



Immunoterapia specifica e prevenzione dell'anafilassi da puntura d'imenotteri

Dott. Vincenzo Patella

U.O. di Allergologia e Immunologia Clinica

Dipartimento delle Discipline Mediche

Ospedale Civile di Agropoli

ASL SA/3 di Vallo della Lucania (Salerno)

TASSONOMIA DEGLI IMENOTTERI

Presenti in Italia

Veleni Disponibili

ORDINE
HYMENOPTERA

FAMIGLIA
APIDAE

FAMIGLIA
VESPIDAE

GENERE
APIS

GENERE
BOMBUS

GENERE
VESPULA

GENERE
POLISTES

GENERE
VESPA

SPECIE
A. MELLIFERA

SPECIE
BOMBO

SPECIE
GIALLONE

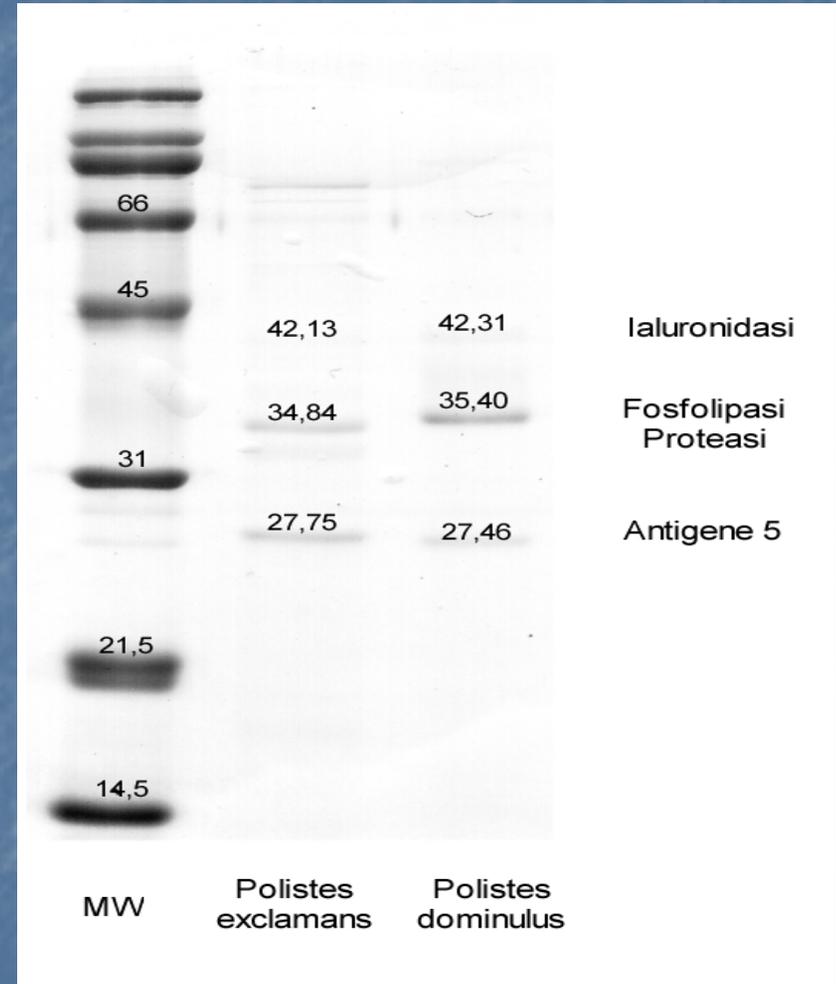
SPECIE
VESPA

SPECIE
V. CRABRO

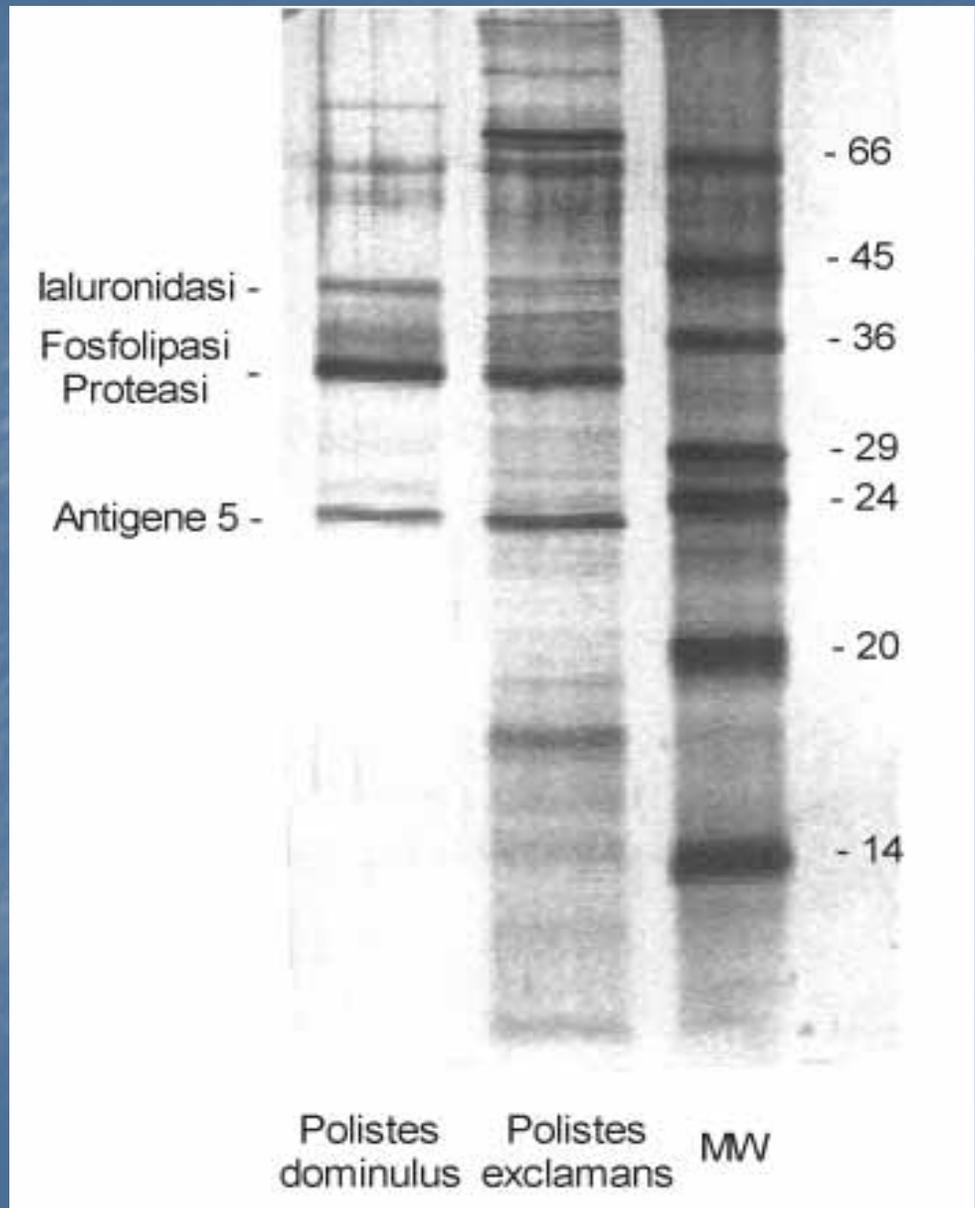
Cross-Reattivi

I veleni di vespidi

- Vengono ricavati dal sacco velenifero dissezionato tramite centrifugazione ed il pattern elettroforetico è quello seguente



- Qualora invece il veleno fosse ottenuto per capillarità l'analisi con SDS-PAGE rivelerebbe il seguente pattern



Purezza:

