CRITERI PRATICI SULLA GESTIONE DELLA ALLERGIA AL VELENO DI IMENOTTERI: CONSENSUS ITALIANO 2017

M.Beatrice Bilò[1], Valerio Pravettoni[2], Donatella Bignardi[3], Patrizia Bonadonna[4], Marina Mauro[5], Elio Novembre[6], Oliviero Quercia[7], Marcello Cilia[8], Gabriele Cortellini[9], Maria Teresa Costantino[10], Fabio Lodi Rizzini[11], Luigi Macchia[12], Fulvia Marengo[13], Francesco Murzilli[14], Vincenzo Patella[15], Federico Reccardini[16], Erminia Ridolo[17], Antonino Romano[18], Eleonora Savi[19], Domenico Schiavino[20], Maurizio Severino[21], Elide Anna Pastorello[22]

1 – U.O.C. Allergologia, Dipartimento Medicina Interna, Azienda Ospedaliero-Universitaria Ospedali Riuniti di Ancona
2 – U.O.C. Medina interna, Allergologia e Immunologia Clinica, Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico, Milano
3 – U.O.C. Allergologia, Ospedale Policlinico San Martino, Genova
4 – U.S.D. Allergologia Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata di Verona
5 – U.O.S. Allergologia Ospedale S. Anna Como ASST Lariana
6 – Struttura Organizzativa Complessa Allergologia, Azienda Ospedaliero Universitaria A. Meyer, Firenze
7 – Unità ad Alta Specializzazione di Allergologia, Ospedale di Faenza, AUSL della Romagna
8 – Ambulatorio di Allergologia, C.d.S. di Scilla (RC)
9 - Allergologia, U.O. Medicina Interna e Reumatologia, Rimini, Azienda Sanitaria della Romagna
10 - Struttura Dipartimentale Centro Day Hospital, Allergologia ed Immunologia Clinica Azienda Socio Sanitaria Territoriale di Mantova, Allergologia Interaziendale ATS Val Padana
11 - S.S.V.D Allergologia Spedali Civili di Brescia, Dipartimento Scienze Cliniche e Sperimentali Università di Brescia
12 - Scuola e Cattedra di Allergologia ed Immunologia Clinica, Universita' di Bari
13 - Allergologia e Immunologia Clinica, A.O.U. Città della Salute e della Scienza di Torino
14 - U.O.S.D. di Allergologia Ospedale S.S. Filippo e Nicola, Avezzano (AQ)
15 - Centro Aziendale Provinciale per la Cura delle Malattie Allergologiche e Immunologiche Gravi ASL Salerno, Ospedale Civile di Battipaglia (Salerno)
16 - SOC Pneumologia, Fisiopatologia Respiratoria, Azienda Sanitaria Universitaria Integrata di Udine
17 - Dipartimento di Medicina e Chirurgia, Università degli studi di Parma
18 - Unità di Allergologia, Presidio Columbus, Roma - IRCCS Oasi Maria S.S., Troina
19 - Unità Operativa Dipartimentale di Allergologia, Ospedale G. Da Saliceto, Piacenza
20 - Unità Operativa Complessa di Allergologia, Policlinico Gemelli - Scuola di Specializzazione in Allergologia ed Immunologia Clinica, Università Cattolica, Roma
21 - Allergologia, Firenze
22 - Struttura Complessa Allergologia e Immunologia c/o ASST Grande Ospedale Metropolitano Niguarda – Scuola di Specializzazione in Allergologia e Immunologia Clinica c/o Università degli Studi di Milano

Indice:

1. **Premessa**

2. **Introduzione**

3. **Allergia al veleno di imenotteri: epidemiologia e clinica**
   - **3.1 Imenotteri**
   - **3.2 Epidemiologia**
   - **3.3 Aspetti clinici**
   - **3.4 aspetti pediatrici**

4. **Trattamento della reazione acuta**
   - **4.1 In ambiente ospedaliero**
   - **4.2 Autotrattamento del paziente con anafilassi**
   - **4.3 Criteri per la prescrizione di adrenalina autoiniettabile**
   - **4.4 Disposizioni EMA sugli auto iniettori di adrenalina**

5. **Criteri diagnostici**
   - **5.1 Aspetti pediatrici**

6. **Immunoterapia specifica**
   - **6.1 Definizione e meccanismi di azione**
   - **6.2 Indicazioni**
   - **6.3 Veleni disponibili in Italia**
   - **6.4 Efficacia clinica**
   - **6.5 Protocolli**
   - **6.6 Durata**
   - **6,7 Reazioni avverse**
   - **6.8 VIT e gravidanza**
   - **6.9 Aderenza alla VIT**
   - **6.10 Aspetti pediatrici**

7. **Gestione del paziente con patologia particolari**
   - **7.1 Cardiopatie**
   - **7.2 Età avanzata**
   - **7.3 Neoplasie maligne**
   - **7.4 Malattie autoimmuni e immunodeficienze**
   - **7.5 Mastocitosi**

8. **Aspetti professionali**

9. **Qualità della vita**

10. **Conclusioni**

1. PREMESSA

L'allergia al veleno di imenotteri, sebbene tuttora sottostimata dal punto di vista epidemiologico, rappresenta un'importante causa di morbilità e mortalità in tutto il mondo, e anche in Italia. La prevenzione di future reazioni allergiche in pazienti che hanno sviluppato una reazione sistemica si realizza attraverso una corretta gestione del paziente in emergenza e la successiva consulenza allergologica per la diagnosi, la prescrizione di adrenalina autoiniettabile e, laddove indicato, dell'immunoterapia specifica con veleno di imenotteri (venom immunotherapy, VIT). Anche i più recenti studi epidemiologici se da un lato evidenziano la scarsa conoscenza di questa patologia e la frequentissima inadeguatezza della sua gestione, dall'altro rimarcano l'importanza di disporre di un trattamento salva-vita, quale l'immunoterapia specifica.

