

Immunoterapia per veleno di imenotteri nel bambino: quale protocollo?



INTRODUZIONE

Si stima che in Europa e negli Stati Uniti tra il 2 e il 19% della popolazione presenti, dopo puntura di imenotteri, reazioni cutanee estese e che tra l'0,8% e il 5% abbia invece reazioni cutanee generalizzate o reazioni sistemiche^{1,2}. In particolare in una popolazione pediatrica è stato evidenziato come circa il 19,4% dei pazienti presentava un'anamnesi positiva per reazioni dopo contatto con imenotteri; il 19% di questi aveva presentato reazioni locali, mentre lo 0,34% aveva presentato reazioni sistemiche³. In caso di reazione sistemica e di positività per i test diagnostici (skin test e/o IgE specifiche) vi è l'indicazione all'immunoterapia per veleno di imenotteri (VIT: *Venom Immunotherapy*) sia nei bambini che negli adulti. In alcuni casi la VIT può essere suggerita anche solo in presenza di reazioni cutanee estese, quando i pazienti che dimostrano una sensibilizzazione presentano dei fattori di rischio aggiuntivi (ad esempio gli apicoltori). In età pediatrica vanno presi in considerazione alcuni aspetti particolari. In generale i bambini che hanno presentato una reazione cutanea estesa hanno un rischio del 10% circa di sviluppare una reazione sistemica alla ripuntura (Tab. I).

Non esistono a tutt'oggi dei parametri predittivi di rischio personalizzati per ogni singolo paziente: il rischio di una reazione sistemica dopo ripuntura può essere solo stimato in base alla severità della precedente reazione e dell'esito dei test diagnostici eseguiti. Un rischio "intermedio" tra il 20-40% è di solito sufficiente per suggerire la VIT⁵. Come nell'adulto

Francesca Saretta
Francesca Mori*
Simona Barni*
Simona Contestabile*
Neri Pucciù*
Maria Elisabetta Rossi*
Elio Novembre*

*Cattedra di Pediatria,
DPMSC, Università di
Udine;*
**Struttura Semplice di
Allergologia
Azienda Ospedaliero-
Universitaria
A. Meyer/Dipartimento di
Pediatria
Università di Firenze*

TAB. I.

Rischio di reazioni sistemiche in pazienti (non sottoposti a VIT) con storia di anafilassi dopo puntura di imenotteri e con prove cutanee positive.

Tabella adattata da: Adkinson et al., 2003⁴.

Reazione alla prima puntura		Rischio di reazioni sistemiche dopo	
Severità	Età	1-9 anni	10-20 anni
Nessuna reazione	adulti	17%	//
Reazioni locali estese	adulti+bambini	10%	10%
Reazioni cutanee sistemiche	bambini	10%	5%
Reazioni cutanee sistemiche	adulti	20%	10%
Anafilassi	bambini	40%	30%
Anafilassi	adulti	60%	40%

Gli Autori dichiarano di non avere alcun conflitto di interesse rispetto all'argomento trattato nell'articolo.

to, vi sono alcune circostanze in cui la VIT può essere proposta in età pediatrica anche per reazioni cutanee estese in presenza di sensibilizzazione accertata e di fattori di rischio, come ad esempio una maggiore esposizione agli imenotteri o quando i genitori ne fanno richiesta per particolari "stati di ansia" ⁶.

Lo scopo della VIT non è solo quello di prevenire reazioni anafilattiche ma anche di assicurare una buona qualità della vita del paziente stesso, che può essere molto influenzata dal timore di successive reazioni sistemiche. Va tenuto conto, inoltre, che la VIT viene consigliata per quello che riguarda l'allergia respiratoria in situazioni cliniche molto meno gravi delle reazioni a veleno di imenotteri.

La VIT induce tolleranza verso il veleno degli imenotteri attraverso tutta una serie di modificazioni immunologiche essenzialmente rappresentate da un aumento delle IgG (in particolare delle IgG4) e da una diminuzione delle IgE specifiche. Alcuni studi hanno dimostrato come nella fase iniziale della VIT vi sia uno shift Th2 → Th1 nella risposta delle citochine con una particolare importanza delle variazioni della IL-10 ⁷⁻⁹.

Come per l'immunoterapia per inalanti, anche quella per imenotteri è gravata dalla possibilità di comparsa di effetti collaterali, fra i quali anche reazioni sistemiche di tipo anafilattico. Tale caratteristica è legata sia alla qualità dell'estratto utilizzato (si manifesta, infatti, in percentuali maggiori per il veleno dell'*Apis Mellifera*) che al tipo di protocollo utilizzato. Dal 1974, quando per la prima volta si è tentata l'immunoterapia per veleno di imenotteri ¹⁰ sono stati proposti diversi protocolli (convenzionale, *clustered*, *rush/ultrarush*) nel tentativo di trovare lo schema più efficace, con meno effetti collaterali e meno invasivo e disagi per i pazienti. Negli ultimi anni sono stati suggeriti nuovi protocolli, soprattutto

basati su schemi *rush* ed *ultrarush*. Sono però scarsi gli studi che valutano esclusivamente popolazioni pediatriche.