- Il veleno di apis mellifera è forse il più studiato dal punto di vista chimico e allergenico. Il veleno impiegato per varie terapie e nelle ITS è però ricavato con metodiche (elettro-stimolazione) che possono inquinare il prodotto con sostanze proteiche di altra provenienza. Al presente è ancora incerto se questo procedimento estrattivo possa causare problemi* nel corso della ITS.

* (side effects)

Componenti Del Veleno Di Imenotteri

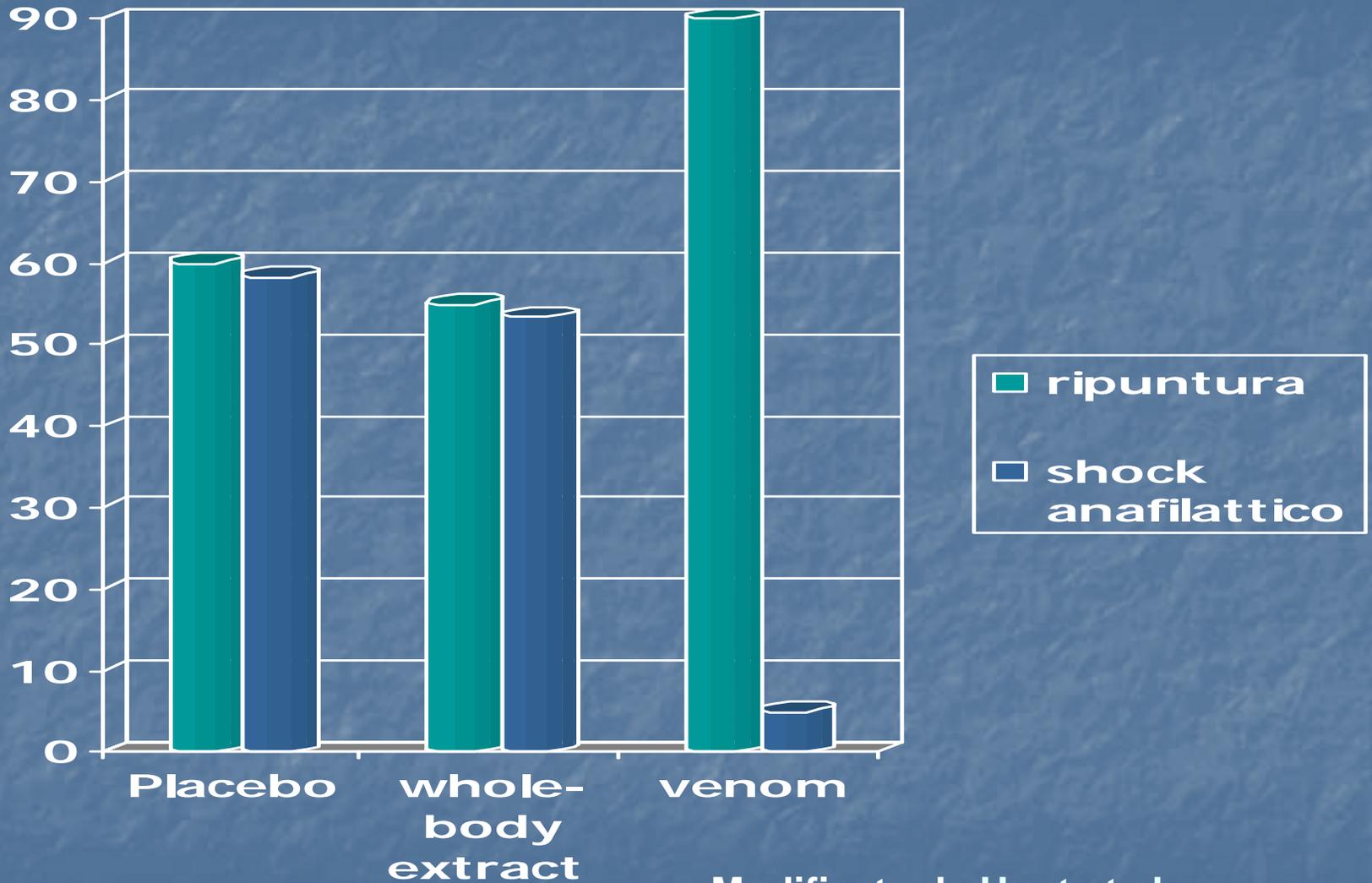
APE	VESPA	CALABRONE
Fosfolipasi A	Fosfolipasi A	Fosfolipasi A
Mellitina	Fosfolipasi B	Fosfolipasi B
Apamina	Epinefrina	Epinefrina
Dopamina	Proteasi	Dopamina
Ialuronidasi	Serotonina	Proteasi
	Ialuronidasi	Ialuronidasi



The NEW ENGLAND
JOURNAL of MEDICINE

A controlled trial of immunotherapy in insect hypersensitivity

Hunt KJ, Valentine MD, Sobotka AK, Benton AW, Amodio FJ, Lichtenstein LM. N Engl J Med. 1978 Jul 27;299(4):157-61



Modificata da Hunt et al.

