

25334

L'immunoterapia specifica con veleno di imenotteri: studio multicentrico sull'efficacia clinica, sicurezza e durata adeguata del trattamento

Società Italiana di Allergologia e Immunologia Clinica

Gruppo di Studio sull'Allergia al Veleno degli Imenotteri. Coordinatore: E.A. Pastorello¹

Componenti: L. Antonicelli², F. Bonifazi², S. Bonini⁴, M.F. Caiaffa¹, M. Cavalli⁵, A. Cirillo⁶, P.P. Dall'Aglio⁵, M.T. Gallezio⁷, C. Incorvaia¹, E. Lugatti⁸, M. Mauro¹, S. Pucci², M.G. Severino⁹, G. Talmassons⁸, A. Tursi¹, R. Zerboni⁹

¹Istituto di Clinica Medica I, Università di Milano; ²Servizio di Allergologia Respiratoria, Ospedale Regionale Umberto I, Ancona; ³Istituto di Clinica Medica I, Policlinico Umberto I, Roma; ⁴Cattedra di Allergologia e Immunologia Clinica, Università di Bari; ⁵Istituto di Patologia Medica, Università di Parma; ⁶Servizio di Allergologia, Ospedale di Caserta; ⁷Servizio di Allergologia, Ospedale Mauriziano Umberto I, Torino; ⁸Divisione Pneumologica, Ospedale S. Maria della Misericordia, Udine; ⁹U.O. Allergologia e Immunologia Clinica, Nuovo Ospedale S. Giovanni di Dio, Firenze.

RIASSUNTO. Vengono riportati i risultati relativi a efficacia, sicurezza e durata adeguata dell'ITS con veleno di imenotteri, condotta su 1390 pazienti nell'ambito del Gruppo di Studio Italiano sull'Allergia al Veleno degli Imenotteri. L'efficacia protettiva globale è risultata corrispondere al 95,8%, senza differenze significative tra i veleni utilizzati. L'ITS è stata complessivamente ben tollerata nel 93,4% dei pazienti ma si sono osservate differenze significative tra la tollerabilità al veleno d'ape (85%) e quella al veleno di *Vespula species* (98%). L'adeguatezza della durata dell'ITS ha potuto essere valutata solo su 28 pazienti, nuovamente punti dall'insetto responsabile dopo interruzione del trattamento; 23 pazienti (82%) hanno mantenuto lo stato di tolleranza ma 5 hanno manifestato nuove reazioni alle punture.

SUMMARY. Data about efficacy, safety and adequate duration of venom immunotherapy obtained from 1390 patients followed by Italian Study Group on Hymenoptera Venom Allergy are reported. The overall efficacy was 95.8%, with no significant differences between venoms, whereas the safety (corresponding as a whole to 93.4%) was significantly lower with honey-bee venom (85%) than with yellow jacket venom (98%). The adequacy of duration of venom immunotherapy could be assessed only in 28 patients, who received a re-sting of the culprit insect after stopping of treatment; 23 (82%) patients maintained their tolerance to stings, but 5 had a new reaction.

Corrispondenza: Prof.ssa Elide A. Pastorello, Istituto di Clinica Medica I, Ospedale Policlinico, Via F. Sforza 35, 20122 Milano.

Parole chiave: Immunoterapia specifica, veleno di imenotteri. Riceruto il 14 Settembre 1993; accettato il 28 Settembre 1993.

INTRODUZIONE

I soggetti allergici al veleno degli imenotteri presentano, in caso di puntura dell'insetto verso cui possiedono IgE specifiche, un rischio di anafilassi che risulta variabile in rapporto al tipo di reazione clinica d'esordio ma che è complessivamente valutabile intorno al 50% (1). Tale rischio è comunque potenzialmente fatale e giustifica il ricorso a misure preventive, tra le quali la più adeguata è rappresentata dall'immunoterapia specifica (ITS) con veleno purificato di imenotteri.

Questo trattamento è infatti dotato di elevata efficacia protettiva, come dimostrato dal primo trial clinico controllato con placebo condotto nel 1978 (2) e confermato dai numerosi studi successivamente eseguiti (3).