Tutti i protocolli utilizzati prevedono una prima fase di aumento della dose, detta di *induzione*, con diversi schemi (Tab. II) che serve a raggiungere la dose di *mantenimento* che dura da 3 a 5 anni, con la somministrazione di dose da 100 mcg ogni 4-6 settimane.

Inizialmente la fase di induzione era eseguita in modo tradizionale (1 dose/settimana) con tempi ovviamente lunghi per il raggiungimento della dose di mantenimento. Successivamente si è iniziato ad eseguire somministrazioni "a grappolo" (*clustered*) in modo da ridurre il numero delle visite e quindi i costi diretti e indiretti della VIT. Negli ultimi anni sono stati anche proposti schemi molto rapidi (*rush* ed *ultrarush*) in cui la dose di mantenimento viene raggiunta in pochi giorni in regime di ricovero.

I differenti schemi elencati presentano diversi vantaggi e svantaggi.

Il tipo *rush/ultrarush* ha sicuramente il vantaggio di avere una fase di induzione molto rapida e quindi preferibile nei pazienti che necessitano di una copertura in tempi ristretti (ad esempio se la VIT deve essere effettuata a poche settimane dall'inizio della stagione tardo primaverile-estiva), ma richiede l'ospedalizzazione del paziente per il monitoraggio delle reazioni avverse che si verificano in una discreta percentuale dei casi.

Lo schema *clustered* è più lento rispetto a quello *rush*, anche se più veloce rispetto alla immunoterapia *tradizionale*, e complessivamente sembra avere una minore incidenza di reazioni sistemiche rispetto agli schemi *rush/ultrarush* (anche se queste percentuali variano ampiamente negli studi riportati in letteratura). Ha inoltre l'indiscusso vantaggio di non esigere il ricovero del paziente che

TAB. II.
Schemi di immunoterapia specifica.

Tipo di VIT		Durata della fase di induzione
Convenzionale	Dosi settimanali crescenti (1 dose/settimana)	12-14 settimane
<i>Clustered</i>	Sedute settimanali (1 seduta/settimana) con più dosi crescenti per seduta	4-8 settimane
<i>Rush</i>	Più dosi crescenti per seduta, ripetute nell'arco di qualche giorno	3-5 giorni
<i>Ultrarush</i>	Più dosi crescenti per seduta, ripetute nell'arco di qualche giorno	1-2 giorni

viene seguito in regime ambulatoriale/day hospital, con riduzione dei costi diretti e aumento della compliance.

Per quanto riguarda gli effetti collaterali in letteratura, come accennato sopra, vengono riportate diverse percentuali (0-38%) (Tabb. III, IV)

TAB. III.

Incidenza di reazioni sistemiche nei protocolli di somministrazione *rush/ultrarush*.

Studio	Popolazione	Protocollo	Reazioni sistemiche per		Note
			Paziente	Iniezione	
Birnbaum 2003 ¹⁴	258 (51 Bb)	<i>Ultrarush</i> 210 min	12,7%		
Laurent 1997 ¹⁵	97 (8-74 aa)	<i>Rush</i> 4 gg	No RS (ma 34 pz qlche reazione, ipotns, dispnea, cefalea...)		
Brehler 2000 ¹⁶	966 (2-84 aa)	Divisi 3 protocolli Gruppo 1: 7-9 gg Gruppo 2: 3-6 gg Gruppo 3: 2 gg	TOTALE 15,2% pz →reaz sistemiche 18,2% ape, 22,9% vespa 12,5% ape, 13,9% vespa 8,8% ape, 11,0% vespa		
Westall 2001 ¹⁷	68 (13-71 aa)	<i>Rush</i> 5 gg	38% pz	3,8% iniezioni	Adrenalina 1,4% delle iniezioni
Sturm 2002 ¹⁸	101 (4-71 aa)	<i>Rush</i> 4 gg	6,9% pz (7/101)	0,47% (8/1718)	Nessuno
Wenzel 2003 ¹⁹	178 (10-76 aa)	<i>Rush</i> in 7 gg	17,9% pz		4,9% ha sospeso la VIT per effetti collaterali
Schiavino 2004 ²⁰	57	<i>Ultrarush</i> 1 gg	7% reazioni sistemiche modeste (hanno richiesto intervento ER)		
Steiss 2006 ²¹	43 bamb/adol 4-18 aa	38 <i>ultrarush</i> in 2 gg (8 iniez tot) 5 <i>ultrarush</i> in 2 gg (9 iniez tot)	Nessuna reazione sistemica		
Roll 2006 ²²	67 (9 pz con < 20 aa)	<i>Ultrarush</i> in 4 ore	15,6% (10/64)		Premedicati con antistaminico
Pasaoglu 2006 ²³	18 (18-53 aa)	<i>Rush</i> in 7 gg	5,55% (1 paziente)	0,85% (4/469)	1,66% per ape (4/240)

TAB. IV.