Venom immunotherapy

- The risk of a systemic reaction to an insect sting can be significantly reduced with VIT

Strength of recommendation : A

Stinging insect hypersensitivity: A Practice Parameter Update

JACI, 2004

Immunoterapia

- Unico presidio terapeutico in grado di prevenire le reazioni anafilattiche nei soggetti sensibili
- L'indicazione viene stabilita in base ad uno scrupoloso bilancio costo beneficio che tenga conto dei test diagnostici, della storia clinica, del rischio di esposizione, della compliance del paziente e delle sue condizioni psichiche
- **Diversi schemi di trattamento** utilizzati per l'ITS

Immunotherapy

- All patients who have had systemic reactions to bees, wasps, hornets, yellow jackets or fire ants should be sent to the Allergy clinic for consideration of immunotherapy
- Venom immunotherapy with purified venoms is effective treatment for the vast majority of venom allergic patients
- Patients sensitized to honeybees may be less well protected than those allergic to *Vespula*



Immunoterapia

- Viene raccomandata nei pazienti con anamnesi di reazioni sistemiche gravi che coinvolgono l'apparato cardiorespiratorio
- Nei bambini solo in reazioni sistemiche gravi
- Controindicazioni assolute sono per pazienti con patologie autoimmuni e neoplastiche
- Controindicazioni relative nelle donne in gravidanza, valutare il rischio beneficio

Immunoterapia

- Possibile insorgenza di effetti collaterali, anche gravi, e l'assenza di parametri che consentono l'individuazione di soggetti a rischio, rappresentano i problemi di maggior rilievo dell'immunoterapia con veleno di insetti
- L'immunoterapia con veleno di vespidi presenta una tollerabilità migliore di quella con l'ape

Gruppo di studio Italiano sull'allergia al veleno di Imenotteri

La percentuale di reazioni avverse era:

- Ape : 15.4%
- Vespa : 2.0%

1390 pazienti

Giorn. It. Allergol. Immunol. Clin, 1993

Criteri di Valutazione dell'efficacia clinica dell'ITS

- Accurata selezione dei pazienti con diagnosi certa di allergia
- Monitoraggio clinico del paziente, **i parametri studiati (I livelli di IgE, etc.) non risultano strettamente correlati alla risposta clinica**
- Utilizzazione di vaccini standardizzati

Criteri di Valutazione dell'efficacia clinica dell'ITS

- Dosaggio ottimale di mantenimento
- Durata adeguata **almeno 3-5 anni**
- I pazienti allergici al veleno di vespa tollerano le punture da uno a due anni dalla sospensione dell'ITS, ben il 17% dei pazienti allergici al veleno d'ape presenta una reazione già dopo un anno dalla interruzione

Le Reazioni Dopo Una Puntura

Normal Reaction

Local
Pain
Itching
Redness
Swelling



REAZIONI LOCALI ESTESE

Edema nel sito della puntura con diametro > 10 cm e durata > 24 ore

REAZIONI SISTEMICHE

Grado I

Orticaria generalizzata

Grado II

Grado I in associazione ad almeno uno dei seguenti sintomi:
angioedema, rinocongiuntivite, sintomatologia addominale (dolori, nausea, vomito, diarrea)

Grado III

Grado I in associazione ad almeno uno dei seguenti sintomi:
sintomatologia respiratoria, edema della glottide (stridore laringeo, dispnea, disfonia-disfagia)

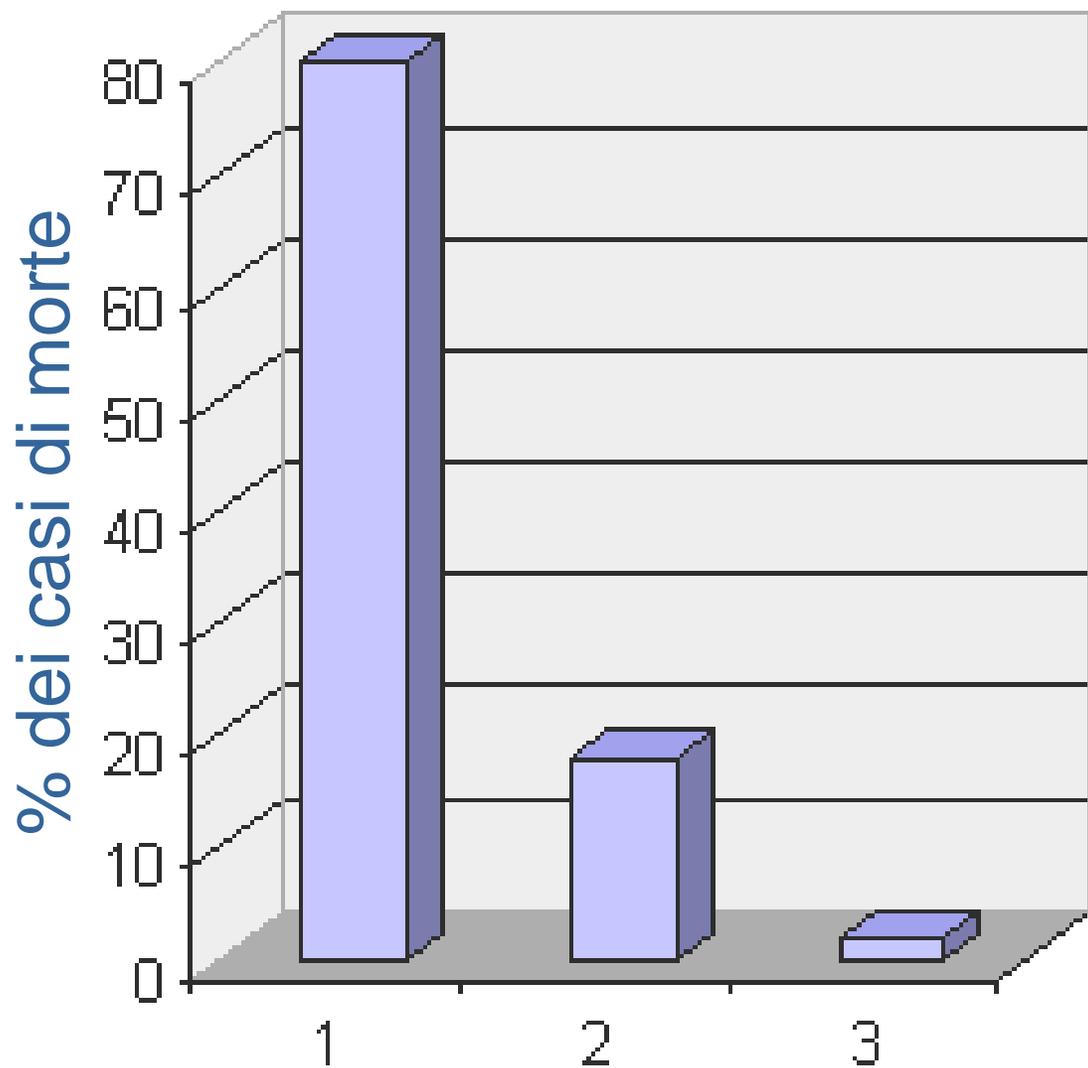
Grado IV

Shock anafilattico (calo pressorio, cianosi, incontinenza sfinteria, perdita di conoscenza)

REAZIONI INUSUALI

- Sindrome della malattia da siero : febbre , artrite, linfadenopatia , esantema , vasculite purpurea.
- Interessamento renale : glomerulonefrite , sindrome nefrosica.
- Interessamento del sistema nervoso : neurite periferica , poliradicolopatia , reazioni epilettiche , danno nervoso centrale reversibile ed irreversibile.
- Complicazioni sanguigne : trombocitopenia , anemia emolitica , CID (coagulazione intravasale disseminata).
- Complicazioni cardiache : angina pectoris , infarto miocardico.