La disponibilità di estratti di veleno di imenotteri di alta qualità per uso diagnostico e terapeutico ha drasticamente migliorato la prognosi e la qualità della vita dei pazienti allergici. In particolare la VIT per via sottocutanea rappresenta la più efficace forma di immunoterapia con allergene di cui si disponga al momento. Pur trattandosi di una terapia altamente efficace e in grado di modificare la storia naturale di questa malattia con un effetto carry-over anche per molti anni dopo la sua sospensione, in Italia esiste una notevole difformità dei criteri di rimborsabilità e, di conseguenza, di pari opportunità di accesso alle cure per i pazienti.

Il finanziamento dei Servizi Sanitari Regionali attribuisce alle Regioni la facoltà di disporre della modalità di erogazione del rimborso o di un co-payment della immunoterapia specifica, con il risultato che attualmente nel 30% delle Regioni il paziente allergico al veleno di imenotteri non riceve alcun rimborso per la VIT .

Va inoltre sottolineato che in Italia le strutture di Allergologia universitarie, ospedaliere e territoriali, già sotto-rappresentate, stanno subendo un ulteriore decremento numerico così come è in netta riduzione il numero degli specialisti ambulatoriali che operano nel territorio nazionale in regime di convenzione con le Aziende Sanitarie, fenomeni sostanzialmente legati ad una assente programmazione sanitaria regionale e alla mancata sostituzione degli specialisti in via di pensionamento. Questa situazione è in piena contraddizione con quanto recentemente stabilito dai nuovi Livelli Essenziali di Assistenza (LEA 2016) sostitutivi del DPCM 29 Novembre 2001, che hanno riconosciuto allo specialista allergologo la peculiarità ed esclusività della maggior parte delle prestazioni, come ad esempio la diagnostica e l'immunoterapia specifica.

Il presente documento sulla allergia al veleno di imenotteri, preparato da un pannello di

esperti italiani, pertanto non è rivolto solo agli Allergologi ed Immunologi Clinici ma anche ai decisori delle politiche sanitarie.

2. INTRODUZIONE – Obiettivi e metodologia del lavoro

L'obiettivo principale di questo Consensus è quello di riportare le evidenze scientifiche correlate alla diagnosi, terapia e gestione dei pazienti allergici al veleno di imenotteri, per favorire la buona pratica clinica e migliorare le conoscenze su questa patologia anche in ambito non strettamente medico.

In particolare esso si propone di fornire suggerimenti pratici per una corretta diagnosi, prescrizione della terapia di emergenza e della immunoterapia, nonché per la "presa in carico" del paziente per una gestione appropriata.

I dati relativi ai vari aspetti trattati derivano da studi pubblicati in letteratura in lingua inglese e italiana e raccolti mediante metodi di ricerca MEDLINE e EMBASE. E' stato usato il sistema GRADE per tradurre i risultati della ricerca in raccomandazioni basate sulla evidenza scientifica (1). Sono state incluse nel documento tutte le raccomandazioni che hanno raggiunto un agreement uguale o superiore al 90% degli esperti.

Gli autori sono concordi nell'effettuare un aggiornamento del documento nel 2020, a meno che non vengano pubblicati dati innovativi che possano avere un risvolto nella pratica clinica.

3. ALLERGIA AL VELENO DI IMENOTTERI: EPIDEMIOLOGIA E CLINICA

3.1 Imenotteri

Gli insetti dell'ordine degli imenotteri comprendono alcune specie aculeate il cui veleno può scatenare nell'uomo reazioni allergiche di variabile gravità fino all'anafilassi fatale (2).

In Europa gli imenotteri che causano reazioni allergiche appartengono alle famiglie *Apidae* e *Vespidae*, mentre sono stati segnalati solo casi sporadici di reazioni allergiche alle formiche della famiglia Formicidae (*Formica rufa*) (3) e della famiglia Myrmicidae (*Solenopsis invicta*) (4), diffuse in particolare nel Nord e Centro America e in Australia.

La famiglia Apidae comprende le api (*Apis mellifera*) e i bombi (*Bombus terrestris*), mentre la famiglia Vespidae è composta dalla sottofamiglia Vespinae, a cui appartengono i generi Vespula, Dolichovespula e Vespa, e dalla sottofamiglia Polistinae, comprendente il genere Polistes (Figura 1).

In Italia, oltre alle api e ai vespidi del genere Vespula, ampiamente diffusi anche nelle regioni più settentrionali dell'Europa, rappresentano una causa frequente di reazioni

allergiche anche i calabroni che appartengono al genere Vespa, tra cui *Vespa crabro* è la specie più diffusa, e alcune specie di Polistes, in particolare *Polistes Dominula* (5). Invece le specie americane (*P. annularis, P. fuscatus* e *P. metricus*) non sono presenti in Europa, mentre il *P. Dominula* è presente anche negli USA. Si segnala che nel testo verrà utilizzato il termine di Polistes dominulus, in quanto questo è il nome riportato sulle confezioni del prodotto e sui moduli di prescrizione di immunoterapia specifica.

Il genere Dolichovespula ha una diffusione più limitata e può essere assimilato dal punto di vista allergologico alla Vespula.

