

Pollinosis: A New Immunotherapeutic Methodology

GINO ANTONIO VENA, GIANFRANCO CURATOLI,
VITO D'ARGENTO, GIANNI ANGELINI

Abstract: In the present double blind study, carried out on 21 subjects with pollinosis, the Authors estimated the clinical efficacy and tollerability of a new immunotherapeutic methodology, named "enzyme potentiated desensitization" (EPD). The methodology consists in the intradermic administration of a very low dose of allergens together with the enzyme β -glucuronidase. The treatment, carried out some weeks before the pollenic peak, needs only one annual administration. The results of the study, analysed by statistical method on the basis of a symptomatological and pharmacological score, show a good clinical efficacy and an excellent tollerability of the immunotherapy with a favourable risk/benefit ratio.

Key words: Pollinosis, "enzyme potentiated desensitization", immunotherapy.

Résumé: Dans cette étude nous rapportons les résultats obtenus sur un groupe de 21 patients atteints de pollinose grâce à une nouvelle méthode d'immunothérapie, appelée "enzyme potentiated desensitization" (EPD). Cette méthode consiste dans l'administration intradermique d'un mélange composé d'une dose très basse d'allergène en doses très basses et de l'enzyme β -glucuronidase. Le traitement consiste dans une seule et unique administration annuelle quelques semaines avant les pics polliniques. Les résultats mettent en évidence une bonne efficacité clinique et une excellente tolérance du traitement, avec un rapport risque/avantage très favorable.

Mots-clés: Pollinose, "enzyme potentiated desensitization", immunothérapie.

Riassunto: Nel presente studio condotto in doppio cieco su un gruppo di 21 pazienti

Clinica dermatologica II
(Direttore: Prof. Gianni Angelini)
Università degli Studi di Bari, Bari - Italy

affetti da pollinosi si è voluto verificare l'efficacia clinica e la tollerabilità di una nuova metodica di immunoterapia, denominata "enzyme potentiated desensitization" (EPD). Tale metodica consiste nella somministrazione per via intradermica di una miscela composta da soluzione allergenica in bassissime dosi e da un enzima, la β -glucuronidasi. Il trattamento prevede un'unica somministrazione annuale da eseguire alcune settimane prima dei picchi pollinici. I risultati, analizzati con metodo statistico sulla base di uno score sintomatologico e farmacologico, evidenziano una buona efficacia clinica ed un'ottima tollerabilità della nuova metodica, con un rapporto rischio/beneficio molto favorevole.

Parole chiave: Pollinosi, "enzyme potentiated desensitization", immunoterapia.

Introduzione

Nel trattamento delle pollinosi e di altre sindromi allergiche IgE-mediate causate da aeroallergeni è in uso da molti anni (Noon, 1911) l'immunoterapia specifica (ITS) a scopo preventivo. Quest'ultima si basa sull'inoculazione di dosi progressivamente crescenti di allergene al fine di indurre, con le alte dosi

raggiunte, una tolleranza nei confronti dello stesso.

La possibilità di ottenere nel soggetto atopico una tolleranza nei confronti dell'allergene responsabile dei disturbi, utilizzando bassissime dosi dello stesso associate a una sostanza che ne potenzi l'effetto, è stata oggetto di ricerca da parte del gruppo di McEwen del Dipartimento di Farmacologia del St. Mary's Hospital di Londra (McEwen et al., 1967). In tale studio, condotto in doppio cieco, impiegando una miscela composta dall'allergene in piccolissime dosi, da ialuronidasi e da β -glicuronidasi, gli Autori hanno ottenuto un miglioramento clinico statisticamente significativo in pazienti con pollinosi da graminacee rispetto a soggetti trattati con placebo. In studi successivi gli stessi Autori hanno confermato l'attività potenziante l'iposensibilizzazione della β -glicuronidasi e hanno valutato la possibilità di modulare la stessa attività pretrattando l'enzima con sostanze chimiche diverse (McEwen e Starr, 1972; McEwen, 1973) e con concentrazioni differenti di una stessa sostanza chimica (McEwen et al., 1973; McEwen et al., 1975). Nel 1988 Fell e Brostoff, utilizzando la stessa metodica di McEwen, denominata "enzyme potentiated desensitization" (EPD), con la variante dell'inoculazione mediante intradermoreazione (superamento della precedente tecnica di inoculazione con finestra cutanea), hanno evidenziato, in uno studio condotto in doppio cieco su una popolazione di 44 pazienti allergici alle graminacee, un miglioramento clinico nei soggetti trattati con sostanza attiva (Fell e Brostoff, 1990). Anche il consumo di farmaci risultò ridotto in modo significativo nel gruppo trattato con EPD rispetto a quello trattato con placebo.