Numero di punture mortali



Numero di punture

Colonna 1 : 1 sola puntura

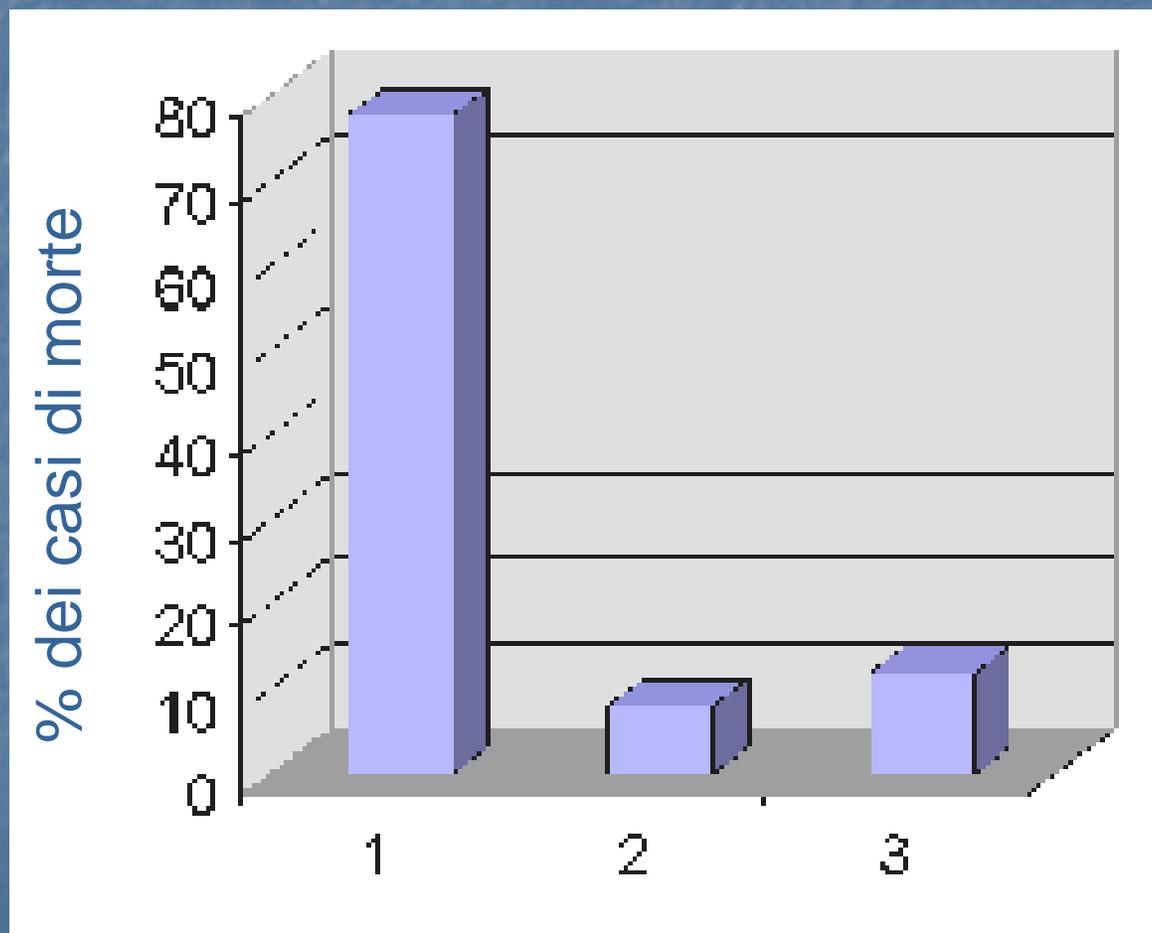
Colonna 2 : da 2 a 50 punture

Colonna 3 : più di 50 punture

Fattori Prognostici Negativi

- **La sede della puntura** può influire sulla severità della reazione: il collo e il capo sembrano rappresentare le aree di maggior rischio
- Come osservato nelle altre reazioni allergiche **la rapidità della insorgenza** dei sintomi sistemici dal momento della puntura (~ 30 minuti) è in relazione alla gravità del quadro clinico
- Se la puntura incorre durante **l'attività fisica** può costituire un fattore aggravante o addirittura scatenante

