguale (SLIT) rappresenta una valida opzione alla immunoterapia sottocutanea per il trattamento delle allergie respiratorie. Sicurezza e tollerabilità sono i punti di forza della SLIT, ampiamente validati da molti trial, confermati dal *Position Paper* del WHO¹. Trattamenti prolungati non si accompagnano ad un aumento di reazioni avverse^{2,3}. Tuttavia anche per la SLIT, come per qualunque altro farmaco, esiste la possibilità di indurre un effetto "nocebo", fenomeno meno conosciuto di quello "placebo", ma abbastanza studiato negli ultimi anni^{4,5}. Si definisce effetto "nocebo" una reazione avversa secondaria all'assunzione di una sostanza inerte, in un paziente convinto di avere assunto un medicamento attivo. Così come l'effetto placebo, anche quello "nocebo" è condizionato dall'aspettativa di salute del paziente, dal suo stato psicologico, dalle informazioni ricevute dal medico e dalla lettura delle informazioni allegate al farmaco.

L'effetto "nocebo" può essere causa di reazioni avverse "non specifiche" durante la somministrazione di una terapia che a loro volta possono causare una scarsa *compliance* del paziente al trattamento.

Scopo del presente studio è la valutazione retrospettiva dell'incidenza dell'effetto "nocebo" in un vasto campione di pazienti sottoposti a SLIT con allergoide sublinguale in compresse durante un lasso di tempo di 3 anni (dal 2004 al 2006) in relazione ai diversi schemi posologici impiegati, e delle conseguenze dello stesso sull'aderenza del paziente alla terapia.

Materiale e metodi

Sono stati valutati 356 pazienti (età 7-54 anni) affetti da rinite allergica e/o asma bronchiale afferenti consecutivamente dal gennaio 2004 al luglio 2006, presso gli Ambulatori di Allergologia della provincia di Messina. La diagnosi clinica veniva accertata sulla base della visita allergologica, della sintomatologia riferita e sulla positività dei Prick test o, nei casi dubbi, del RAST. La scelta dell'estratto allergenico era basata sulla concordanza tra test e sintomi. A tutti veniva prescritta una SLIT a base di allergoide carbamilato in compresse (Lais®, Lofarma S.p.A., Milano).

I pazienti iniziavano il trattamento con due diversi schemi di induzione, uno di terapia iniziale ad "induzione rapida di 16 giorni" (come indicato nel riassunto delle caratteristiche del prodotto in uso e uno "ultra-rush"; successivamente tutti i pazienti di entrambi i gruppi proseguivano il trattamento con 2 cpr. da 1.000 UA una volta la settimana (Tab. I).

La scelta di adottare lo schema "di induzione rapida" o quello "ultra-rush" era del tutto casuale o basata

sulla necessità di accelerare l'inizio della terapia di mantenimento per la vicinanza con la stagione pollinica. I pazienti che hanno seguito lo schema di "induzione rapida" sono stati 196; quello "ultra-rush" è stato effettuato in 160 pazienti.

Soltanto la somministrazione del trattamento "ultra-rush" è avvenuta in ambulatorio. Gli altri trattamenti (induzione rapida e mantenimento) sono stati effettuati per auto-somministrazione del paziente al proprio domicilio.

Ogni paziente è stato visitato alla fine del trattamento iniziale e ogni 2 mesi, durante la fase di mantenimento, per valutare l'efficacia e la sicurezza della terapia; se necessario il paziente poteva richiedere una visita di controllo in caso di effetti avversi o altri problemi connessi alla SLIT.

Risultati

Durante i 3 anni, dai pazienti valutati nel presente studio sono state riferite 33 reazioni avverse, su un totale di 356 pazienti trattati e 58.910 dosi somministrate (Tab. II). Nessuna reazione avversa è comparsa durante lo schema di induzione "ultra-rush".