Sulla scorta di questi risultati, si è voluto verificare, in una popolazione di pazienti pollinosici, l'efficacia clinica e la tollerabilità del trattamento EPD secondo McEwen con la variante dell'inoculazione per via intradermica. Lo studio in doppio cieco è stato condotto in sintonia con le indicazioni del "Memorandum

sulla Immunoterapia Specifica" della Società Italiana di Allergologia e Immunologia Clinica (1987).

Materiali e metodi

Pazienti

Sono stati inclusi nello studio 21 pazienti (9 donne e 12 uomini) con pollinosi da graminacee, di età compresa tra 16 e 50 anni (età media, 33 anni), 16 soggetti erano affetti da rinite, 2 da rinocongiuntivite, 2 da rinite e asma e 1 da rinocongiuntivite e asma. In 16 dei soggetti selezionati la sensibilizzazione alle graminacee si accompagnava anche ad allergia al polline di olivo (7 pazienti) o di parietaria (6 pazienti) oppure ad entrambi (3 pazienti). La diagnosi di pollinosi è stata formulata in base all'anamnesi, agli skin prick tests (diagnostici α -base della Bayropharm, Milano) con positività 3 e 4 secondo lo standard proposto dalla Società Italiana di Allergologia e Immunologia Clinica, e al dosaggio delle IgE specifiche.

I pazienti, informati sulla procedura utilizzata, sono stati suddivisi "at random" in 2 gruppi. Quelli affetti anche da allergia al polline di olivo e/o parietaria, sono stati equamente distribuiti nei due gruppi al fine di ottenere la maggiore omogeneità possibile del campione in esame. Il primo gruppo di 10 pazienti ha ricevuto il trattamento contenuto nei flaconi siglati con la lettera A; il secondo gruppo di 11 pazienti ha ricevuto il trattamento contenuto nei flaconi B. Con il trattamento attivo è stata somministrata una miscela estemporanea di 0,05 ml di EPD composta da 0,01 ml di soluzione di β -glicuronidasi (corrispondente a 40 unità Fishman) e da 0,04 ml di soluzione allergenica (corrispondente a 0,02 B.U. di ogni allergene). Ai pazienti del gruppo-placebo è stata somministrata una miscela estemporanea di 0,05 ml di soluzione di NaCl tampone, di cui 0,01 ml prelevata da un flacone e 0,04 ml prelevata da un secondo flacone. La sommi-

nistrazione per via intradermica è stata effettuata nella prima metà del mese di aprile 1991 e il follow-up si è protratto per 90 giorni.

Il materiale è stato fornito dalla McEwen Laboratories.

Valutazioni

A ciascun paziente è stato fornito un diario giornaliero per il rilievo delle manifestazioni patologiche (lacrimazione, congiuntivite, starnutazione, rinite, asma), tramite score quantitativo composto da 4 livelli (da 0 a 3 rispettivamente sintomo assente, lieve, medio, grave), e per il rilievo del consumo dei seguenti farmaci: terfenadina cp 60 mg, disodiocromoglicato spray nasale e collirio, deflazacort cp 6 mg, salbutamolo e bectometasone spray orale. È stata inoltre registrata la eventuale comparsa di effetti collaterali e/o sistemici, immediati e/o ritardati.

Nel periodo di follow-up è stato rilevato sul territorio di Bari, residenza della popolazione arruolata, l'andamento delle famiglie polliniche in esame (graminacee, oleacee, urticacee).

La valutazione dei risultati è stata effettuata con metodo statistico secondo il test non parametrico di Mann Whitney; il livello di significatività adottato è stato del 5%. L'analisi dei risultati è stata effettuata sia sull'intero periodo di osservazione (90 giorni) sia prendendo in considerazione 6 periodi di 15 giorni ciascuno (giorni 10-15, 16-30, 31-45, 46-60, 61-75, 76-90). Relativamente alle manifestazioni patologiche, oltre allo score relativo di ciascun sintomo, è stato valutato uno score totale medio delle somme dei singoli punteggi. Sono state inoltre valutate la presenza o l'assenza di ogni sintomo e la presenza o assenza globale dei sintomi (presenza > 0, assenza = 0). Per quanto riguarda il consumo dei farmaci, si è tenuto conto sia dell'uso dei singoli farmaci che dell'impiego generale di essi (come somma dei singoli farmaci). Sono state infine valutate le giornate in cui non è stato assunto alcun farmaco.