Nel 2005 è stata segnalata la presenza nel Sud della Francia della *Vespa velutina nigritorax*, appartenente al genere Vespa, proveniente dal Sud Est Asiatico. La Vespa velutina è una predatrice delle api e si sta rapidamente diffondendo dalla Francia ai Paesi limitrofi. In Italia il primo nido è stato ritrovato nel 2013 in Liguria; la sua presenza è stata segnalata anche in Piemonte ed Emilia Romagna. Sono stati descritti alcuni casi di reazioni anafilattiche dopo puntura di Vespa velutina con riscontro di cross-reattività di grado variabile con altri vespidi (6).

Data la bassa aggressività, l'allergia al bombo riguarda una quota limitata di soggetti, in particolare quelli esposti professionalmente (7), pertanto dovrà essere indagata sulla base di un sospetto anamnestico specifico.

Il riconoscimento dell'insetto pungitore è di cruciale importanza nella gestione della reazione allergica perché è parte integrante della diagnostica per la scelta dell'immunoterapia specifica; pertanto alcune informazioni sul comportamento e sulle caratteristiche morfologiche dei diversi insetti permettono al clinico di indirizzare l'anamnesi.

Una prima distinzione tra api e vespidi può essere effettuata in base alle diverse caratteristiche del pungiglione. Il pungiglione delle api è seghettato e all'atto della puntura rimane infisso con il sacco velenifero nel tessuto dell'aggredito; l'ape, volando via, si eviscera; può pungere una sola volta e poi muore. I vespidi, invece, possedendo un pungiglione liscio, possono estrarlo dalla loro preda rimanendo indenni e quindi pungere più volte consecutivamente.

Le caratteristiche distintive dei principali imenotteri aculeati presenti in Italia sono riassunte nella tabella 1.

3.2 Epidemiologia

A seconda dell'ambiente di vita e del tipo di attività si calcola che il 56-94 % della popolazione adulta sia stato punto da un imenottero almeno una volta nel corso della vita, in Europa in un terzo dei casi da api (8). Come conseguenza si può verificare lo sviluppo di IgE specifiche verso una o più frazioni allergeniche del veleno, risposta ancestrale di difesa dell'organismo nei confronti degli effetti tossici dei veleni (9) che appare favorita dalla diatesi atopica e da fattori genetici e correla con un livello elevato di IgE totali (8,10).

La prevalenza della sensibilizzazione asintomatica, caratterizzata dal riscontro di IgE specifiche per il veleno di imenotteri a livello sierologico e/o cutaneo in assenza di precedenti reazioni è stimata dal 9,3 al 40,7%, nella popolazione adulta ed aumenta in caso di esposizione elevata alle punture come accade ad esempio negli apicoltori (30-60%).

Gli studi epidemiologici riportano una grande variabilità di prevalenza delle reazioni allergiche, verosimilmente dovuta ad eterogeneità nelle definizioni diagnostiche delle reazioni e alla diversità delle popolazioni valutate, dal momento che l'essere esposti ripetutamente a punture aumenta la prevalenza di reazioni sia di tipo locale che sistemico, come dimostrano gli studi condotti sugli apicoltori (11,12).

Le reazioni locali estese (RLE) interessano dal 2,4 al 26% della popolazione generale adulta, fino al 38 % tra gli apicoltori (13).

In Europa la prevalenza delle reazioni sistemiche nella popolazione generale è compresa tra 0,3 e 8,9% negli adulti (8,14); a seconda degli studi le api sono responsabili del 30%–45% dei casi (15-16).

Tra gli apicoltori la prevalenza delle reazioni sistemiche è stimata dal 14 al 32% (11).

Prendendo in considerazione gli studi effettuati sull'anafilassi nel suo complesso, le punture degli imenotteri rappresentano la causa del 7,3-59% dei casi a seconda delle popolazioni valutate, più frequente negli adulti (13).

Secondo dati del Registro Europeo sull'anafilassi, su 3333 casi diagnosticati, l'allergia al veleno di imenotteri è risultata la causa più frequente delle reazioni gravi nella popolazione adulta (48,2%) (17).

I dati provenienti dai dipartimenti di emergenza di diverse parti del modo sono molto eterogenei e mettono in evidenza che l'allergia al veleno di imenotteri risulta responsabile di una quota degli accessi per reazioni anafilattiche variabile dall' 1,5 al 34% con la prevalenza più bassa per ospedali localizzati in aree urbane (8).

Recenti studi italiani sui casi di anafilassi segnalati direttamente dai dipartimenti di emergenza ai centri allergologici per un accertamento diagnostico hanno evidenziato l'allergia al veleno di imenotteri quale causa più frequente: 42% di 132 casi di anafilassi di variabile gravità accertati in Liguria in un periodo di 20 mesi (18), 70% dei casi più gravi di anafilassi (grado IV) accertati nella provincia di Piacenza in 5 anni (19).

L'allergia al veleno di imenotteri approssimativamente è responsabile del 20% dei casi totali di anafilassi fatale in differenti Paesi (8). Nella maggior parte dei casi la morte interviene per shock con insufficienza multiorgano entro 10-15 minuti dalla puntura, mentre in circa un quarto subentra per angioedema delle vie aeree superiori (20).

Nel complesso l'incidenza della mortalità nei vari Paesi europei è compresa tra 0,03 casi per milione di abitanti all'anno riportati in Italia e i 0,48 casi in Francia. In Italia dati ISTAT riferiti al periodo 1994-2003 riportano 94 decessi (13). I dati di mortalità sono generalmente sottostimati per la possibilità di erronea attribuzione ad altre cause, in particolare di tipo cardiaco (8).