Sebbene l'efficacia complessiva risulti compresa tra il 90 ed il 100% dei soggetti trattati, deve essere osservato che alcuni aspetti relativi ai risultati clinici ed alla tollerabilità dell'ITS sono ancora da chiarire definitivamente. In primo luogo si deve sottolineare che le alte percentuali di successo riportate riguardano l'ITS con veleno di vespidi con la dose di mantenimento comunemente utilizzata (corrispondente a 100 mcg), mentre con veleno

d'ape sono state osservate minori percentuali di successo, anche con la dose di mantenimento di 200 mcg (3,4). L'identificazione della dose realmente protettiva nel 100% dei soggetti trattati costituisce quindi un problema ancora insoluto. Un altro aspetto da chiarire riguarda la frequenza di reazioni avverse durante ITS, che sembra più elevata con veleno d'ape che con veleno di vespidi (3,5) e (per entrambi i veleni) la definizione dello schema posologico più sicuro. Deve essere infine sottolineato che non è stata ancora definita la durata del trattamento in grado di assicurare una prolungata tolleranza alle punture dopo interruzione dell'ITS.

Scopo di questo studio, condotto dai partecipanti al Gruppo di Studio Italiano sull'Allergia al Veleno di Imenotteri, è stato quello di analizzare l'efficacia e sicurezza di diversi schemi terapeutici e differenti dosi di manteni-

mento di ITS con veleno di imenotteri in una casistica molto ampia di pazienti sottoposti a questo trattamento e di valutare, nei soggetti che hanno interrotto l'ITS sia spontaneamente sia su autorizzazione medica, il mantenimento o meno dello stato di tolleranza alle punture dell'insetto responsabile, al fine di stabilire la durata più adeguata del trattamento.

METODI

Sono stati arruolati nello studio 1390 pazienti, 1024 maschi, 366 femmine, di età da 4 a 79 anni (media 39,8 anni). I criteri di ammissione all'ITS prevedevano:

a) per i soggetti adulti: anamnesi positiva per reazioni sistemiche di qualsiasi tipo alle punture di imenotteri e positività dei test cutanei con veleni purificati di imenotteri.

Tabella 1 - *Schemi di trattamento utilizzati.*

Giorno	Quantità di veleno	Convenzionale (mcg)	Rush (mcg)	Rush modificato (mcg)	Clustered (mcg)
1		0,05	5	4,11	4,11
2			30		
3			60		
4			100		
8		0,10		10	35
15		0,20		20	100
22		0,40		40	
29		0,50		70	
36		1		100	
43		2			
50		4			
57		5			
64		10			
71		20			
78		40			
85		60			
92		80			
99		100			

b) per i soggetti in età pediatrica: anamnesi positiva per reazioni sistemiche con pericolo di vita e positività dei test cutanei. A tale riguardo deve essere precisato che i bambini con reazioni senza pericolo di vita non vengono generalmente ammessi all'ITS in base al riscontro in studi prospettici di una prognosi spontaneamente favorevole (6).

Il RAST è stato eseguito in tutti i soggetti ma la sua eventuale negatività non rappresentava un criterio di esclusione.

L'ITS è stata condotta secondo vari schemi di trattamento (convenzionale, "clustered", "rush" e "rush modificato") riportati nella Tabella 1.

La terapia di mantenimento è stata successivamente effettuata mediante richiami della dose massima dapprima ad intervalli crescenti ed in seguito ad intervalli di 4-6 settimane.

Sia durante la fase di incremento di dose che durante il mantenimento sono state registrate tutte le reazioni avverse all'ITS.

L'efficacia clinica del trattamento è stata valutata prevalentemente in base a punture occasionali dell'insetto responsabile.

Per tutta la durata dell'ITS sono state regolarmente monitorate le variazioni di sensibilità al veleno utilizzato mediante ripetizione delle cutireazioni e del RAST; in un ridotto numero di pazienti è stato effettuato a tale scopo anche il test di rilascio di istamina dai basofili.

L'interruzione del trattamento è stata decisa in base ai due criteri accettati internazionalmente, rappresentati dalla negativizzazione dei test diagnostici per il veleno utilizzato nell'ITS o da una durata di 5 anni.