Ventitré reazioni sono state di sintomatologia nasale (rinorrea, ostruzione, nasale e starnuti). Diciassette di queste reazioni si sono manifestate durante la fase di induzione "rapida" e 6 durante il mantenimento. In nessun caso la SLIT è stata interrotta. In 12 casi è stato aggiunto un antistaminico.

Dieci reazioni su 33 sono state reazioni "non specifiche": vertigini, cefalea, astenia, sedazione. Tali effetti sono avvenuti 9 volte in corso di induzione rapida e 1 volta durante il mantenimento.

Nove pazienti su 10 interrompevano la SLIT e si rivolgevano allo specialista. La sintomatologia riferita compariva entro 1-8 ore dalla somministrazione della SLIT; in un solo caso dopo 24 ore e persisteva per circa 4-5 giorni. Non vi è particolare differenza nella distribuzione del sesso in questi 10 casi (6 donne e 4 uomini).

Tutti i pazienti che hanno interrotto la SLIT per tali reazioni avverse di tipo "aspecifico" sono stati sottoposti a somministrazione di placebo, dopo un periodo di 15 giorni dall'ultima somministrazione di SLIT.

In tutti i casi la sintomatologia riferita veniva confermata anche con la sostanza inerte, convalidando la diagnosi di "nocebo". Tutti i pazienti hanno quindi successivamente continuato il trattamento.

Negli 8 casi di effetto "nocebo" intervenuto durante l'induzione rapida il trattamento è proseguito con lo schema "ultra-rush" e poi con il mantenimento, senza ulteriori reazioni avverse (Tab. II).

Tab. I. Schemi iniziali dell'allergoide sublinguale in compresse utilizzati nello studio.

Induzione rapida	Schema ultra-rush
25 UA 1°-2° giorno 1 cpr mattino e sera 3°-4° giorno 2 cpr mattino e 1 la sera 100 UA 5°-6° giorno 1 cpr mattino e sera 7°-8° giorno 2 cpr mattino e 1 la sera 300 UA 9°-10° giorno 1 cpr mattino e sera 11°-12°-13° giorno 2 cpr mattino e 1 la sera 1.000 UA 14°-15°-16° giorno 1 cpr mattino e sera	0 min 100 UA 20 min 300 UA 40 min 600 UA 60 min 1000 UA Mantenimento 2000 UA/settimana
* UA: Unità Allergeniche	

Tab. II. Percentuale delle reazioni avverse durante le varie fasi della terapia in relazione al numero dei pazienti trattati e al totale delle dosi somministrate.

	Totale	Induzione rapida	Ultra-rush	Mantenimento
N. pazienti	356	196	160	356
Sesso (M/F)	190/166	105/91	85/75	190/66
N. dosi somministrate	58.910	7.410	640	50.960
Reazioni avverse specifiche (nessuna interruzione SLIT)	23	17	0	6
Reazioni "non specifiche" (momentanea interruzione SLIT)	10 (9)	9 (8)	0	1 (1)
% su pazienti	2,6%	4,51%	—	0,2%
Sesso (M/F)	4/6	3/6	—	1/0
Totale reazioni	33	26	0	7
Reazioni per totale pazienti	9,2%	13,26%	—	1,96%
Reazioni per n. dosi somministrate	0,05%	0,35%	—	0,01%

Discussione

La sicurezza e la tollerabilità della SLIT con allergoide sublinguale in compresse rappresentano i capisaldi di tale trattamento. Per quanto concerne l'efficacia, questa è stata ampiamente dimostrata da svariati studi controllati verso placebo^{1 2}. Il gruppo di controllo trattato con placebo è importante per comprendere la "reale" efficacia di un medicamento, specie se nuovo.

Per analogia una parte delle reazioni avverse "non specifiche", durante la somministrazione di un farmaco, può essere attribuita all'effetto nocebo ossia all'effetto nocivo di un placebo.