Nel 40% circa delle anafilassi fatali la storia clinica non evidenzia precedenti reazioni anafilattiche e in questi casi è ipotizzabile che il rischio sia almeno in parte determinato dalla condizione di sensibilizzazione asintomatica. E' quindi fondamentale comprendere quali siano i fattori di rischio che influiscono sulla insorgenza delle reazioni sistemiche (tabella 2) (8,21,22) e sulla loro gravità (tabella 3) (8,23,24) per adottare idonee misure preventive e individuare i pazienti ad alto rischio che possono beneficiare della VIT.

3.3 Aspetti clinici

Il veleno degli imenotteri è una miscela di diverse componenti che comprendono molecole bioattive quali istamina, serotonina, tiramina, catecolamine, peptidi a basso PM tra cui mastoparani, kinine, peptidi chemiotattici, e proteine ad alto PM, tra cui fosfolipasi, ialuronidasi, mellitina, antigene 5, in forme specifiche per le diverse specie (tabella 4 e 5), che possono fungere da allergeni causando reazioni allergiche oltre che in alcuni casi tossiche.

Dal punto di vista clinico possiamo distinguere reazioni locali, reazioni sistemiche allergiche, reazioni sistemiche tossiche e reazioni inusuali.

Le reazioni locali nella maggior parte dei casi consistono in prurito, eritema ed edema di limitata estensione e sono fugaci, normale conseguenza dell'azione vasoattiva e infiammatoria di alcune componenti del veleno. In caso di allergia si possono verificare reazioni locali più gravi con le caratteristiche della reazione locale estesa: infiammazione

ritardata e prolungata che aumenta nell'arco di 24-48 ore e si risolve in 3-10 giorni con estensione che supera i 10 cm di diametro medio.

Le Linee Guida sull'anafilassi della World Allergy Organization (25) e dell'EAACI (26) hanno stabilito i criteri clinici per la diagnosi di anafilassi, confermando di fatto quelli proposti nel Second Symposium on the definition and management of anaphylaxis: summary report–Second National Institute of Allergy and Infectious Disease/Food Allergy and Anaphylaxis Network Symposium (27). In accordo coi suddetti documenti (25,26,27), l'anafilassi è molto probabile quando è soddisfatto uno dei seguenti tre criteri:

1. Esordio acuto di malattia (da minuti a diverse ore) con coinvolgimento della cute, del tessuto mucoso o di entrambi (ad es. orticaria generalizzata, prurito o rossore, edema labbra, lingua-uvula e contemporaneamente almeno uno dei seguenti:
    a. compromissione respiratoria (ad es. dispnea, broncospasmo, stridore, riduzione del picco di flusso espiratorio, ipossiemia)
    b. ipotensione arteriosa o sintomi associati alla disfunzione terminale d'organo (ad es. ipotonia [collasso], sincope, incontinenza)
2. Due o più dei seguenti che si verificano rapidamente (da minuti a diverse ore) e simultaneamente dopo l'esposizione a un allergene probabile per quel paziente:
    a. coinvolgimento della cute/mucose (ad es. orticaria generalizzata, prurito o sensazione di calore, edema labbra, lingua-uvula).
    b. compromissione respiratoria (ad es. dispnea, broncospasmo, stridore, riduzione del picco di flusso espiratorio, ipossiemia).
    c. ipotensione arteriosa o sintomi associati (ad es. ipotonia [collasso], sincope, incontinenza).
    d. sintomi gastrointestinali persistenti (ad es. dolori addominali crampiformi, vomito)
3. Ipotensione arteriosa dopo esposizione a un allergene noto per quel determinato paziente (da minuti a diverse ore):
    a. neonati e bambini: bassa pressione sistolica (età specifica) oppure diminuzione >30% della pressione sistolica basale.
    b. adulti: pressione sistolica <90 mmHg oppure diminuzione >30% della pressione sistolica basale.

Per la classificazione della gravità delle reazioni allergiche sistemiche nel caso della allergia al veleno di imenotteri sono generalmente utilizzati i criteri di Müeller (tabella 6) e di Ring (tabella 7). Entrambe le classificazioni presentano dei limiti, in quanto la prima non tiene conto della non rara evenienza di assenza dei sintomi cutanei e che lo shock

cardiocircolatorio possa essere l'unica manifestazione della reazione allergica (27); la seconda, invece, si focalizza prevalentemente sui sintomi cardiovascolari. La classificazione delle reazioni anafilattiche in reazioni di grado lieve, moderato e grave secondo Brown (*28*) può essere adattata anche alle reazioni allergiche sistemiche al veleno di imenotteri (29) (tabella 8).

I sintomi cutanei sono i più comuni (80%) e sono l'unica manifestazione nel 15% dei casi di reazioni sistemiche degli adulti. In alcuni casi è stata riportata l'insorgenza di orticaria cronica e di orticaria da freddo dopo la puntura, generalmente senza reazione immediata e con un rischio per reazioni sistemiche alla ripuntura non accertato.

Quasi il 50% delle reazioni comprende sintomi respiratori (angioedema delle vie aeree superiori, broncospasmo). I sintomi e segni di ipotensione si verificano in oltre il 60% degli adulti, nella metà dei casi con perdita di coscienza. L'interessamento cardiaco in corso di anafilassi può causare bradicardia, aritmie e sindromi coronariche acute inquadrabili nella sindrome di Kounis (30,31).

Non è raro che si verifichino sintomi gastroenterici (dolori addominali, nausea, vomito, diarrea) e crampi uterini, possibile causa di aborto spontaneo. Possono verificarsi anche sintomi neurologici (es. convulsioni).

L'anafilassi bifasica, caratterizzata dalla ripresa dei sintomi anafilattici entro 4-12 ore (eccezionalmente entro 72 ore) (32) dalla loro risoluzione senza una riesposizione all'agente eziologico, è una evenienza possibile anche se non comune (0,4%-14,7%) (33).