Risultati

La valutazione sull'assenza/presenza dei sintomi evidenzia un significativo maggior numero di giorni di completo benessere nel gruppo trattato con EPD rispetto a quello trattato con placebo (Fig. 1). Le medesime considerazioni si possono fare per ciascuno dei 6 periodi quindicinali di osservazione (Fig. 2). In particolare, il sintomo asma, esaminando nei 6 periodi di follow-up, risulta assai meno presente, con alta significatività statistica, nel gruppo trattato con attivo rispetto al gruppo trattato con placebo (Fig. 3). Nei periodi di maggiore picco pollinico, tale favorevole andamento è ancor più evidente (confronta Fig. 7). Anche la rinite migliora nettamente e significativamente per tutto il periodo di osservazione nel gruppo trattato con EPD rispetto al gruppo trattato con placebo (Fig. 4). Gli stessi risultati si sono ottenuti nel caso della starnutazione (Fig. 5).

Per la valutazione del numero di giorni di assunzione di farmaci da parte dei pazienti si possono fare le seguenti considerazioni. Ad una fase iniziale in cui il gruppo trattato con EPD ne ha fatto uso in maggiore quantità (alcuni pazienti con disturbi più intensi erano stati casualmente inseriti in questo grup-

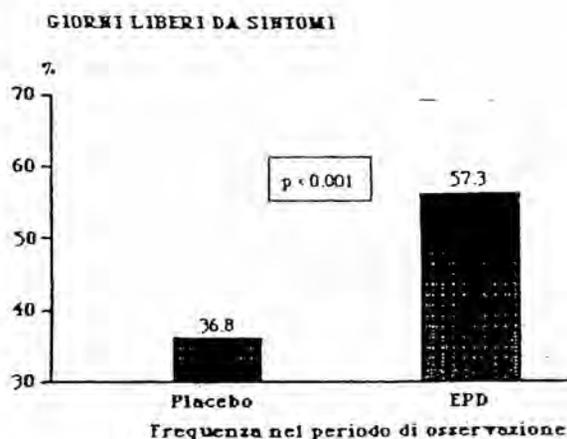


Fig. 1. Frequenza percentuale dei giorni liberi da sintomatologia nel periodo di osservazione

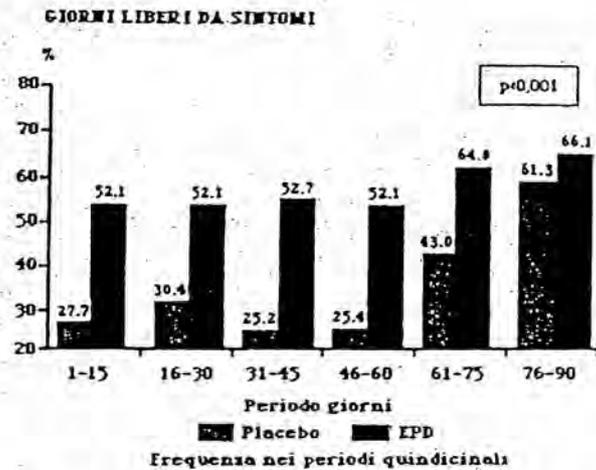


Fig. 2. Frequenza percentuale dei giorni liberi da sintomatologia nei periodi quindicinali di osservazione

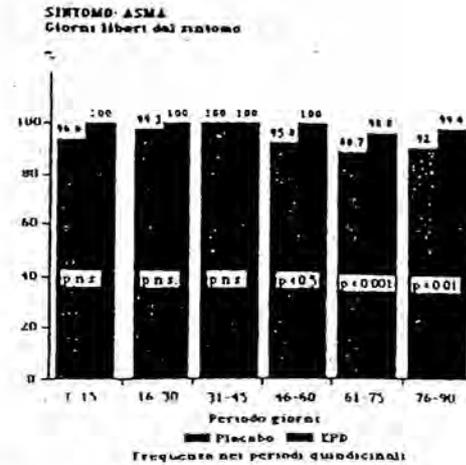


Fig. 3. Frequenza percentuale dei giorni liberi dal sintomo asma nei periodi quindicinali di osservazione

po) seguono quattro periodi quindicinali, per tutto il restante follow-up, in cui i giorni senza uso di farmaci sono stati in numero maggiore nel gruppo trattato con EPD, raggiungendo nel periodo dal 61° al 90° giorno un'alta significatività statistica (Fig. 6).