Incidenza di reazioni sistemiche nei protocolli di somministrazione *clustered*.

Studio	Popolazione	Protocollo	Reazioni sistemiche per paziente	Note
Tarhini 1992 ³⁰	100	<i>Clustered</i> (3 visite/settimana)	0%	
Moreno 1999 ³¹	70	<i>Clustered</i> 3 visite/settimana	1,42% (1/70 pz)	
Quercia 2001 ³²	20	<i>Clustered</i> con preparato acquoso; 1 visita/settimana (n° iniezioni per seduta: 5-1-1-1-2-2)	0,5% (1/20 pz)	
	20	Protocollo <i>rush</i> con preparato acquoso	35% (7/20 pz)	
	15	<i>Clustered</i> con preparato depot; 1 visita/settimana (n° iniezioni per seduta: 4-2-2-2-2)	0%	
Mellerup 2000 ³³	117	Divisi in 3 gruppi (2 acquoso + depot / 1 solo depot)	12% (14/117)	
Novembre 2009	33 (età media 9 anni e 2 mesi)	<i>Clustered</i> con preparato acquoso 1 visita alla settimana	3% (1/33)	0,06% (1/1725)

di comparsa di reazioni sistemiche in corso di immunoterapia per imenotteri. Risulta tuttavia difficile confrontare le percentuali delle reazioni avverse dei differenti protocolli sia per la diversità di somministrazione della fase rapida, sia per le caratteristiche dei pazienti inclusi negli studi analizzati.

La fase di induzione va in genere continuata con la fase di mantenimento, per un periodo di 3-5 anni, monitorando l'andamento delle IgE specifiche sia con i test cutanei che con i test in vitro con l'obiettivo della negativizzazione dei tests prima della sospensione definitiva, da effettuarsi comunque dopo 3-5 anni. Indipendentemente dal tipo di protocollo utilizzato, viene riportata un'efficacia della VIT tra 80-100%, valutata sia con eventi di ripuntura accidentale sia con test di provocazione in ambito ospedaliero ⁶.

QUALE PROTOCOLLO DI TRATTAMENTO PER LA VIT?

I diversi protocolli di trattamento delle reazioni sistemiche da veleno di imenotteri proposti in letteratura sono comparabili tra loro con qualche difficoltà, in considerazione della diversa sequenza delle dosi nella fase di induzione, della diversa classificazione delle reazioni avverse, e anche della non uniforme scelta dei pazienti da trattare.

Per quanto riguarda la popolazione pediatrica, fino a qualche tempo fa vi era l'opinione che i bambini andassero incontro ad una remissione, o ad un'attenuazione dell'allergia al veleno di imenotteri. In realtà in una recente analisi di Golden et al. ¹¹ viene evidenziato come, anche se nella maggior parte dei bambini l'allergia al veleno di imenotteri tende a risolversi spontaneamente con l'età, una percentuale di pazienti continua a presentare reazioni sistemiche anche dopo diversi anni e che se questi, pur con reazioni modeste, vengono riesposti a puntura possono presentare anche reazioni sistemiche severe. In particolare è stato analizzato un gruppo di 1033 bambini, valutati per reazioni di diversa gravità alla puntura di insetti, ed è emerso come, in un periodo medio di follow up di 18 anni, i pazienti che non erano stati vaccinati avevano presentato reazioni sistemiche in percentuale significativamen-

te maggiore rispetto a quelli che erano stati trattati con ciclo di immunoterapia (17% vs. 3%). Inoltre, nel sottogruppo di soggetti con reazioni moderato-severe, la differenza era ancora maggiore (32% vs. 5%).

Per questo motivo vi è la necessità di individuare un protocollo che sia allo stesso tempo efficace e che assicuri una bassa incidenza di reazioni sistemiche tenendo presente che la frequenza delle reazioni avverse durante l'immunoterapia per imenotteri è legata:

- al tipo di protocollo scelto;
- all'allergene utilizzato (ape, vespa);
- alla severità delle reazioni precedentemente presentate dal paziente.

Ciò che sembra comunque emergere da una prima lettura della letteratura scientifica è la bassa incidenza di *reazioni sistemiche severe*: la maggior parte degli autori riporta nei pazienti in analisi reazioni sistemiche modeste (grado 1-3) in percentuali che variano dallo 0% al 38% (Tabb. III, IV), mentre le reazioni anafilattiche severe (grado 4) sembrano essere riportate al massimo fino all'1%.

Negli ultimi anni i protocolli *rush* ed *ultrarush* sono stati molto utilizzati e proposti anche nei bambini, anche se negli studi presentati i pazienti pediatrici spesso vengono inclusi nella popolazione adulta in esame. Poco invece è stato pubblicato sui protocolli *clustered*, in particolare nella sola popolazione pediatrica.

STUDI SULLA VIT PER VELENO DI IMENOTTERI CON SCHEMI *RUSH*

Il primo tentativo di studio prospettico con un protocollo *ultrarush* è stato effettuato nel 1983 ¹².

