

Efficacia dell'EPD (Enzyme Potentiated Desensitization) nel trattamento della pollinosi

CORRADO ASTARITA, GUGLIELMO SCALA,
SALVATORE SPROVIERO, ANTONIO FRANZESE

Introduzione

Sin dal 1911 l'immunoterapia specifica (ITS) è stata largamente utilizzata nel trattamento dell'asma allergica e della pollinosi. La sua efficacia è stata dimostrata da numerosi studi controllati. Il maggiore dei problemi connessi all'ITS è dato dall'incidenza non trascurabile di reazioni avverse, locali e/o generalizzate. Queste ultime, e segnatamente lo shock anafilattico, sono potenzialmente rischiose per la vita stessa del paziente. Per questo motivo l'uso dell'ITS è raccomandato solo in caso di asma o rinite intrattabile, nei quali cioè la terapia medica non sia in grado di controllare il quadro clinico e l'evoluzione della malattia (1).

Nel tentativo di ovviare ai rischi impliciti nell'ITS, sono state messe a punto metodiche differenti in cui l'allergene fosse legato ad un adiuvante; in questo modo la dose efficace può essere fortemente ridotta. Una di queste è l'Enzyme Potentiated Desensitisation (EPD) in cui vengono impiegate dosi molto basse di antigene legato alla β -glicuronidasi. La sua efficacia è stata finora dimostrata in maniera convincente nella sindrome da iperreattività in bambini con allergia alimentare (2,3), nella rinite da graminacee sia pure con risultati non esaltanti (4,5).

Nel presente lavoro vengono riportati i dati clinici e immunologici riguardanti uno studio in doppio cieco condotto in pazienti affetti da pollinosi.

Pazienti, materiali e metodi

Abbiamo condotto uno studio in doppio cieco, contro placebo, sull'efficacia dell'EPD in pazienti allergici ai polini di parietaria o graminacee.

Sono stati studiati 20 soggetti afferenti all'ambulatorio di Allergologia e Immunologia Clinica del nostro Dipartimento. In tutti la diagnosi era di rinite allergica ai pollini di parietaria, confermata dalla storia clinica, skin-prick-test e dosaggio delle IgE sieriche specifiche. Otto di questi pazienti mostravano una seconda positività ai pollini di graminacee. La randomizzazione è stata attuata in maniera tale da assicurare una eguale distribuzione delle sensibilità tra i due gruppi.

Il materiale è stato fornito da McEwen Laboratories (London).

Il trattamento è stato praticato, in dose unica, nel febbraio 1991, circa 8-10 settimane prima del picco pollinico della parietaria. È stata praticata una singola dose intradermica di 0,05 ml. Il trattamento attivo conteneva 40 Unità Fishman di β -glicuronidasi più 1 Unità Noon di una miscela di allergeni inalati (graminacee, parietaria, olivo, artemisia, betulla, dermatophagoides pteronissinus, cladosporium, aspergillus, alternaria, derivati epidermici di cane e gatto). Come placebo è stata utilizzata soluzione fisiologica tamponata. Non abbiamo aggiunto istamina al placebo in quanto, nella nostra opinione, può essere pericoloso. Ogni terapia farmacologica era

stata fatta interrompere almeno 6 settimane prima del trattamento. Dopo l'inoculazione, il braccio di ogni paziente venne coperto. Dopo 30 minuti le risposte cutanee sono state valutate e registrate da un collega non altrimenti coinvolto nello studio. Ai pazienti fu prescritto sodiocromoglicato (SCG) topico nasale in soluzione al 4%, applicato tre volte al giorno per ogni narice, da iniziare quattro settimane dopo il trattamento. Il SCG è stato interrotto all'inizio di Luglio.

Tutti i pazienti sono stati esaminati clinicamente ogni due settimane. Inoltre abbiamo effettuato un prelievo di sangue in febbraio, giugno e ottobre per determinare le IgE totali e specifiche (Pharmacia CAP-System PRIST e RAST), e la percentuale di linfociti CD3+, CD4+ e CD8+ (Ortho Cytofluorograf IIs e anticorpi monoclonali specifici BD).