La valutazione globale sullo score sintomatologico totale (media delle somme dei punteggi dei singoli sintomi) (Fig. 7) evidenzia inizialmente un punteggio più alto nel gruppo EPD: questo è in sintonia con quanto detto precedentemente

sulle giornate libere da sintomi. Successivamente, in corrispondenza dei picchi pollinici, la media dei punteggi di intensità diventa significativamente più alta nel gruppo trattato con placebo rispetto a quello trattato con EPD.

Nessuno dei pazienti, infine, ha segnalato reazioni indesiderate o effetti collaterali di tipo ritardato dopo somministrazione di EPD. Unica reazione locale verificatasi è stata la presenza di un eritema e/o di un pomfo di breve durata in sede di inoculazione.

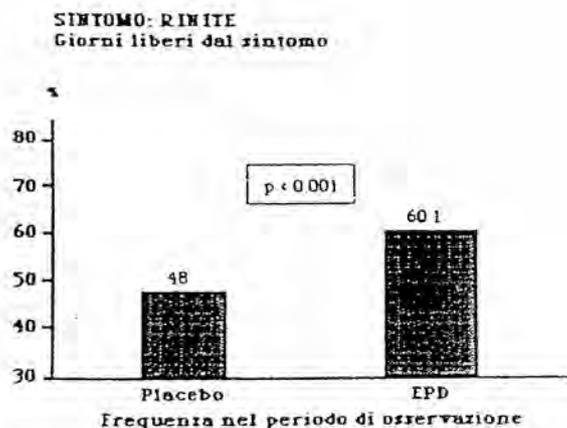


Fig. 4. Frequenza percentuale dei giorni liberi dal sintomo rinite nel periodo di osservazione

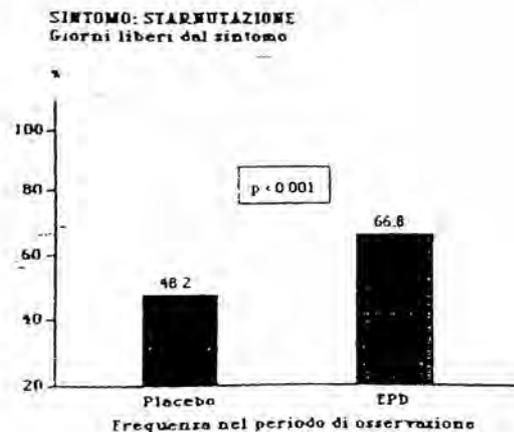


Fig. 5. Frequenza percentuale dei giorni liberi dal sintomo starnutazione nel periodo di osservazione

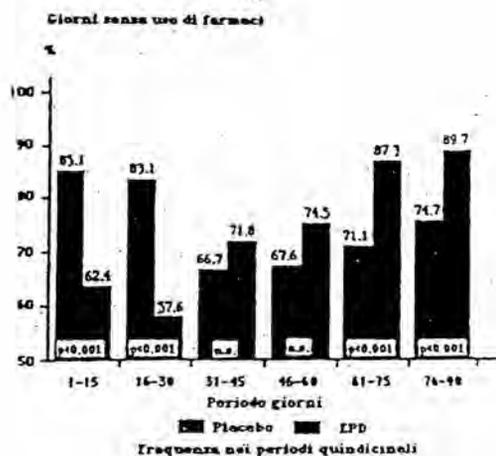


Fig. 6. Frequenza dei giorni senza uso di farmaci nei periodi quindicinali di osservazione

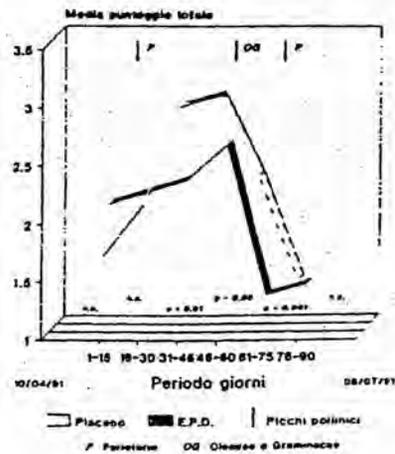


Fig. 7. Andamento dello score sintomatologico totale (medie periodi quindicinali) e picchi pollinici