L'effetto nocebo è stato studiato solo recentemente rispetto al "placebo" che è ben più conosciuto. La sua natura e la sua frequenza sono largamente influenzate dalle informazioni fornite dal medico al paziente, da quelle presenti nel foglietto illustrativo; ansietà, depressione e tendenza alla somatizzazione favoriscono la comparsa di tale fenomeno. Approssimativamente circa un quarto dei pazienti che assumono placebo accusano reazioni avverse^{6 7}. L'entità e la gamma di tali reazioni sono abbastanza ampie: dopo inalazione di soluzione salina, sono documentati l'aumento delle resistenze aeree e una riduzione della capacità vitale nel 50% di pazienti asmatici⁸. In altri studi è riferita, dopo iniezione di soluzione salina, la comparsa di rea-

zioni avverse (nausea, emicrania, ostruzione nasale, ecc.) nel 24% dei pazienti affetti da allergia alimentare contro il 27% dei casi in cui era stato iniettato l'alimento "sospetto"⁹. Nel nostro campione 9 pazienti su 10 avevano interrotto il trattamento, seppur temporaneamente, per un effetto "nocebo".

In questo studio sono stati valutati retrospettivamente 356 paziente, sottoposti a SLIT con allergoide carbamilato in compresse afferiti nei nostri Ambulatori di Allergologia dal 2004 al 2006.

L'analisi delle reazioni avverse conferma l'elevata tollerabilità di tale terapia, 9,2% di reazioni avverse, in genere lievi (lo 0,05% per numero di dosi somministrate), e l'estrema sicurezza, ossia l'assoluta assenza di reazioni avverse sistemiche. La tollerabilità e la sicurezza sono da ascrivere alla particolare formulazione dell'allergene modificato in allergoide, mantenendo lo stesso peso molecolare dell'allergene nativo, a vantaggio di una biodistribuzione ottimale.

Le reazioni avverse "non specifiche" sono state significativamente più frequenti durante la fase di "induzione rapida" rispetto alla fase di mantenimento (4,51% contro 0,2%). Ciò è spiegabile, probabilmente con l'elevato numero di compresse (39 in 16 giorni, contro le 2 alla settimana della fase di mantenimento). L'induzione con schema "ultra-rush" si è dimostrata invece la meglio tollerata, per l'assenza sia di "vere" reazioni avverse che di reazioni avverse da effetto "nocebo".

Conclusioni

L'effetto "nocebo" andrebbe sempre considerato durante SLIT perché può essere causa di non-aderenza alla terapia in un considerevole numero di pazienti.

Bibliografia

- ¹ Bousquet J, Lockey RF, Malling HJ. *WHO position paper. Allergen immunotherapy: therapeutic vaccines for allergic disease*. Allergy 1998;53:1-42.
- ² Bousquet J, van Cauwenberge P. *WHO initiative. Allergic rhinitis and its impact on asthma (ARIA)*. J Allergy Clin Immunol 2001;108(Suppl 5):147-334.
- ³ Gidaro G, Marcucci F, Sensi L, Incorvaia C, Frati F, Ciprandi G. *The safety of sublingual-swallow immunotherapy: an analysis of published studies*. Clin Exp Allergy 2005;35:565-71.
- ⁴ Barsky AJ, Saintfort R, Rogers MP, Bours JF. *Nonspecific medication side effects and the nocebo phenomenon*. JAMA 2002;287:622-7.
- ⁵ Hahn RA. *The nocebo phenomenon: concept, evidence and implication for public health*. Prev Med 1997;26:607-11.
- ⁶ Shepherd M. *The placebo: from specificity to the non-specific and back*. Psychol Med 1993;23:569-78.
- ⁷ Clark PI, Leaverton PE. *Scientific and ethical issues in the use of placebo controls in clinical trials*. Annu Rev Public Health 1994;15:19-38.
- ⁸ Luparello TJ, Lyons HA, Blecker ER, McFadden ER Jr. *Influences of suggestion on airway reactivity in asthmatic subjects*. Psychosom Med 1968;30:819-25.
- ⁹ Jewett DL, Fein G, Greenberg MH. *A double-blind study of symptom provocation to determine food sensitivity*. N Engl J Med 1990;323:429-33.