Tutti i pazienti sono stati inoltre istruiti a tenere un preciso diario dei sintomi durante tutti gli otto mesi di osservazioni. I sintomi considerati erano ostruzione nasale, prurito, rinorrea, starnutazione, prurito oculare e lacrimazione, a ciascuno dei quali venne assegnato un punteggio da 0 a 4 in base alla gravità.

Gli scores di sintomi sono stati valutati statisticamente con il test non parametrico di Mann-Whitney. I parametri immunologici sono stati studiati per medie inter-gruppo ed intra-gruppo mediante lo Student T-test. I valori delle IgE specifiche sono stati espressi come classe RAST e confrontati mediante il Fisher-exact test per i dati inter-gruppo e mediante il McNemar non-parametric test per i dati intra-gruppo.

Risultati

Il trattamento attivo ha generato un pomfo con eritema locale senza alcuna sensazione soggettiva. Non si sono verificate reazioni avverse immediate. Il 20% dei pazienti ha riportato, nelle 24 ore seguenti, un'insolita cefalea scomparsa in uno-due giorni. Non si sono

manifestati per altro effetti collaterali né manifestazioni di intolleranza per tutto il periodo di follow-up.

Per ciascun sintomo, fatta eccezione per la lacrimazione, il punteggio totale calcolato sull'intero periodo di osservazione è risultato significativamente maggiore nel gruppo placebo rispetto al gruppo trattato ($p < 0.001$). Il punteggio complessivo, riferito cioè alla somma di tutti i sintomi nello stesso periodo, è ugualmente risultato molto maggiore nel gruppo di controllo ($p < 0.001$). I risultati clinici valutati ad intervalli di due settimane sono riportati in figura.

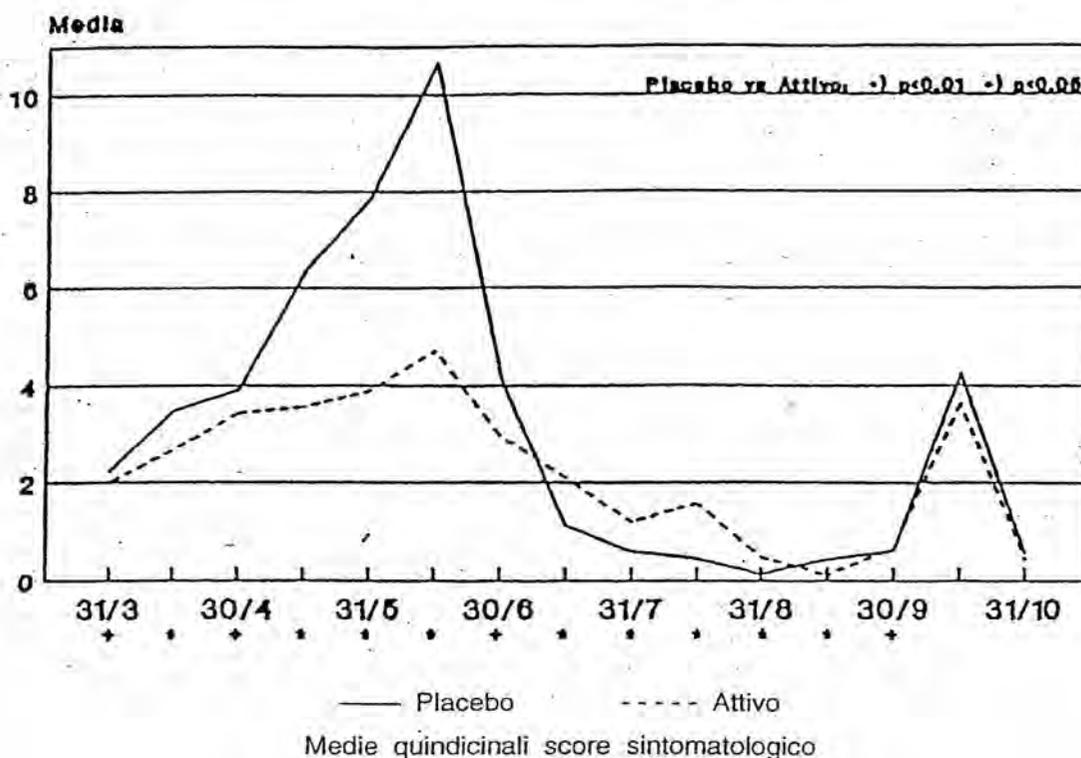
Le IgE totali e specifiche non differivano tra i due gruppi in febbraio ed entrambe mostrarono una elevazione in giugno. Viceversa, nel periodo post-stagionale, nel gruppo trattato il livello delle IgE totali era significativamente inferiore (176.8 IU/ml vs 193.8 IU/ml, $p < 0.01$). Per quanto riguarda le IgE specifiche, dopo un lieve incremento stagionale simile in entrambi i gruppi, nel solo gruppo trattato si è notato un ritorno ai valori di febbraio, mentre nel gruppo placebo tale incremento persisteva anche in ottobre. I markers linfocitari erano simili nei due gruppi in febbraio e giugno mentre in ottobre il gruppo trattato mostrava un significativo aumento del CD8+ (28.3% vs 23.3%, $p < 0.01$).