Intervallo di tempo intercorso dalla puntura al decesso

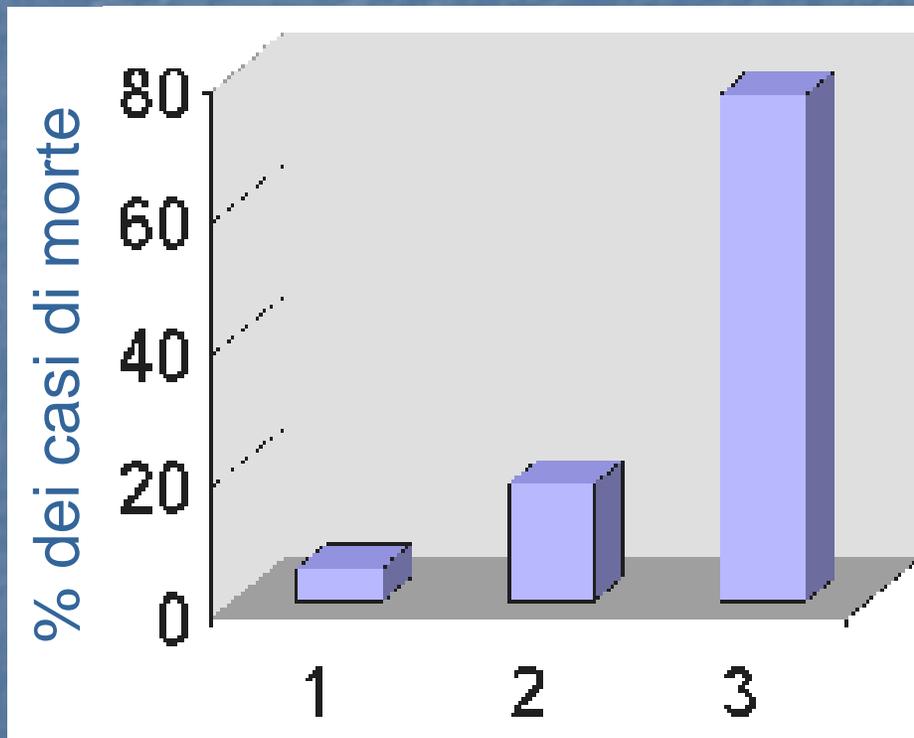


Colonna 1 : fino ad 1 ora

Colonna 2 : da 1 a 24 ore

Colonna 3 : più di 24 ore

Età Delle Vittime



Colonna 1 : da 1 a 19 anni

Colonna 2 : da 20 a 39 anni

Colonna 3 : più di 40 anni

Rischio di esposizione

- Vi è la possibilità di essere punto di nuovo, il rischio viene stimato dal numero di volte che il paziente è stato già punto, dall'area in cui vive (urbana o rurale) e dal suo stile di vita (lavoro, hobby, etc.), gli apicoltori e i loro familiari, i contadini e giardinieri sono esposti ad un rischio più alto
- Il rischio di ri-esposizioni e la qualità della vita del paziente dovrebbe essere considerato ogni volta che il paziente si sottopone ad indagini e cure allergologiche
- Si è visto che il rischio di sviluppare un' altra reazione sistemica quando si è ripunti è molto più alta nei gruppi non sottoposti a trattamento con ITS



RISK OF SYSTEMIC REACTION UPON RE-EXPOSURE

Patients	Adults with severe SR	Children with mild SR	Adults with mild SR	Bee sting allergy	Vespid sting allergy
Treated	0 - 29 %	0 - 3 %	0 - 8 %	10 - 29 %	0 - 9 %
Non Treated	43 - 80 %	16 %	15 - 44 %	50 %	24 %

Immunoterapia

- Viene raccomandata nei pazienti con anamnesi di reazioni sistemiche gravi che coinvolgono l'apparato cardiorespiratorio
- **Nei bambini solo in reazioni sistemiche gravi**
- Controindicazioni **assolute** sono per pazienti con patologie autoimmuni e neoplastiche
- Controindicazioni **relative** nelle donne in gravidanza, valutare il rischio beneficio



Outcomes of Allergy to Insect Stings in Children, with and without Venom Immunotherapy

Golden DBK, Sobotka AK, Norman PS, Hamilton RG and Lichtenstein LM. N Engl J Med. 2004 Aug 351:668-674

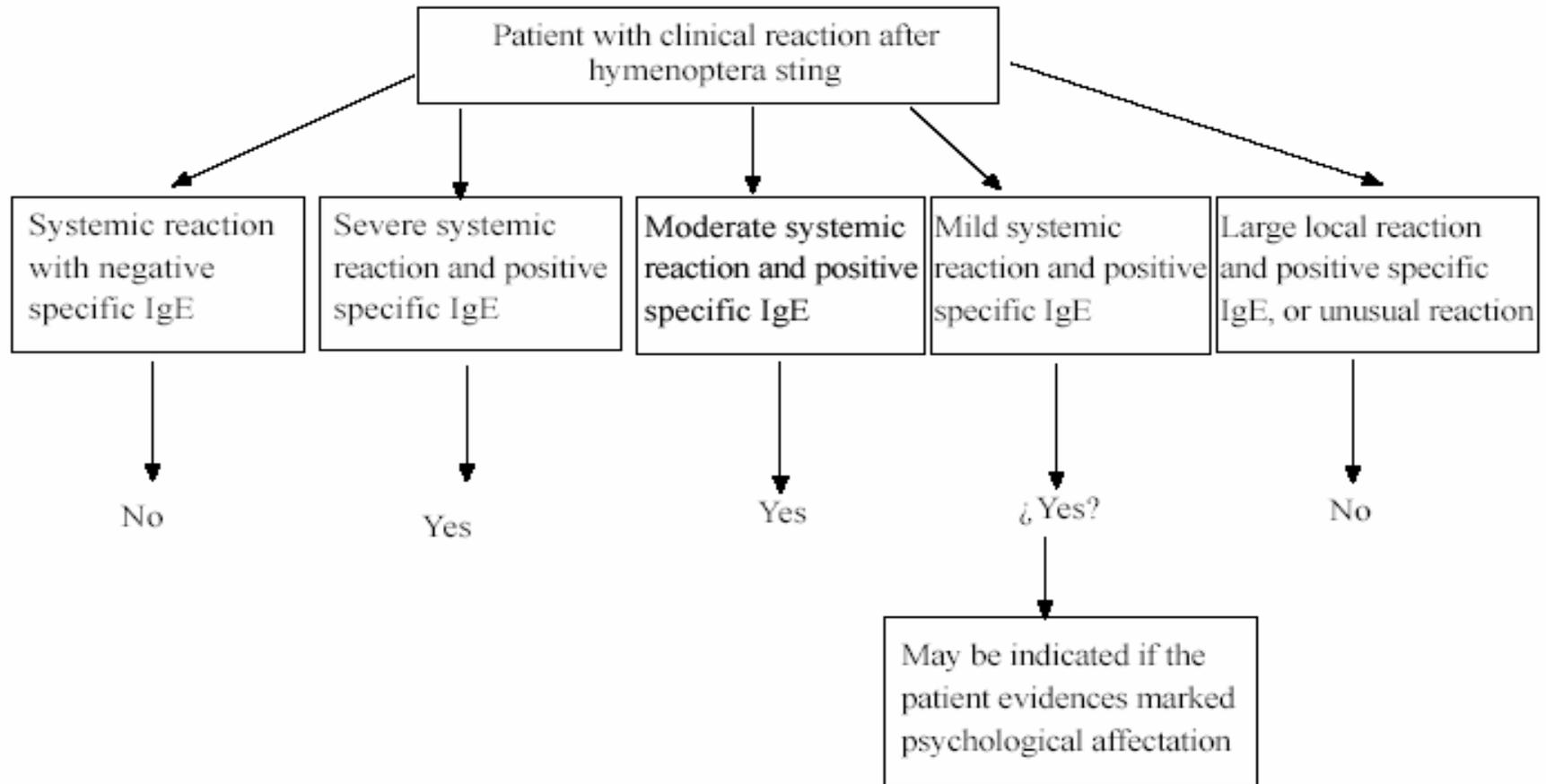
Abstract **Background** Children are thought to "outgrow" the allergy to insect stings, but there are no reports documenting the natural history of this reaction. We studied the outcome of allergic reactions to insect stings in childhood 10 to 20 years afterward in patients who had not received venom immunotherapy and in those who had been treated.