Le reazioni sistemiche tossiche sono causate dall'azione di componenti del veleno con attività enzimatica e tossicità organo-specifica e si verificano generalmente dopo numerose punture contemporanee (da alcune decine ad alcune centinaia). Gli effetti tossici si manifestano in ore o giorni e consistono in rabdomiolisi, emolisi intravascolare, disordini della coagulazione, danno epatico e insufficienza renale acuta; sono stati segnalati sporadici casi fatali (34).

Le reazioni inusuali sono rare, dovute ad un meccanismo tossico o immunologico non IgE mediato, in alcuni casi autoimmune, che possono verificarsi anche dopo singola puntura, entro ore o giorni. Comprendono manifestazioni tipo malattia da siero (febbre, artralgie, esantema, linfoadenopatie), manifestazioni a carico del sistema nervoso centrale (encefalopatia acuta, S. Guillain Barré, miastenia, neuriti periferiche), reazioni ematologiche (porpora trombocitopenica, porpora di Schonlein-Henoch, emolisi, difetti della coagulazione), muscolari (rabdomiolisi), renali (insufficienza renale acuta da nefrite interstiziale o danno tubulare, sindrome nefrosica) e respiratorie (emorragia alveolare) (35).

3.4 Aspetti pediatrici

La prevalenza di sensibilizzazione asintomatica interessa il 3,7% dei bambini in una casistica pediatrica italiana (36). La prevalenza delle reazioni locale estese è tra lo 0,9% (37) e il 20,8 % (38), quella delle reazioni sistemiche nei bambini è globalmente inferiore all'1% (13,36). Uno studio israeliano, basato sull'utilizzo di questionari, ha riportato invece percentuali più elevate: reazioni cutanee nel 6,5% dei casi, reazioni sistemiche moderate-severe nel 2,5% (38).

Secondo i dati del Registro Europeo sull'anafilassi, l'allergia al veleno di imenotteri è risultata la seconda causa di reazioni gravi nell'età pediatrica (20,2%), dopo l'allergia alimentare (17).

La prevalenza è comunque meno elevata che negli adulti; le cause principali di tale differenza sono da ricercare in una minore esposizione a ripetute punture, assenza di comorbidità e assunzione di farmaci rispetto agli adulti.

I fattori di rischio che influenzano la comparsa di reazioni sistemiche gravi dopo punture di imenotteri nei bambini sono stati valutati da Graif (39) in una popolazione di adolescenti di 13-14 anni. I bambini atopici avevano una percentuale significativamente più elevata (36,9%) di reazioni gravi rispetto ai non atopici (24,8%), portando gli autori a concludere che asma, rinite allergica ed eczema atopico rappresentano fattori di rischio per reazioni di qualsiasi gravità, e che la gravità della reazione alla puntura si correla alla gravità dei sintomi asmatici. Anche uno studio più recente ha confermato l'atopia come fattore di rischio per reazioni gravi (40).

Nei bambini le reazioni sistemiche sono in genere più lievi rispetto agli adulti interessando per lo più la cute e raramente l'apparato cardiocircolatorio. I sintomi cutanei, infatti, costituiscono l'unica manifestazione clinica nel 60% dei casi (41).

I bambini hanno una prognosi migliore degli adulti rispetto al rischio di reazioni sistemiche alla ripuntura, sia con la puntura provocata in ambiente ospedaliero (42), sia in studi basati sulla ripuntura "sul campo" (43,44).

4. TRATTAMENTO DELLA REAZIONE ACUTA

4.1 In ambiente ospedaliero

Il trattamento della reazione anafilattica in ambiente ospedaliero dovrebbe attenersi il più possibile alle Linee Guida; alla dimissione il paziente deve essere indirizzato all'attenzione

dello specialista allergologo e deve ricevere la prescrizione dell'adrenalina auto-iniettabile (45,46). Per ciò che attiene il periodo di osservazione post-anafilassi, le Linee Guida WAO indicano un minimo di 4 ore e 8-10 ore in caso di compromissione respiratoria o cardiovascolare (25). Le Linee Guida Americane (47) suggeriscono di individualizzare tale periodo, le Linee Guida EAACI (26) consigliano una durata minima di 6-8 ore per pazienti con sintomi respiratori e di 12-24 ore in caso di ipotensione o collasso.

Il pannello di esperti ritiene che il paziente, dopo aver ricevuto le adeguate terapie ed ottenuto la risoluzione del quadro clinico, debba essere tenuto in osservazione e monitorato per almeno 6-8 ore fino a 24 ore, in relazione alla gravità e alle caratteristiche della reazione all'esordio, alle comorbidità e ai fattori di rischio (forza della raccomandazione D). La durata di tale periodo a volte è influenzata dalle disposizioni interne dei singoli ospedali.

La gestione dell'anafilassi in ambiente ospedaliero richiede misure di carattere generale e la somministrazione di farmaci specifici (25).

Le misure di carattere generale comprendono:

- rilevazione dei parametri vitali
- posizionamento del paziente in Trendelemburg (supino con arti inferiori rialzati di 10-15°) o, in caso di vomito, in decubito laterale destro. In caso di gravidanza a paziente supina, si ricorda di dislocare delicatamente il feto verso sinistra, in modo da decomprimere la vena cava inferiore e migliorare così il ritorno venoso al cuore; se la donna viene fatta decombere su di un lato deve essere il sinistro.
- rapido incannulamento di un accesso venoso periferico con ago cannula di grosso calibro (almeno 18 G);
- rapida somministrazione endovenosa di soluzione salina isotonica (evitando i plasma expander per il rischio di degranulazione mastocitaria);
- somministrazione di ossigeno (se necessario). In caso di gravidanza l'ossigeno va somministrato in ogni caso per evitare l'ipossiemia del feto con occhialini a 4 litri/minuto;
- continuo monitoraggio clinico e strumentale del paziente, con rilevamento di pressione arteriosa e frequenza cardiaca (la bradicardia in corso di ipotensione sembra avere un valore prognostico negativo), saturimetria periferica.