In ottobre tutti i pazienti vennero sottoposti nuovamente ad uno skin-prick-test. In nessuno è stata evidenziata la comparsa di nuove sensibilizzazioni. Piuttosto abbiamo notato una lieve riduzione generale dell'intensità delle reazioni nel gruppo trattato.

Commenti

A quanto ci risulta, il nostro lavoro è il primo trial clinico in doppio cieco contro placebo che documenta una chiara efficacia dell'EPD nella pollinosi. Brostoff e Fell hanno già pubblicato una loro esperienza sull'EPD nel trattamento della pollinosi da graminacee con risultati non esaltanti. Nel loro studio il grup-

Fig. 1.
Somma degli scores sintomatologici



po trattato dimostrò una significativa riduzione dell'uso di farmaci, mentre gli scores clinici non mostrarono differenze significative. Ciò potrebbe essere stato dovuto al fatto che ai pazienti ammessi al loro studio era consentito l'uso "ad libitum" di antiistaminici per os e steroidi topici. Va inoltre sottolineato che la dose da noi utilizzata è 2.5 volte più bassa rispetto a quella utilizzata da Brostoff e Fell.

L'efficacia dell'EPD, oltre che dagli scores clinici, è confermata da alcune significative differenze riscontrate nei dati immunologici non specifici come le IgE totali o la percentuale di cellule CD8+, come pure dalla riduzione delle IgE specifiche osservata in ottobre nei soggetti trattati.

Possiamo infine aggiungere che da allora la nostra esperienza si è moltiplicata. Attualmente seguiamo più di cento pazienti affetti da allergie respiratorie (asma o rinite) con risultati eccellenti.

L'unico effetto collaterale notato è la cefalea già citata che colpisce circa il 20% dei pazienti e dura non più di 48 ore.

Il meccanismo d'azione dell'EPD non è conosciuto. D'altra parte il meccanismo d'azione in genere dei trattamenti iposensibilizzanti specifici sfugge, allo stato attuale, alla nostra comprensione. Dall'analisi dei nostri dati sembra comunque evidente che l'efficacia dell'EPD sia legata ad un meccanismo di tipo immunologico.

Bibliografia

1. Malling A.J., ed. Immunotherapy. Position paper by the subcommittee of Immunotherapy within EAACI. Chairman group on Monitoring of Immunotherapy. *Allergy*, 1988, 43 (suppl.): 1-33
2. McEwen I.M.: Enzyme Potentiated Desensitisation: five report of patients with acute food allergy. *Ann. Allergy*, 1975, 35: 98-103.

3. Egger J., Stolla A., McEwen L.M.: Controlled trial of hiposensitisation in children with food-induced hiperkinetic syndrome, *Lancet*, 1992, 339: 1150-53.
4. McEwen L.M., Nicholson M., Kitchen I., O'Gorman J., Withe S.: Enzyme potenziated hyposensitisation IV: effect of pro lamine on the immunological behaviour of β -glucuronidase in mice and patients with hay fever. *Ann. Allergy* 1975, 34: 290-95.
5. Fell P., Brostoff J.: A single dose desensitisation for summer hay fever: results of a double blind study, 1988. *Eur. J. Pharmacol.*, 1990, 38: 77-79.