Methods **Between 1978 and 1985, we diagnosed allergic reaction to insect stings in 1033 children**, of whom 356 received venom immunotherapy. We conducted a survey of these patients by telephone and mail between January 1997 and January 2000, to determine the outcome of stings that occurred in the period from 1987 through 1999.

Results Of the 1033 patients, 512 patients (50 percent) responded, with a mean follow-up period of 18 years, a mean duration of venom immunotherapy of 3.5 years in treated patients, and an incidence of stings of 43 percent. Systemic reactions occurred less frequently in patients who had received venom immunotherapy (2 of 64 patients, or 3 percent) than in untreated patients (19 of 111 patients, or 17 percent; $P=0.007$). Patients with a history of moderate-to-severe reactions had a higher rate of reaction if they had not been treated (7 of 22 patients, or 32 percent) than if they had received venom immunotherapy (2 of 43 patients, or 5 percent; $P=0.007$). In patients who had been treated and who had a history of mild (cutaneous) systemic reaction (i.e., one with only cutaneous manifestations), none of the 21 subjects who received stings had a systemic reaction.

Conclusions A clinically important number of children do not outgrow allergic reactions to insect stings. Venom immunotherapy in children leads to a significantly lower risk of systemic reaction to stings even 10 to 20 years after treatment is stopped, and this prolonged benefit is greater than the benefit seen in adults

Indications for immunotherapy with hymenoptera venoms



Quality of life in patients allergic to Hymenoptera venom in Italy before and after immunotherapy

L'immunoterapia migliora la qualità di vita in tutti i pazienti allergici al veleno di imenotteri; il miglioramento è più marcato nei pazienti di classe III e IV e nei pazienti che sono stati ripunti durante l'immunoterapia

L'immunoterapia sembra giocare un ruolo molto importante nello stato psicologico e nei rapporti sociali

Bilò MB., JACI, 2000, 105, 57

Venom immunotherapy

According to a sting challenge during Hymenoptera venom immunotherapy, about 95% of patients allergic to *Vespula* stings are protected, in contrast to only 80-90% of those allergic to honeybee venom

Muller: Curr Opin Allergy Clin Immunol, 2003

Therapy schedules

Schedule	Time to maintenance dose	Cumulative dose (μg)	Cumulative dose after 15 days (μg)	Class of venom
Traditional ¹⁵	49 days	325	15	Bee/vespids
Cluster ²	29 days	266	132	Bee/vespids
Rush ⁴⁴	21 days	398	298	Bee/vespids
Rush ⁴⁰	4 days	519	619	Bee/vespids
Rush ⁴²	3 days	176	276	Bee/vespids
Rush ⁴³	6 hours	216	416	Vespids

2. Müller U, Mosbech H, ed. Position paper. Immunotherapy with Hymenoptera venoms. Allergy 1993; 48 (Suppl 14): 37-46.

15. Charpin D, Birnbaum J, Vervloet D. Epidemiology of hymenoptera allergy. Clin Exp Allergy 1994; 24: 1010-1015.

40. Bernstein JA, Kagen SL, Bernstein DI, Bernstein IL. Rapid venom immunotherapy is safe for routine use in the treatment of patients with hymenoptera anaphylaxis. Ann Allergy 1994; 73:423- 428.

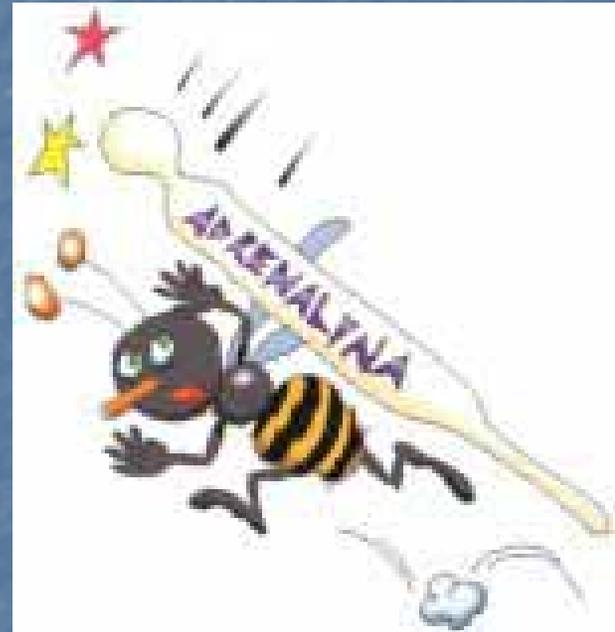
42. Diez Gomez ML, Quirce Gancedo S, Julia de Paramo B. Venom immunotherapy: tolerance to a 3-day protocol of rush immunotherapy. Allergol Immunopathol 1995; 23:277-284.

43. Birnbaum J, Charpin D, Vervloet D. Rapid hymenoptera venom immunotherapy: comparative safety of three protocols. Clin Exp Allergy 1993; 23:226-30.

44. Golden DB, Sobotka AK, Valentine MD. Doses dependence of hymenoptera venom immunotherapy. J Allergy Clin Immunol 1981; 67:370-375.

Ultrarush Therapy and Risk Factors

- Treatment with honeybee extract induced more SR than the treatment with yellow jacket and wasp venom
- Doses increase phase on day 1 is risk factors for SR of ultra-RVIT, as well as the severity of the prior reaction
- Age, degree of positive skin tests, and specific IgE are not risk factors.