RISULTATI

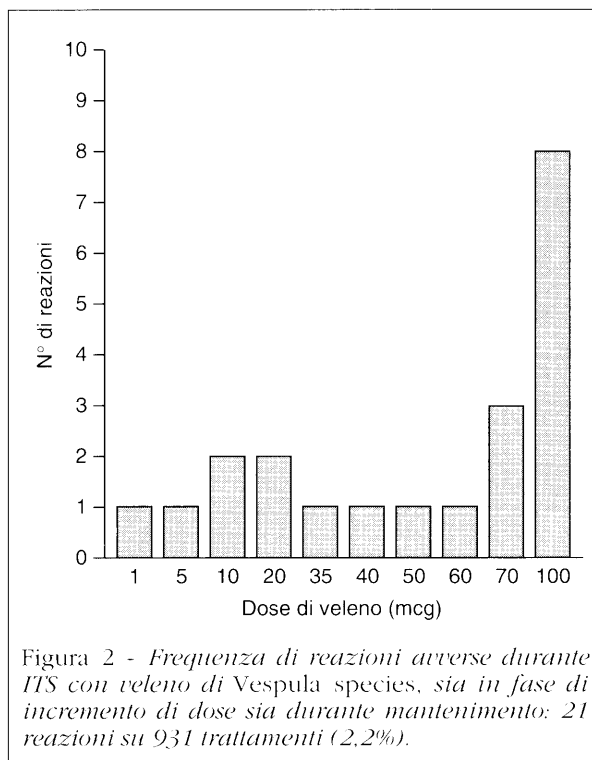
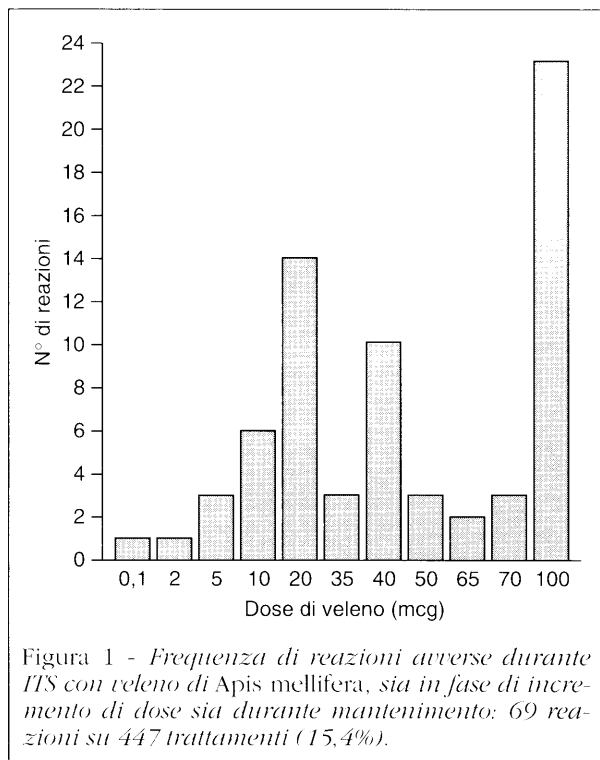
Nei 1390 pazienti sottoposti a ITS con veleno di imenotteri è stato utilizzato in 1339 casi un solo veleno, mentre in 50 sono stati utilizzati due veleni (in 29 casi *Vespula spp* e *Apis mellifera*, in 18 *Vespula spp* e *Polistes spp*, in 3 *Apis mellifera* e *Polistes spp*) e in un paziente tutti e tre i veleni. In 87 pazienti l'ITS è stata eseguita secondo uno schema convenzionale, in 470 secondo uno schema "rush", in 655 secondo uno schema "rush modificato" e in 178 secondo uno schema "clustered". In 1308 pazienti è stata raggiunta la comune dose di mantenimento di 100 mcg, mentre in 16 pazienti si è utilizzata una dose di mantenimento minore a causa di reazioni avverse al trattamento; in 66 pazienti si è preferito utilizzare una dose di mantenimento di 200 mcg.

L'ITS è stata ben tollerata in 1299 pazienti (93,4%), mentre in 91 pazienti (6,5%) ha dato luogo a reazioni avverse. La Tabella 2 riporta le reazioni avverse osservate, suddivise in base allo schema di trattamento utilizzato e le Figure 1, 2 e 3 mostrano la distribuzione delle reazioni avverse in rapporto al veleno impiegato nell'ITS e alla dose somministrata.

Nel corso dell'ITS 591 pazienti sono stati nuovamente punti dall'insetto responsabile; fatta eccezione per tre pazienti nei quali la puntura è stata provocata sotto controllo medico in ambiente ospedaliero, la puntura è avvenuta accidentalmente (sono state considerate solo le punture di imenotteri identificati con sicurezza). In 566 casi la puntura è stata per-

Tabella 2 - Reazioni avverse all'ITS in rapporto allo schema utilizzato.