La prima casistica è del gruppo di Birnbaum et al. ¹³ successivamente riaggiornata nel 2003 che utilizza uno schema *ultrarush* in 210 minuti ¹⁴. Vengono riportate reazioni sistemiche in 33/258 pazienti (12,7%) durante la fase di induzione, comprendenti sia orticaria e/o angioedema e/o eritema in 24 pazienti, e ipotensione in 9 pazienti. Gli Autori concludono quindi osservando come le reazioni sistemiche avvengano quasi esclusivamente durante la fase rapida; l'aumento veloce della dose può essere considerato quindi un fattore di rischio per comparsa di reazioni sistemiche.

La difficoltà nella comparazione degli studi, data la non uniforme valutazione delle reazioni avverse, è evidente se si prende in considerazione il lavoro del gruppo di Laurent et al.¹⁵. Gli Autori hanno esaminato un gruppo di 97 pazienti consecutivi (53M, 44F), con età compresa tra 8-74 anni, che avevano ricevuto immunoterapia *rush*. Gli Autori non riportano reazioni sistemiche severe anche se 35/97 hanno presentato qualche tipo di reazione (tra cui ad esempio ipotensione moderata, dispnea transitoria, astenia e cefalea). Nessuno di questi pazienti ha avuto bisogno di adrenalina ma 11 pazienti sono stati trattati con antiistaminico, 4 pazienti con desametasone e 2 pazienti con paracetamolo. Viene in seguito riportato dagli stessi Autori che lo stesso tipo di protocollo è stato effettuato nei 15 anni precedenti la pubblicazione dello studio, per un totale di 1641 cicli di VIT, con comparsa di reazioni sistemiche con necessità di adrenalina solo in 7 casi (< 1%). Indubbiamente la percentuale di reazioni avverse riportate in questo studio è bassa, e la severità dei sintomi riportati non è certo classificabile come anafilassi, ma segnalare un'assenza di reazioni sistemiche severe in presenza di pazienti che hanno riportato ipotensione o dispnea fa sovrastimare la effettiva tollerabilità del protocollo in esame.

Brehler et al. in uno studio retrospettivo¹⁶ hanno valutato un gruppo di 966 pazienti trattati con 1055 VIT dal 1992 al 1997. I pazienti venivano divisi in tre gruppi di trattamento:

1. somministrazione di 20 iniezioni di VIT in un periodo di 7-9 giorni;
2. somministrazione di 10-14 iniezioni di VIT in un periodo di 3-6 giorni;
3. somministrazione di 9 iniezioni di VIT in un periodo di 2 giorni.

Gli Autori riportano le reazioni avverse in una complessa tabella, divisa per gruppo di trattamento, per tipo di veleno, con le percentuali relative alle reazioni totali, alle reazioni dopo riduzione della dose (sia sistemiche che trattate farmacologicamente) alle reazioni cutanee generalizzate (trattate e non trattate) e alle sole reazioni sistemiche. Gli Autori non riferiscono "alcuna reazione anafilattica grave e nessun caso di ipotensione severa, collasso o

perdita di coscienza, e la maggior parte delle reazioni segnalate vengono classificate come modeste e ad autorisoluzione, senza necessità di alcun trattamento". In realtà con un'analisi più dettagliata emerge come il 21,2% dei pazienti (224/966) abbia presentato "qualche tipo di reazione avversa": 124/966 pazienti (11,8%) reazioni cutanee generalizzate e 160/966 pazienti (15,2%) reazioni sistemiche. Vengono riportati anche altri tipi di reazione, che però gli Autori hanno attribuito a "fattori emozionali". È da segnalare però che sono stati somministrati 75 trattamenti antiistaminici per bocca (7,1%) e 31 antiistaminici per via EV (2,9%); corticosteroidi EV sono stati utilizzati in 8 occasioni (0,8%) per la maggior parte in corso di orticaria. Nessuno ha avuto bisogno di adrenalina; in 70 trattamenti (6,6%) è stato necessario ridurre la dose di somministrazione dell'immunoterapia: in 56 casi (5,3%) sono stati aggiunte anche terapie farmacologiche per il controllo sintomatologico.

In generale le reazioni avverse erano leggermente meno frequenti nei pazienti trattati con VIT per vespa (20,9%) rispetto all'ape (23,8%) e si documentava una differenza significativa nell'incidenza di reazioni cutanee generalizzate (trattate con farmaci EV) nei trattati con VIT per vespa (10,5%) rispetto all'ape (21,3%), con $p < 0,001$. Per le reazioni sistemiche invece non è stata trovata alcuna differenza significativa tra vespa (15,5%) ed ape (12,3%), ma i soggetti sottoposti a VIT per ape hanno richiesto più spesso trattamenti EV (4,9%) rispetto a quelli sottoposti a VIT per vespa (2,8%).