Modified Protocol

Ultra Rush Immunotherapy with Allergy Venoms

L'Immunoterapia è stata modificata per:

- **Numero di dosi**
- **Concentrazioni delle dosi**
- **Dose cumulativa**

A modified ultra-rush-protocol of allergen immunotherapy with insect venom allergy In 195' (3 hrs and 15 min)

Groups

1. ULTRA-RUSH-PROTOCOL

Vespula Species: 16; Apis

Mellifera: 5; Polistes: 4

2. RUSH-PROTOCOL

Vespula Species: 15; Apis

Mellifera: 4; Polistes: 3

3. CONVENTIONAL PROTOCOL

Vespula Species: 14; Apis

Mellifera: 6; Polistes: 2



METHODS

Sixty-nine venom allergic patients (46 males, 23 females; aged 16-76 years) with a history of systemic anaphylactic reactions (SARs) to insect venom were treated according to three different regimens. During the incremental phase, patients in group A (*Vespula* Species: 16; *Ape Mellifera*: 5; *Polistes*: 4; n = 25) or B (*Vespula* Species: 15; *Ape Mellifera*: 4; *Polistes*: 3; n = 22) received an aqueous preparation according to a new rush protocol and conventional rush protocol of three days respectively. Patients in group C (*Vespula* Species: 14; *Ape Mellifera*: 6; *Polistes*: 2; n = 22) were treated with conventional ("slow") VIT using an aluminium hydroxide adsorbed depot preparation. The maintenance dose (100 microg) was administered after 15 days and thereafter once a month. Maintenance treatment in groups A and B was performed with the aqueous preparation administered every 4 weeks, whereas in group C the depot preparation was administered every 4 weeks (group C). A skin test was performed in 65 patients, 6-12 months after reaching the maintenance dose. While 9 patients were stung accidentally by a hymenoptera ("field sting"). Quality of life and score symptoms tests were administered after 6 months of VIT treatment .

Protocol Of Allergen Immunotherapy In 195' (3 hrs and 15 min)

Diluizione Veleno	Quantità s.c. ogni 15 minuti	Dose cumulativa in mcg
0.01 mcg/ml	0.1 ml	0.001
0.1 mcg/ml	0.1 ml	0.1
	0.4 ml	
	0.5 ml	
1 mcg/ml	0.1 ml	1
	0.4 ml	
	0.5 ml	
10 mcg/ml	0.1 ml	10
	0.4 ml	
	0.5 ml	
100 mcg/ml	0.1 ml	100
	0.4 ml	
	0.5 ml	
Dosaggio totale		111,101

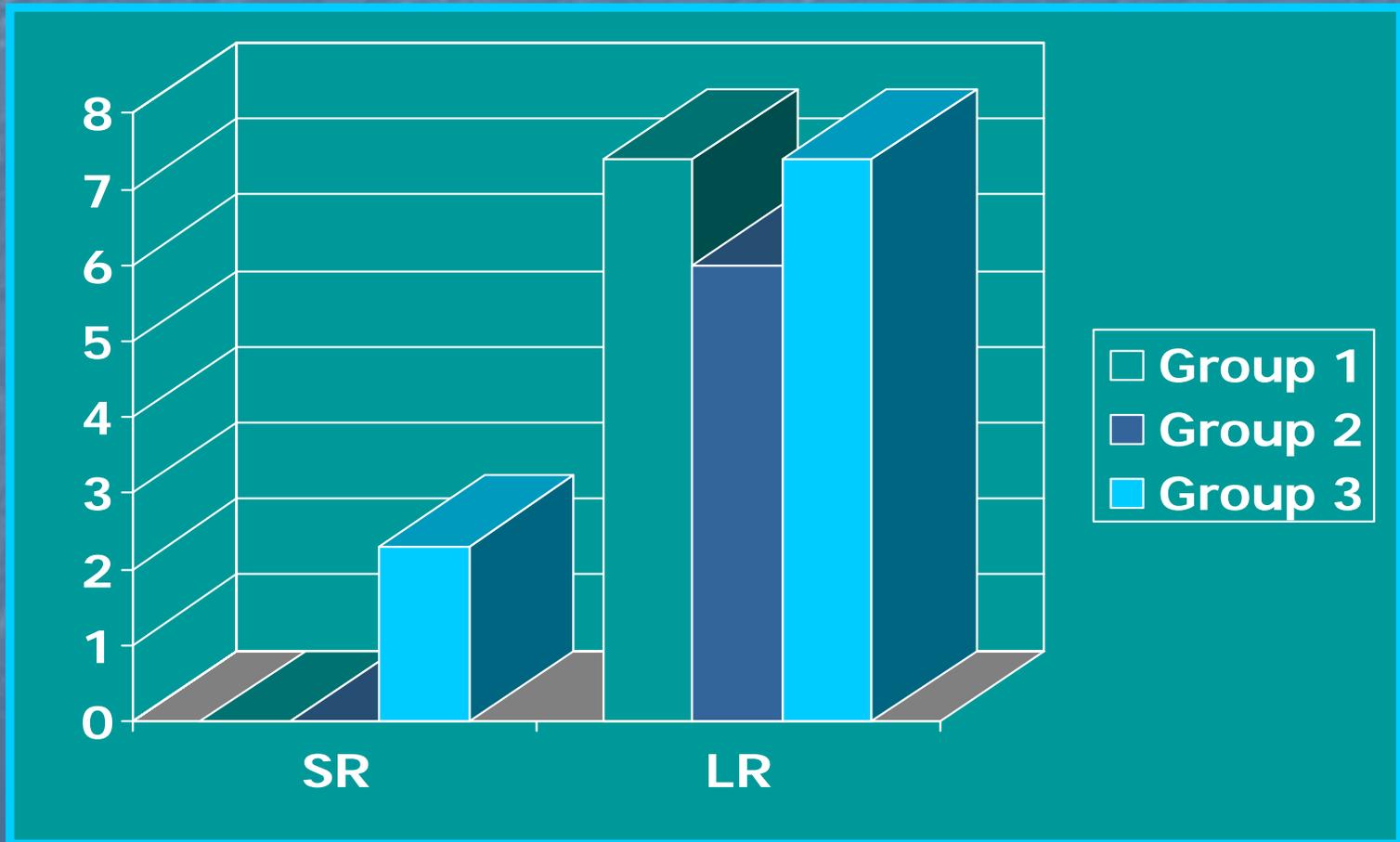
Protocol Of Rush Immunotherapy

Diluizione Veleno	Quantità s.c. ogni 30 min Massimo 4 punture die	Dose cumulativa in mcg
0.1 mcg/ml	0,1 ml	0,12
	0,2 ml	
	0,4 ml	
	0,5 ml	
1 mcg/ml	0,1 ml	1,2
	0,2 ml	
	0,4 ml	
	0,5 ml	
10 mcg/ml	0,1 ml	12
	0,2 ml	
	0,4 ml	
	0,5 ml	
100 mcg/ml	0,1 ml	120
	0,2 ml	
	0,4 ml	
	0,5 ml	