I farmaci specifici utilizzati nella gestione dell'anafilassi sono:

- *adrenalina*: è il trattamento di prima scelta dell'anafilassi (*forza della raccomandazione C*) (25-27,48,49) . Rallenta la progressione dei sintomi e può prevenire lo sviluppo di reazioni fatali o bifasiche (*forza della raccomandazione C*) (50,51). Non ha controindicazioni

assolute per l'utilizzo in età pediatrica o geriatrica e nei pazienti cardiopatici, se somministrata nei dosaggi corretti (26,52,53), ad eccezione di alcune patologie cardiache quali ad esempio la sindrome del QT lungo, dove la somministrazione deve essere effettuata con estrema cautela, in caso di estrema necessità e con la presenza di personale specialistico cardiologico. La tabella 9 riporta gli effetti indesiderati indotti dall'adrenalina per stimolazione dei recettori alfa- e beta-adrenergici.

L'adrenalina rimane il farmaco di scelta per il trattamento dell'anafilassi anche per le donne in gravidanza (*forza della raccomandazione D*) (54-56); infatti l'efedrina avrebbe un minor rischio di contrazioni uterine, ma la sua possibile inefficacia rischia di far procedere la reazione anafilattica.

L'adrenalina deve essere somministrata per via intramuscolare nel muscolo vasto laterale, al dosaggio di 0,01 mg/kg di una soluzione 1/1000, con un dosaggio massimo di 0,3 mg nei bambini e 0,5 mg negli adulti (25). La dose può essere ripetuta dopo 5-15 minuti se necessario (*forza della raccomandazione B*) (25,52).

La somministrazione per via endovenosa deve essere riservata ai casi più gravi, non responsivi alla somministrazione intramuscolare e con imminente pericolo di vita per collasso cardiocircolatorio (*forza della raccomandazione D*) (49,57). L'infusione va interrotta 30 minuti dopo la stabilizzazione clinica. La tabella 10 descrive le modalità e le concentrazioni di adrenalina per via endovenosa.

- *dopamina*: da utilizzare qualora non si riuscisse a mantenere stabile la funzione circolatoria con l'adrenalina. Il dosaggio è di 5-15 µg/Kg/min. Nella tabella 11 viene riportata la velocità oraria di infusione in una pompa siringa per i vari dosaggi in base al peso corporeo.

- *antistaminici*: l'utilizzo di antistaminici anti-H1 è raccomandato unicamente per il trattamento dei sintomi cutanei (*forza della raccomandazione B*) (26,58,59). Non ci sono studi controllati a supporto dell'utilizzo di antistaminici per il trattamento dell'anafilassi (60). La somministrazione endovenosa ha il vantaggio di un effetto più rapido, ma va effettuata molto lentamente per evitare gli effetti collaterali (tra cui l'ipotensione). Il dosaggio suggerito è in genere quello di 10 mg di clorfeniramina (clorfenamina maleato in Italia) negli adulti e 2,5-5 mg nel bambino (25).

La concomitante somministrazione di antistaminici anti-H2 non si è rivelata di maggior efficacia terapeutica e pertanto non consigliata nelle varie Linee Guida.

- *glucocorticoidi*: sono utilizzati per il controllo del broncospasmo e per prevenire le reazioni bifasiche (26,47,52,58), anche se non esistono studi controllati che confermino la

loro efficacia nel trattamento della reazione anafilattica acuta (*forza della raccomandazione D*) (61). Si consiglia idrocortisone 200 mg per via endovenosa nell'adulto (nel bambino al massimo 100 mg) oppure metilprednisolone 50-100 mg per via endovenosa nell'adulto (nel bambino 1 mg/kg, massimo 50 mg) (25).

- *glucagone*: ha un effetto inotropo e cronotropo positivo per attivazione dell'adenilciclasi indipendente dal beta-recettore. Il glucagone può essere somministrato nei soggetti adulti per via endovenosa al dosaggio di 1 mg come bolo EV iniziale, ripetibile ogni 5 minuti, aumentando il dosaggio a 3-5 mg se necessario. La somministrazione per infusione continua in pompa siringa va effettuata al dosaggio di 1-5 mg/ora (*forza della raccomandazione D*) (tabella 12). E' importante sottolineare che il glucagone è un farmaco off-label per la terapia dell'anafilassi; il suo utilizzo in tale emergenza clinica non è contemplato nella scheda tecnica, pertanto la richiesta presso la Farmacia Ospedaliera deve prevedere l'uso di appositi moduli e documentazione scientifica. Da tenere in considerazione che il glucagone induce intensa emesi e iperglicemia (62,63).
- *desmopressina*: in letteratura è riportato l'utilizzo della desmopressina per il trattamento dello shock anafilattico non responsivo all'adrenalina (*forza della raccomandazione D*) (64,65).
- broncodilatatori: sono da preferire le formulazioni short-acting per via inalatoria (es. salbutamolo).

4.2 Auto-trattamento del paziente con anafilassi

Tutti i pazienti con anamnesi di reazione anafilattica devono essere forniti di adrenalina auto-iniettabile (25,26,66). Gli auto-iniettori disponibili al momento in Italia (tabella 13) erogano una singola dose di adrenalina di 0,15 o 0,3 mg, che deve essere iniettata nel muscolo vasto laterale della coscia (67). In pazienti obesi o in sovrappeso, la ridotta lunghezza dell'ago non sempre garantisce la somministrazione intramuscolare (68,69), pertanto si deve raccomandare al paziente di attuare una buona pressione dell'auto-iniettore sul pannicolo adiposo della coscia, per comprimerlo e permettere la penetrazione dell'ago nel muscolo.