Discussione

L'ipotesi di lavoro da cui ha preso origine questo studio è stata la verifica dell'efficacia clinica e della tollerabilità del trattamento EPD, messo a punto da McEwen e modificato da Fell e Brostoff. L'esame della letteratura, condotto dagli stessi Autori aveva già evidenziato una globale efficacia clinica del trattamento, dimostrata dal test di provocazione nasale e/o dallo score sintomatologico.

Nello studio di Brostoff, effettuato su pazienti allergici a graminacee e a micofiti, il miglioramento clinico dei soggetti trattati con EPD non aveva ancora raggiunto la significatività statistica rispetto ai soggetti trattati con placebo. In realtà, ciò era dovuto al fatto che il trattamento con EPD non poteva essere efficace sui sintomi da micofiti poiché gli stessi erano già in atto al momento del trattamento. Pur tuttavia, la riduzione del consumo di farmaci, rilevata nell'intero periodo di osservazione, era stata altamente significativa.

Nei pazienti da noi arruolati la somministrazione di EPD, effettuata con il pool di allergeni messo a disposizione dalla McEwen Laboratories, è stata realizzata in tempo utile considerando i picchi pollinici del nostro territorio. Dall'insie-

me dei dati emerge che il trattamento EPD possiede un'efficacia clinica superiore al placebo in modo statisticamente significativo. Il miglioramento clinico è apparso più marcato in caso di manifestazioni asmatiche e rinitiche rispetto ai sintomi a carico dell'apparato oculare, in accordo con quanto evidenzia l'esperienza e la letteratura sull'TTS tradizionale. I risultati, inoltre, giustificherebbero, ed anzi confermerebbero, l'indicazione all'uso di un pool di allergeni nei pazienti pollinosici, anche in considerazione della frequenza dei soggetti poliallergenici. Per quanto riguarda gli effetti collaterali, è da sottolineare la completa tolleranza al trattamento EPD, il quale sembra pertanto possedere un rapporto rischio/beneficio molto favorevole. In conclusione, si può affermare che il trattamento EPD per via intradermica può essere impiegato con buona efficacia clinica e ottima tollerabilità in pazienti con sindromi allergiche respiratorie IgE mediate da pollini di graminacee, olivo e parietaria.

Il presente studio, esclusivamente clinico, non ha valutato parametri immunologici, umorali o cellulari. Ulteriori indagini saranno necessarie per monitorare variazioni degli stessi ed il meccanismo d'azione di questa nuova modalità di trattamento.

Bibliografia

1. Noon L.: Prophylactic inoculation against hay fever. *Lancet* 1, 1572-3, 1911.
2. McEwen L.M., Ganderton M.A., Wilson C.W.M., Black J.H.D.: Hyaluronidase in the treatment of allergy. *Brit. Med. J.*, II, 507-8, 1967.
3. McEwen L.M., Starr M.S.: Enzyme potentiated hyposensitization 1; the effect of pretreatment with β -glucuronidase, hyaluronidase and antigen on anaphylactic sensitivity of Guinea-pigs, rats and mice. *Int. Arch. Allergy* 42, 152-8, 1972.
4. McEwen L.M.: Enzyme potentiated hyposensitization 2; effects of glucose, glucosamine, N-acetylamino sugars and gelatine on the ability of β -glucuronidase to block the anamnestic response to antigen in mice. *Ann. Allergy* 31, 79-83, 1973.
5. McEwen L.M., Nicholson M., Kitchen I., While S.: Enzyme potentiated hyposensitization 3; control by sugars and diosolf the immunological effect of β -glucuronidase in mice and patients with hay fever. *Ann. Allergy* 31, 543-9, 1973.
6. McEwen L.M., Nicholson M., Kitchen I., O'Gorman J., White S.: Enzyme potentiated desensitization 4; effect of protamine on the immunological behavior of β -glucuronidase in mice and patients with hay fever. *Ann. Allergy* 34, 290-5, 1975.
7. Fell P., Brostoff J.: A single dose desensitization for summer hay fever; results of a double blind study - 1988. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 38, 77-9, 1990.