Protocol Of Conventional Immunotherapy

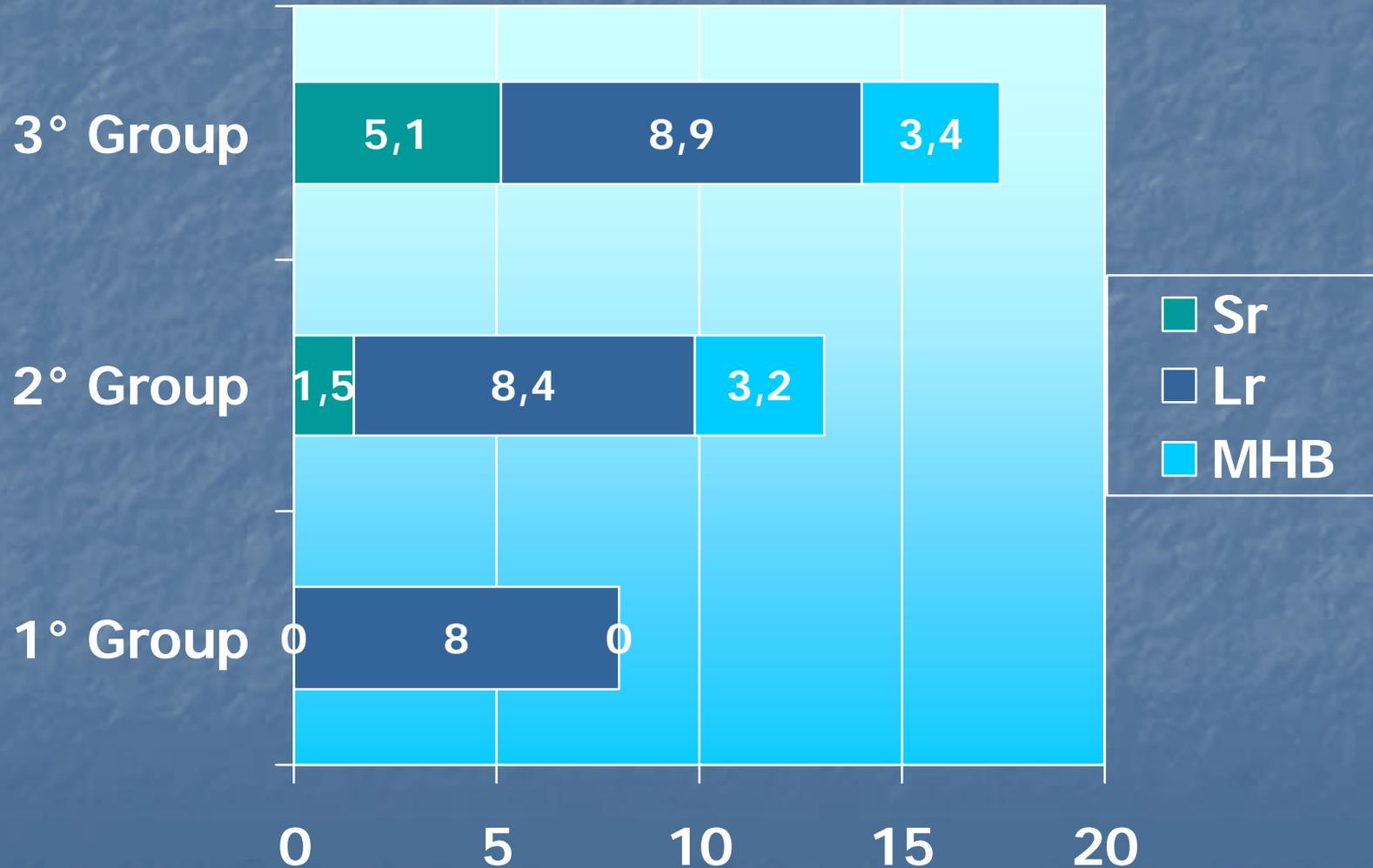
Diluizione Veleno	Settimana N°	Quantità s.c.	Dose cumulativa in mcg
0.1 mcg/ml	1	0,1 ml	0,01
1 mcg/ml	2	0,1 ml	0,1
10 mcg/ml	3	0,1 ml	6
	4	0,5 ml	
100 mcg/ml	5	0,1 ml	120
	6	0,2 ml	
	7	0,3 ml	
	8	0,4 ml	
	9	0,5 ml	
	10	0,6 ml	
	11	0,8 ml	
	12	1 ml	

Incidence Of Adverse Events During The Induction Phase



FIELD-STING / EFFICACY

A modified ultra-rush-protocol of allergen immunotherapy with insect venom allergy in 3h and 15min Patella et al.





Ultra-Rush Protocol”

- Il corretto trattamento con *l’ultra-rush protocol*, alla luce di quanto esposto in precedenza, risulta di grande importanza al fine di:
 - Ridurre il rischio di reazioni più gravi con circa due ore di trattamento
 - Migliorare **rapidamente** dopo la prima manifestazione allergica verso una puntura di imenottero la qualità della vita tenendo conto dei costi e dell’efficacia di questo nuovo protocollo di immunoterapia

Immunoterapia al Veleno di Apidi e Vespidi

Allontanamento
Del soggetto da probabili punture
Indicato
quando è possibile

Farmacoterapia

- anti-H1
- Steroidi
- Adrenalina

costi

Immunoterapia

- **efficacia**
- **prescrizione specialistica**
- **modifica la storia naturale**

Educazione del
paziente

Sempre indicata



Conclusioni

LA IMMUNOTERAPIA SPECIFICA,
QUANDO INDICATA,
RAPPRESENTA L'UNICA POSSIBILITA' CONCRETA
DI PREVENZIONE E TERAPIA

SONO STATI PUBBLICATI VARI POSITION PAPER
DA SOCIETA' ALLERGOLOGICHE E DA AUTORI
ESPERTI DEL CAMPO CHE TESTIMONIANO DELLA
"EFFICACIA" E DELLA "SICUREZZA"
DI QUESTA TERAPIA,
QUANDO CORRETTAMENTE ESEGUITA



Immunoterapia specifica e prevenzione dell'anafilassi da puntura d'imenotteri



Dott. Vincenzo Patella

U.O. di Allergologia e Immunologia Clinica
Dipartimento delle Discipline Mediche
Ospedale Civile di Agropoli
ASL SA/3 di Vallo della Lucania (Salerno)

Si ringrazia:

- Giovanni Florio
- Ines Fulgione
- Rita Paolillo

- A. Rescinito Direttore Dipartimento delle Discipline Mediche
- D. Saracino Direttore ASL SA3 di Vallo della Lucania (SA)