Nella popolazione in esame gli Autori hanno identificato come fattori di rischio per comparsa di reazioni avverse il sesso femminile e la presenza di dispnea alla puntura di insetto, mentre l'età > 50 anni, l'orticaria alla puntura ed il passaggio dal gruppo 1 al gruppo 2 e 3 sembrano essere associati ad un diminuito rischio. In conclusione gli Autori ritengono sicuro questo protocollo in 2 giorni, in uso routinario nel loro dipartimento, per il quale non è stata osservata alcuna reazione avversa severa.

Il gruppo australiano di Westall et al.¹⁷ ha effettuato una analisi retrospettiva di un gruppo di 68 pazienti (51 M, 17 F) con età compresa

tra 13-71 anni, valutati negli anni 1989-1999 per reazioni avverse a punture di insetto e candidati per immunoterapia.

Gli Autori riportano comparsa di reazioni cutanee in sede di iniezione in tutti i soggetti. Reazioni sistemiche vengono riportate invece nel 38% dei pazienti (26/68) pari al 3,8% delle iniezioni (36/949); la quasi totalità delle reazioni sistemiche era dovuta ad immunoterapia per *Apis Mellifera*. La necessità di utilizzo di adrenalina nel 1,4% delle iniezioni (11 per ape e 1 per vespa, corrispondenti a 11 pazienti per ape e 1 paziente per vespa) viene giustificato dagli Autori per la maggiore frequenza di VIT per Ape che viene effettuata in Australia rispetto all'Europa e agli Stati Uniti e alla minore tollerabilità dell'estratto per *Apis Mellifera* rispetto agli altri imenotteri. Non è stata trovata correlazione significativa tra le reazioni di grado 4 presentate alla puntura rispetto alla comparsa di anafilassi durante la VIT ($p = 0,63$), né alcuna associazione tra le caratteristiche dei pazienti che hanno presentato reazioni e quelli asintomatici, tranne che per l'età (minore nei pazienti con reazioni).

Il gruppo di Sturm et al.¹⁸ ha pubblicato qualche anno fa uno studio sull'utilizzo di un protocollo *rush* in 4 giorni in pazienti considerati ad alto rischio. Sono stati analizzati tutti i pazienti afferiti al centro austriaco negli anni 1994-2001, di cui 101 poi inclusi in uno studio retrospettivo.

Sono state osservate reazioni sistemiche dopo 8/1718 iniezioni (0,47%) in 7/101 pa-



FIG. 1.
Somministrazione di VIT in una bambina.



FIG. 2.

zienti (6,9%). In particolare la maggior parte delle reazioni (7/8) sono state presentate nei pazienti trattati con VIT per ape (3 reazioni di grado 1, 2 reazioni di grado 2 e 2 reazioni di grado 3, classificate sec. Ring & Messmer) e 1 solo paziente trattato per VIT per *Vespula* ha presentato 1 reazioni di grado 2. Inoltre gli Autori hanno analizzato le reazioni sistemiche presentate secondo fasce di età, in cui si evidenzia una maggiore percentuale di reazioni nella fascia pediatrica (1-10 anni).

Nel 2003 il gruppo di Wenzel et al. pubblica i risultati dello studio retrospettivo¹⁹ su un gruppo di 178 pazienti, comprendenti anche bambini (range età 10-76 anni).

Sono state segnalate reazioni sistemiche nel 17,9% dei pazienti; in particolare: 15 pazienti (8,4%) hanno presentato reazioni di grado 1; 7 pazienti (3,9%) di grado 2; 6 pazienti (3,3%) di grado 3 e 4 pazienti (2,2%) di grado 4. Nessuno ha avuto bisogno dell'adrenalina; sono stati però somministrati sia antiistaminici che corticosteroidi EV.

146 pazienti (82,2%) non hanno presentato alcuna reazione o al massimo solo reazioni locali.

In 9 pazienti (4,9%) la VIT è stata successivamente interrotta per effetti collaterali che ne impedivano il proseguimento. A questo dato, particolarmente importante, non viene però dato un adeguato risalto.

Il gruppo di Schiavino et al.²⁰ ha analizzato un gruppo di 57 pazienti, sottoposti a proto-

collo *ultrarush* in un giorno, con dose cumulativa di 101,1 mcg con somministrazione in 6 iniezioni in 2,5 ore. Tutti i pazienti hanno completato il protocollo tranne uno. Il 18% (10/57) ha presentato modeste reazioni locali mentre l'11% (6/57) ha presentato reazioni locali severe. Gli Autori segnalano anche che il 7% (4/57) dei pazienti ha presentato reazioni sistemiche modeste che hanno richiesto intervento al pronto soccorso.

Nell'unico studio pediatrico del gruppo di Steiss et al.²¹ sono stati analizzati 43 fra bambini ed adolescenti tra 4-18 anni, con storia di reazione sistemica di grado 1-4° (Mueller) alla puntura di ape e vespa che hanno effettuato VIT *ultrarush*.

Su 43 pazienti non viene segnalata nessuna reazione sistemica né durante né dopo l'immunoterapia. Gli Autori riportano che 11 pazienti (25,6%) hanno presentato iperemia cutanea estesa (> 5 cm massimo 20 cm), mentre 7 pazienti (16,2%) hanno mostrato una reazione cutanea locale con iperemia+edema (> 5 cm, massimo 15 cm). La dose mediana di reazione era di 40-80 mcg e la dose cumulativa mediana era di 151,11 mcg.