	Convenzionale 5/87 (5,7%)	Rush modificato 48/655 (7,3%)	Rush 26/470 (5,5%)	Clustered 10/178 (5,6%)
Reazioni cutanee	1	24	11	7
Reazioni digestive	1	4	2	1
Reazioni respiratorie	3	15	8	1
Reazioni vascolari	0	5	5	1



fettamente tollerata; l'efficacia globale dell'ITS è pertanto risultata pari al 95,8%. Analizzando separatamente l'efficacia per i tre veleni si sono ottenuti i seguenti risultati: la puntura d'ape è stata tollerata in 230 su 239 casi (96,2%), la puntura di *Vespula spp* in 313 su 328 casi (95,4%) e quella di *Polistes spp* in 23 su 24 casi (95,8%).

In 25 pazienti si sono invece verificate ulteriori reazioni sistemiche: in 18 casi (72%) la reazione è stata comunque di minore gravità rispetto a quella pre-ITS. In 6 di questi pazienti, nei quali la dose di mantenimento è stata raddoppiata a 200 mcg, nuove punture dell'insetto responsabile sono state in seguito tollerate.

L'ITS è stata interrotta complessivamente in 338 pazienti; 140 l'hanno interrotta spontaneamente, mentre in 198 casi l'interruzione è stata effettuata su autorizzazione medica (in 18 per

negativizzazione del RAST e/o delle cutireazioni, in 180 in base ad una durata di 5 anni).

In 192 pazienti non è stato possibile ottenere dati dopo l'interruzione dell'ITS. Tra i rimanenti 146 pazienti, in 118 non si sono verificate ulteriori punture dell'insetto responsabile, mentre 28 sono stati nuovamente punti. Di questi, 9 avevano interrotto l'ITS spontaneamente e 19 su autorizzazione medica. Ventitrè pazienti hanno mantenuto lo stato di tolleranza ma 5 hanno presentato nuove reazioni sistemiche.

La Tabella 3 riporta le caratteristiche di questi pazienti.

DISCUSSIONE E CONCLUSIONI

Questo studio multicentrico ha valutato gli effetti dell'ITS con veleno di imenotteri su una

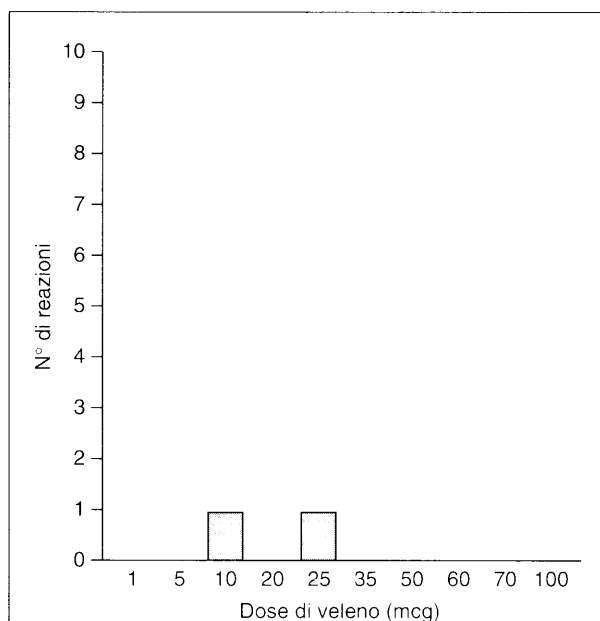


Figura 3 - Frequenza di reazioni avverse durante ITS con veleno di *Polistes species*, sia in fase di incremento di dose sia durante mantenimento: 2 reazioni su 84 trattamenti (2,4%).

popolazione di circa 1400 pazienti, che risulta una delle più ampie mai esaminate. I risultati ottenuti possono quindi essere considerati particolarmente affidabili e permettono di discute-

re in rapporto alla letteratura gli aspetti critici di questo trattamento.