Uno studio (70) ha paragonato i tre auto-iniettori di adrenalina, due "cartridge-based" (EpiPen and Jext) e uno "syringe-based" (Anapen) nella profondità di iniezione in gelatina balistica. Per i due sistemi "cartridge based" dopo un tempo di iniezione di 10 secondi la profondità del liquido iniettato raggiungeva i 29,68 mm (SD 2,08) per EpiPen e 28,87 mm (SD 0,73) per Jext; per il sistema "syringe-based" (Anapen) era di 18,74 mm (SD 1,25).

Nello stesso studio è stato inoltre valutato che l'altezza media del pannicolo adiposo in 50 femmine era di 14,8 mm. I sistemi "cartridge-based" arrivavano quindi ad una profondità doppia rispetto alla lunghezza dell'ago.

Un altro studio (70) ha confrontato la robustezza e le prestazioni degli stessi tre dispositivi di adrenalina auto-iniettabile ed è giunto alla conclusione che i sistemi "cartridge-based" sono più robusti e assicurano una maggior rapidità, validità, correttezza della dose, esattezza del sito di somministrazione rispetto al sistema "syringe-based".

Nella popolazione pediatrica, considerati i dosaggi fissi dell'auto-iniettore si rischia di somministrare un dosaggio non corretto per eccesso o per difetto, a seconda del peso corporeo del bambino (52,71). Mentre nel bambino al di sotto dei 15 Kg di peso corporeo saremo sempre in eccesso, nel bambino tra 15-30 Kg di peso sarebbe opportuno utilizzare un dosaggio più basso se la reazione anafilattica non è stata di marcata entità, un dosaggio da adulto se l'anafilassi è stata grave o se vi è concomitante asma bronchiale (che costituisce un fattore di rischio per anafilassi mortale) (72).

La tabella 14 riporta sintomi e segni indicativi di una reazione anafilattica per un corretto utilizzo dell'auto-iniettore di adrenalina.

Nonostante molti pazienti abbiano paura ad utilizzare l'adrenalina auto-iniettabile per il timore degli effetti collaterali (73), ad eccezione della nota comparsa di tachicardia, tremori e vasocostrizione periferica, non vi sono report di eventi avversi significativi (74).

In caso di marcata ipotensione, il paziente deve essere posizionato in Trendelenburg e trasportato disteso presso il più vicino Pronto Soccorso.

Pur restando l'adrenalina il farmaco di prima linea nella reazione anafilattica, nell'auto-trattamento il paziente può assumere anche steroide per via orale (metilprednisolone cp 16 mg = 4 compresse) e doppia dose di un antistaminico di ultima generazione.

Infine può essere importante l'allontanamento del fattore causale, ad esempio il distacco del pungiglione di un'ape con la sua vescicola velenifera prima che ne venga completamente spremuto il contenuto (utilizzando il bordo dell'unghia o una lama); questo tuttavia non deve mai far ritardare l'utilizzo dell'adrenalina.

4.3 Criteri per la prescrizione di adrenalina autoniettabile

L'autoiniettore di adrenalina deve essere prescritto nelle seguenti categorie di pazienti (26,29,666,67):

- bambini e adulti con reazioni sistemiche più gravi della reazione sistemica cutanea o con elevato rischio di riesposizione alla puntura di imenottero (es. apicoltori), prima della VIT: *livello di evidenza IV, forza della raccomandazione C.*
- bambini e adulti sottoposti all'immunoterapia specifica, ma con fattori di rischio per incompleta protezione clinica (reazione di esordio molto grave, reazioni avverse durante l'immunoterapia, mancata protezione dalla puntura durante la VIT, allergia al veleno di ape): *livello di evidenza V, forza della raccomandazione D.*
- bambini e adulti che abbiano sospeso la VIT, ma che presentino fattori di rischio per incompleta protezione clinica: *livello di evidenza V, forza della raccomandazione D.*
- bambini e adulti con elevati livelli di triptasi sierica mastocitaria o malattie dei mastociti, e anamnesi di reazione anafilattica da puntura di imenottero, indipendentemente dall'attuazione della VIT: *livello di evidenza IV, forza della raccomandazione C.*
- bambini e adulti che abbiano sospeso l'immunoterapia specifica, nonostante affetti da malattie dei mastociti e/o elevati livelli di triptasi sierica mastocitaria: *livello di evidenza IV, forza della raccomandazione C.*

Inoltre, secondo le Linee Guida Europee nei pazienti affetti da disordini mastocitari e/o elevati livelli di triptasi sierica mastocitaria, nei pazienti con anamnesi di reazioni anafilattiche molto gravi che hanno richiesto la somministrazione di più dosi di adrenalina o che non possano accedere rapidamente a strutture ospedaliere, è consigliata la prescrizione di due autoiniettori di adrenalina (26). Il gruppo di esperti, sulla base dei dati presenti al momento in letteratura (75), considera elevati i livelli di triptasi basale superiori a 7,95 µg/L in quei pazienti con anamnesi di reazione anafilattica da puntura di imenottero con perdita di coscienza senza interessamento cutaneo.

Il gruppo di esperti suggerisce inoltre la prescrizione di due device di adrenalina anche in soggetti obesi, per la possibilità che l'iniezione non raggiunga il muscolo e quindi sia meno efficace.