Non si evidenziano differenze tra ape e vespa. Non si segnalano reazioni avverse durante la fase di induzione e non sono state necessarie riduzioni della dose per effetti collaterali. La dose di mantenimento è stata tollerata bene in tutti i pazienti e non sono state osservate reazioni tardive. Tutti i pazienti sono stati dimessi il secondo giorno, e addirittura 8 pazienti dimessi già 4 ore dopo la prima dose di mantenimento di 100 mcg.

Altri studi²²⁻²³ che hanno utilizzato lo schema *rush* o *ultrarush* su casistiche meno numerose hanno fornito frequenze di reazioni sistemiche del 5-15% circa (Tab. III).

STUDI SULLA VIT PER VELENO DI IMENOTTERI CON SCHEMI CLUSTERED

Per quanto riguarda i protocolli *clustered*, il gruppo di Parmiani et al.²⁴ ha valutato l'utilizzo dello schema *clustered* non solo per il trattamento dell'allergia agli imenotteri ma anche per il trattamento di alcune allergie respiratorie.

Gli Autori evidenziano come i primi studi pubblicati, che utilizzavano un protocollo *clustered*, non erano stati pensati "a scopo scientifico", cioè per una valutazione specifica dello schema *clustered*. Alcuni hanno utilizzato un preparato acquoso per la fase di induzione e successivamente, per il mantenimento, un preparato depot; in altri mancano i dati sulla comparsa di reazioni avverse, e spesso i pazienti effettuavano una premedicazione rendendo così ancor più difficile la comparazione dei risultati²⁵⁻²⁹.

Negli anni successivi invece sono stati pubblicati altri studi, più "rigorosamente" scientifici con incidenza di reazioni sistemiche tra lo 0-12% (Tab. IV), in cui veniva analizzata più in dettaglio sia l'efficacia che la tollerabilità dei protocolli *clustered*³⁰⁻³².

In particolare è interessante lo studio pubblicato dal gruppo di Quercia et al.³² in cui gli Autori hanno valutato la tollerabilità di diversi schemi di immunoterapia per *Apis Mellifera*. I pazienti, tutti con precedenti reazioni grado 2-4 secondo Muller, erano stati randomizzati in 3 gruppi di trattamento: a) protocollo *clustered* con preparato acquoso; b) protocollo *rush* con preparato acquoso; c) protocollo *clustered* con preparato depot. Venivano segnalate reazioni cutanee estese in 4 pazienti del gruppo A, 4 pazienti del gruppo B e 1 paziente del gruppo C ($p < 0,009$); reazioni sistemiche severe venivano riportate in 1 paziente del gruppo A, in 7 pazienti del gruppo B e in nessun paziente del gruppo C ($p < 0,003$). Dall'analisi dei dati non emergeva alcuna differenza significativa nella frequenza delle reazioni avverse tra i due gruppi trattati con protocollo *clustered*, mentre sembrava meglio tollerato il protocollo *clustered-depot* rispetto allo schema *rush*-acquoso.

Nel 2000 Møllerup et al.³³ hanno esaminato retrospettivamente 657 pazienti trattati con immunoterapia, sia per inalanti che imenotteri, con protocollo di tipo *clustered*.

117/657 (17,8%) pazienti erano stati trattati per immunoterapia per imenotteri; fra questi pazienti venivano segnalate reazioni avverse di grado 2-4 (classificazione sec. Position Paper EAACI 1993) in 14 pazienti, di cui 2 di

grado 4 (un paziente trattato con VIT per vespa ed uno trattato per ape) entrambe trattate con adrenalina.

Sempre con un *protocollo di tipo clustered*, presso l'Unità di Allergologia dell'Ospedale Pediatrico Meyer (Firenze) è stato esaminato retrospettivamente un gruppo di 33 bambini (età media all'arruolamento di 9 anni e 2 mesi), di cui 27 maschi e 6 femmine, valutati nel periodo gennaio 2000 - maggio 2008 per riferite reazioni avverse a puntura di insetti.

12/33 pazienti hanno presentato *reazioni cutanee lievi* (36,5%) e 7/33 hanno riportato *reazioni cutanee estese* (21%).

Un solo paziente (incidenza 3% per paziente, 0,06% per iniezione) ha riportato una *reazione sistemica* ad una iniezione, con comparsa di costrizione in gola con diffusa iperemia cutanea. Il paziente è stato subito trattato con cortisonico EV, antistaminico PO e aerosol con adrenalina e salbutamolo, e mantenuto in osservazione per qualche ora. La reazione si è verificata nella fase di induzione, alla dose di 0.55 mL del flacone da 100 ng/mL. In seguito il paziente non ha più presentato altre reazioni.