Per quanto riguarda l'efficacia dell'ITS, la percentuale globale di pazienti clinicamente protetti dalle punture è risultata corrispondente al 95,8%. Tale dato numerico risulta sovrapponibile a quelli riportati dalla maggior parte degli studi sull'argomento, nei quali le percentuali di successo sono comprese tra il 90% ed il 100% (3). Tuttavia, l'aspetto di maggiore interesse emerso recentemente in rapporto alla protezione clinica consiste nell'apparente minore efficacia dell'ITS con veleno d'ape rispetto a quella con veleno di *vespidi*. Mueller et al. (7) hanno confrontato l'efficacia del trattamento con veleno d'ape e veleno di *Vespula species* in due gruppi rispettivamente formati da 148 e 57 pazienti ed hanno osservato una protezione significativamente inferiore con il veleno d'ape: solo il 77% dei pazienti trattati con tale veleno, rispetto al 91% dei trattati con veleno di *Vespula species*, risultava completamente asintomatico alla puntura ($p < 0.01$ al test del chi-quadrato). Il nostro studio non permette di confermare questa osservazione, dal momento che l'efficacia dell'ITS con veleno d'ape e veleno di *Vespula species*, rispettivamente verificata su 239 e 328 soggetti, è stata del tutto sovrapponibile, corrispondendo al 96,2% ed al 95,4%. Un fattore teoricamente in

Tabella 3 - Caratteristiche dei pazienti con nuove reazioni sistemiche alle punture dopo interruzione dell'ITS.

Paziente	Reazione pre-ITS	Veleno utilizzato	Criterio di interruzione	Mesi trascorsi dall'interruzione	Reazione post-ITS
1)	Shock	<i>Vespula spp</i>	Spontanea (dopo 4 anni)	18	Shock
2)	Shock	Ape	Negativizzazione test (dopo 3 anni)	30	Shock
3)	Shock	Ape	Durata di 5 anni	36	Shock
4)	SOA, dispnea	<i>Vespula spp</i>	Spontanea (dopo 2 anni)	11	SOA
5)	Shock	Ape	Durata di 5 anni	13	Ipotensione

grado di giustificare i diversi risultati ottenuti nei due studi è rappresentato dal fatto che nello studio di Mueller l'efficacia è stata valutata mediante test di provocazione con puntura dell'insetto responsabile, sotto controllo medico, mentre il nostro studio si è basato su punture occasionali. Tuttavia, come già riportato, noi abbiamo preso in considerazione solo le punture di imenotteri che erano stati identificati con sicurezza, trascurando i casi in cui il riconoscimento era incerto.

I dati ottenuti sulla tollerabilità dell'ITS sono invece in accordo con la letteratura e confermano la frequenza notevolmente più elevata di reazioni avverse durante trattamento con veleno d'ape rispetto a quella osservata con veleno di *Vespula spp.* Nello "Hymenoptera venom study" (5), unico studio paragonabile al nostro per ampiezza di casistica, si è infatti osservata una frequenza di reazioni avverse corrispondente al 40% per il veleno d'ape, rispetto ad una frequenza del 12% per il veleno di *Vespula spp.* Nel nostro studio si sono verificate reazioni nel 15% circa dei pazienti trattati con veleno d'ape e solo nel 2% di quelli trattati con veleno di *Vespula spp.* Per quanto riguarda il veleno di *Polistes spp.* non possiamo confermare l'elevata frequenza di reazioni (circa il 30%) descritta nello "Hymenoptera venom study", dal momento che abbiamo osservato una frequenza (2,4%) del tutto sovrapponibile a quella rilevata con veleno di *Vespula species*. Si può notare che la frequenza di reazioni risulta decisamente più bassa nel nostro studio ma deve essere sottolineato che la maggior parte dei componenti del Gruppo di Studio Italiano ha adottato schemi di trattamento la cui sicurezza risultava convalidata dalla letteratura sull'argomento. Lo studio statunitense ha invece considerato il periodo 1979-1982, in cui la letteratura sull'ITS con veleni di imenotteri era quasi inesistente e venivano prevalentemente utilizzati gli schemi di trattamento acclusi alla confezione di veleno. Tali schemi erano di tipo convenzionale che risulta gravato, come oggi è noto (3), da un maggior numero di reazioni avverse.

In realtà analizzando nel nostro studio la tollerabilità dell'ITS in rapporto allo schema di trattamento la frequenza di reazioni con lo schema convenzionale è risultata sovrapponibile a quella osservata con gli altri schemi, tuttavia va sottolineato che lo schema convenzionale è stato da noi utilizzato solo in circa il 6% dei pazienti.