CONCLUSIONI

L'analisi degli studi pubblicati evidenzia una certa discordanza sulla incidenza di reazioni sistemiche (RS) in corso di VIT per veleno di imenotteri, ma una sostanziale rarità di effetti sistemici gravi.

Per quello che riguarda gli schemi veloci o ultraveloci (*rush* e *ultrarush*) la incidenza di RS varia dallo 0 al 38% (Tab. III). Va sottolineata la scarsa comparabilità fra i vari studi, soprattutto per la non uniforme valutazione delle RS. La fase di induzione appare quella maggiormente correlata con la insorgenza di reazioni sistemiche.

In generale la gravità della reazione iniziale non è associata ad una aumentata frequenza di RS, mentre la presenza di dispnea al momento della reazione ed il sesso femminile sono stati associati ad una maggiore frequenza di RS, e la presenza di solo orticaria ad una minore frequenza di RS^{16 17 22}.

La necessità di interruzione della VIT è stata segnalata solo negli studi che hanno utiliz-

zato protocolli *rush*¹⁹. A questo dato, particolarmente importante, non viene dato il giusto rilievo.

In molti studi sono stati valutati anche soggetti in età pediatrica^{14-16 18 19 22}. In uno studio¹⁸, l'età inferiore a 10 aa si associa ad una elevata frequenza di RS, e viceversa in un altro studio l'età > di 50 aa si associa ad una ridotta incidenza di RS¹⁶.

D'altro canto l'unico studio sulla *rush/ultrarush* che ha considerato una popolazione esclusivamente pediatrica (43 soggetti di 4-18 aa)²¹ non riporta alcuna reazione sistemica, contrariamente a quanto riportato in altre casistiche che hanno studiato sia pazienti adulti che bambini.

Gli studi che hanno valutato la frequenza di reazioni sistemiche in corso di protocolli *clustered* sono relativamente pochi, ma riportano basse frequenze di RS (0-12%, Tab. IV). Di particolare interesse lo studio di Quercia che riporta una migliore tollerabilità dei protocolli *clustered* rispetto a quelli *rush*.

Anche nella nostra esperienza lo schema *clustered* si è dimostrato pratico e sicuro e tutto sommato preferibile alla *rush* nella normale gestione dei pazienti che devono effettuare la VIT per imenotteri. In generale la scelta del tipo di schema di somministrazione va effettuata in accordo con le esigenze del paziente o della famiglia dopo una corretta informazione sui rischi ed i benefici di ogni singola procedura. Una vera indicazione al trattamento *rush* è rappresentata dalla necessità di ottenere una immunizzazione in tempi rapidi (esempio durante la stagione di massima esposizione alle punture, cioè tarda primavera-estate, o per esigenze familiari).

BIBLIOGRAFIA

- 1 Golden DB. *Epidemiology of allergy to insect venoms and stings*. Allergy Proc 1989;10:103-7.
- 2 Charpin D, Birnbaum J, Vervloet D. *Epidemiology of Hymenoptera allergy*. Clin Exp Allergy 1994;24:1010-5.
- 3 Novembre E, Cianferoni A, Bernardini R, Veltroni M, Ingargiola A, Lombardi E, et al. *Epidemiology of insect venom sensitivity in children and its correlation to clinical and atopic features*. Clin Exp Allergy 1998;28:834-8.
- 4 Adkinson NF, Yunginger JW, Busse WW, Bochner BS, Holgate ST, Simons FER, eds. *Insect allergy*. In: *Middleton's Allergy: principle and practice*. 6th ed. St Louis: Mosby 2003, pp. 1475-1486.

- 5 Golden David BK. *Insect sting allergy and venom immunotherapy: a model and a mystery*. JACI 2006;116:439-47.
- 6 Moffitt JE, Golden DB, Reisman RE, Lee R, Nicklas R, Freeman T, et al. *Stinging insect hypersensitivity: a practice parameter update. Box 6, A, B and C*. J Allergy Clin Immunol 2004;114:869-86.
- 7 Akdis CA, Blesken T, Akdis M, Wüthrich B, Blaser K. *Role of interleukin 10 in specific immunotherapy*. J Clin Invest 1998;102:98-106.
- 8 McHugh SM, Deighton J, Stewart AG, Lachmann PJ, Ewan PW. *Bee venom immunotherapy induces a shift in cytokine responses from a TH2 to a TH1 dominant pattern: comparison of rush and conventional immunotherapy*. Clin Exp Allergy 1995;25:828-38.
- 9 Jutel M, Pichler WJ, Skrbic D, Urwyler A, Dahinden C, Müller UR. *Bee venom immunotherapy results in decrease of IL-4 and IL-5 and increase of IFN- γ secretion in specific allergen stimulated T cell cultures*. J Immunol 1995;154:4187-94.
- 10 Lichtenstein LM, Valentine MD, Sobotka AK. *A case for venom treatment in anaphylactic sensitivity to Hymenoptera sting*. NEJM 1974;290:1223-7.
- 11 Golden DBK, Kagey-Sobotka A, Norman PS, Hamilton RG, Lichtenstein LM. *Outcomes of allergy to insect stings in children, with and without venom immunotherapy*. NEJM 2004;351:668-74.
- 12 Van der Zwan JC, Flinterman J, Jankowski IG, Kerckhaert JA. *Hyposensitisation to wasp venom in six hours*. BMJ 1983;287:1329-31.
- 13 Birnbaum J, Charpin D, Vervloet D. *Rapid Hymenoptera venom immunotherapy: comparative safety of three protocols*. Clin Exp Allergy 1993;23:226-30.
- 14 Birnbaum J, Ramadour M, Magnan A, Vervloet D. *Hymenoptera ultra-rush venom immunotherapy (210 min): a safety study and risk factors*. CEA 2003;33:58-64.
- 15 Laurent J, Smiejan JM, Bloch-Morot E, Herman D. *Safety of Hymenoptera venom rush immunotherapy*. Allergy 1997;52:94-6.
- 16 Brehler R, Wolf H, Kutting B, Schnitker J, Luger T. *Safety of a two-day ultrarush insect VIT protocol in comparison with protocols of longer duration and involving a larger number of injections*. J Allergy Clin Immunol 2000;105:1231-5.
- 17 Westall GP, Thien FCK, Czarny D, O'Hehir RE, Douglass JA. *Adverse events associated with rush Hymenoptera venom immunotherapy*. Med J Aust 2001;174:227-30.
- 18 Sturm G, Kranke B, Rudolph C, Aberer W. *Rush Hymenoptera venom immunotherapy: a safe and practical protocol for high-risk patient*. J Allergy Clin Immunol 2002;110:928-33.
- 19 Wenzel J, Meissner-Kraemer M, Bauer R, Bieber T, Gerdson R. *Safety of rush insect venom immunotherapy. The results of a retrospective study in 178 patients*. Allergy 2003;58:1176-9.
- 20 Schiavino D, Nucera E, Pollastrini E, De Pasquale T, Buonomo A, Bartolozzi F, et al. *Specific ultrarush desensitisation in Hymenoptera venom-allergic patients*. Ann Allergy Asthma Immunol 2004;92:409-13.
- 21 Steiss JO, Jodicke B, Lindemann H. *Modified ultrarush insect VIT protocol for children*. Ann Asthma Proc 2006;27:148-50.
- 22 Roll A, Hofbauer G, Ballmer-Weber Bk, Schmid-Gendelmeier P. *Safety of a specific immunotherapy using a four-hour ultra-rush induction scheme in bee and wasp allergy*. J Invest Allergol Clin Immunol 2006;16:79-85.
- 23 Pasaoglu G, Sin BA, Misirligil Z. *Rush Hymenoptera Venom immunotherapy is efficacious and safe*. J Invest Allergol Clin Immunol 2006;16:232-8.
- 24 Parmiani S, Fernández Távora L, Moreno C, Guardia P, Rico P. *Clustered schedules in allergen-specific immunotherapy*. Allergol Immunopathol Madr 2002;30:283-91.
- 25 Hunt KJ, Valentine MD, Sobotka AK, Benton AW, Amodio FJ, Lichtenstein LM. *A controlled trial of immunotherapy in insect hypersensitivity*. N Engl J Med 1978;299:157-9.
- 26 Golden DB, Valentine MD, Kagey-Sobotka A, Lichtenstein LM. *Regimens of Hymenoptera venom immunotherapy*. Ann Intern Med 1980;92:620-4.
- 27 Müller U, Lanner A, Schmid B, Boschof M, Dreborg S, Hoigné R, et al. *A double-blind study on immunotherapy with chemically modified honey bee venom: monomethoxy polyethylene glycol-coupled versus crude honey bee venom*. Int Arch Allergy Appl Immunol 1985;77:201-9.
- 28 Malling HJ, Djurup R, Sondergaard I, Weeke B. *Clustered immunotherapy with yellow jacket venom*. Allergy 1985;40:373-83.
- 29 Ewan PW, Deighton J, Wilson AB, Lachmann PJ. *Venom-specific IgG antibodies in bee and wasp allergy: lack of correlation with protection from stings*. Clin Exp Allergy 1993;23:647-60.
- 30 Tarhini H, Knani J, Michel FB, Bousquet J. *Safety of venom immunotherapy administered by a cluster schedule*. J Allergy Clin Immunol 1992;89:1198-9.
- 31 Moreno C, Guerra F. *Immunoterapia con veneno de himenopteros. Seguridad de una pauta agrupada*. Alergol Inmunol Clin 1999;14:315-21.
- 32 Quercia O, Rafanelli S, Puccinelli P, Stefanini GF. *The safety of cluster immunotherapy with aluminium hydroxide-adsorbed honey bee venom extract*. J Invest Allergol Clin Immunol 2001;11:27-33.
- 33 Møllerup MT, Hahn GW, Poulsen LK, Malling HJ. *Safety of allergen-specific immunotherapy. Relation between dosage regimen, allergen extract, disease and systemic side-effects during induction treatment*. Clin Exp Allergy 2000;30:1423-9.