L'ultimo punto da considerare riguarda la durata ideale dell'ITS, che non è stata ancora definita con sicurezza. Sono stati inizialmente proposti due criteri di interruzione del trattamento, rispettivamente basati sulla negativizzazione dei test diagnostici (8) e su una durata di 5 anni indipendentemente dai risultati dei test (9). Successivamente, anche chi sosteneva il criterio "immunologico" (in base al quale l'ITS poteva essere sospesa anche dopo 1-2 anni) ha riconosciuto la maggiore affidabilità di una durata prolungata (10). Un recente studio ha valutato in 51 pazienti che avevano sospeso l'ITS, dopo 2-10 anni di trattamento, gli effetti della puntura dell'insetto responsabile ad un anno di distanza dall'interruzione (11). Solo due pazienti hanno manifestato reazioni sistemiche e ambedue presentavano lo shock come reazione pre-ITS ed erano stati trattati per meno di 5 anni. Gli autori suggeriscono che queste caratteristiche possano rappresentare fattori di rischio per una "ripresa" delle reazioni allergiche. Anche nel nostro studio, su 5 pazienti con nuove reazioni sistemiche dopo interruzione del trattamento, 4 avevano presentato lo shock come reazione pre-ITS: tuttavia va precisato che due di questi erano stati regolarmente trattati per 5 anni. È possibile che i pazienti con reazioni pre-ITS molto gravi possano richiedere trattamenti di durata ancora maggiore. Appare comunque evidente che, sebbene la maggioranza dei pazienti sottoposti ad ITS prolungata (90% nel nostro studio) rimanga tollerante alle punture, l'analisi dell'adeguatezza dei criteri di sospensione si basa finora su casistiche troppo limitate, soprattutto se paragonate a quelle disponibili per esaminare efficacia e sicurezza, e su

periodi di osservazione troppo brevi per poter trarre conclusioni definitive. Queste potranno essere rese possibili negli anni futuri da osservazioni su gruppi di pazienti numericamente più consistenti.

BIBLIOGRAFIA

1. Yunginger J.W.
Insect allergy.
In: Middleton E., Reed C.E., Ellis E.F., Adkinson N.F., Yunginger J.W., Busse W.W. (Eds), *Allergy. Principles and Practice*.
Mosby-Year Book Inc., St. Louis, 1993, p. 1511.
2. Hunt K.J., Valentine M.D., Kagey-Sobotka A., Benton A.W., Amodio F.J., Lichtenstein L.M.
A controlled trial of immunotherapy in insect hypersensitivity.
N. Engl. J. Med. 299: 157, 1978.
3. Mueller U.R.
Insect sting allergy. Clinical picture, diagnosis and treatment.
Gustav Fischer Verlag, Stuttgart, New York, 1990.
4. Bousquet J., Knaul J., Velasquez G., Menardo J.L., Guilloux L., Michel F.B.
Evolution of sensitivity to Hymenoptera venom in 200 allergic patients followed for up to 3 years.
J. Allergy Clin. Immunol. 84: 944, 1989.
5. Lockey R.F., Turkeltaub P.C., Olive E.S., Hubbard J.M., Baird-Warren L.A., Bukantz S.C.
The Hymenoptera venom study III: safety of venom immunotherapy.
J. Allergy Clin. Immunol. 86: 775, 1990.
6. Golden D.B.K., Schwartz H.J.
Guidelines for venom immunotherapy.
J. Allergy Clin. Immunol. 77: 727, 1986.
7. Mueller U., Helbling A., Berchtold E.
Immunotherapy with honeybee venom and yellow jacket venom is different regarding efficacy and safety.
J. Allergy Clin. Immunol. 89: 529, 1992.
8. Reisman R.E., Lantner R.
Further observations of stopping venom immunotherapy: comparison of patients stopped because of a fall in serum venom-specific IgE to insignificant levels with patients stopped prematurely by self-choice.
J. Allergy Clin. Immunol. 83: 1049, 1989.
9. Golden D.B.K., Addison B., Gadde J., Kagey-Sobotka A., Valentine M.D., Lichtenstein L.M.
Prospective observations on stopping prolonged venom immunotherapy.
J. Allergy Clin. Immunol. 84: 162, 1989.
10. Reisman R.E.
Venom immunotherapy: when it is reasonable to stop.
J. Allergy Clin. Immunol. 87: 618, 1991.
11. Keating M.U., Kagey-Sobotka A., Hamilton R.G., Yunginger J.W.
Clinical and immunologic follow-up of patients who stop venom immunotherapy.
J. Allergy Clin. Immunol. 88: 339, 1991.