Per ciò che attiene le RLE, il rischio di una successiva reazione sistemica viene al momento ritenuto tale da non indicare la prescrizione dell'adrenalina (67). Gli esperti italiani suggeriscono invece tale possibilità in pazienti a rischio di punture multiple (es. apicoltori) e in quelli che hanno sviluppato una unica RLE, poiché in questi soggetti non si può escludere completamente il rischio di una successiva reazione sistemica alla ripuntura rispetto a pazienti che abbiano già manifestato ripetute RLE (76). La prescrizione dell'adrenalina può essere revocata ai controlli successivi, qualora il paziente abbia di nuovo riportato una RLE alla ripuntura.

4.4 Disposizioni EMA sugli autoiniettori di adrenalina

Dopo valutazione di tutti i dati disponibili sull'argomento, l'Agenzia Europea del Farmaco (EMA) ha confermato che la via di somministrazione intramuscolare è la più indicata per ottenere una risposta rapida nel trattamento dell'anafilassi (77).

L'EMA ha osservato che la corretta somministrazione di adrenalina da parte degli auto-iniettori è influenzata da diversi fattori, quali la lunghezza dell'ago, lo spessore di grasso sottocutaneo, la modalità di funzionamento dell' autoiniettore (carica a molla o meno), l'angolo con il quale il dispositivo è posizionato sulla cute, la forza utilizzata per attivare il dispositivo, la capacità del paziente di seguire le istruzioni per una corretta iniezione.

Agli operatori sanitari viene in ogni caso raccomandata la prescrizione di due autoiniettori, che i pazienti dovranno sempre portare con sé, e l'istruzione del paziente all'uso dell'autoiniettore mediante materiale didattico e training pratico. Tali premesse saranno alla base di un fascicolo da presentare all'Unione Europea perché venga redatto un documento valido in tutti gli stati membri.

Si segnala che in Italia alcune Regioni hanno recepito tali disposizioni.

5 CRITERI DIAGNOSTICI

Gli obiettivi della diagnosi sono rappresentati dalla classificazione del tipo di reazione, dalla conferma del meccanismo patogenetico IgE-mediato e dalla identificazione dell'insetto pungitore. Pertanto la diagnosi si basa sulla storia clinica e sul risultato dei test *in vivo* e *in vitro* (dosaggio su siero di IgE specifiche) (2,78).

L'anamnesi comprende la descrizione dei sintomi e del decorso della reazione (possibilmente documentato da certificazione medica), il numero di punture, le caratteristiche dell'insetto pungitore (laddove possibile) e l'individuazione di specifici fattori di rischio per gravità della reazione (2).

Può essere utile mostrare al paziente una bacheca entomologica per il riconoscimento degli insetti pungitori al momento della diagnosi. È stato infatti dimostrato che il 73% dei pazienti allergici al veleno di *Vespula spp* riconosce correttamente nella bacheca entomologica la *Vespula spp* come insetto pungitore (79).

Dal momento che è possibile individuare una sensibilizzazione allergica a veleni nel 10-30% di soggetti con anamnesi negativa, dovrebbero essere indagati solo i pazienti con anamnesi di pregressa reazione sistemica (tabella 15) (2,29,78,80).

Nei soggetti con anamnesi di RLE i test cutanei sono facoltativi (vedi tabella 15), a discrezione del clinico, che dovrà tenere in considerazione anche l'età del paziente (es. paziente pediatrico).

I test cutanei rappresentano il gold standard della diagnostica e devono essere eseguiti almeno due settimane dopo la puntura, per escludere una falsa risposta negativa durante il periodo refrattario (2,29,78). Dal momento che tale periodo può essere anche più lungo, in caso di negatività dei test e di anamnesi fortemente suggestiva per reazione allergica, essi devono essere ripetuti dopo 1-2 mesi. Viceversa in alcuni pazienti la sensibilizzazione è dimostrabile solo durante la prima settimana dopo la reazione (81).

Le Linee Guida Europee suggeriscono di eseguire i test cutanei a step, partendo dai prick test seguiti, in caso di negatività, dai test intradermici (2,29,78) (tabella 16). I test intradermici andrebbero eseguiti anche in caso di positività del prick test per individuare correttamente l'end-point cutaneo, utile nel follow-up della VIT. La corretta esecuzione delle cutireazioni con i veleni di imenottero è di cruciale importanza, sia per una corretta diagnosi, sia per il monitoraggio della VIT (82). In particolare si sottolinea che il test intradermico deve essere eseguito mediante la somministrazione di 0,02 ml dell'estratto allergenico nel derma, provocando la comparsa di un pomfo di circa 3 mm di diametro. La lettura va eseguita dopo 15-20 minuti; la positività è documentata da un aumento di almeno 3 mm del diametro medio del pomfo iniziale, con associato eritema. Per permettere una comparazione dei risultati, occorre utilizzare uno score morfologico, che consiste nel disegnare, su cellophane trasparente, l'area iniettata e l'area della reazione dopo 15-20 minuti di tempo (83).

Il prick test si esegue alla concentrazione di 100 µg/mL (la stessa concentrazione utilizzata per la VIT). Le intradermoreazioni possono partire da concentrazioni molto basse, in base alla sintomatologia presentata dal paziente; normalmente vengono utilizzate concentrazioni da 0,001 a 1 µg/mL.

La sensibilità del prick test è inferiore a quella del test intradermico. In un recente studio eseguito su 301 pazienti allergici al veleno di Vespula sp., il prick test ha individuato il 49% dei casi, mentre la combinazione tra prick e intradermo ha consentito la diagnosi nel 94% dei casi (84). Il test intradermico con veleni non dializzati può essere irritante ad una concentrazione superiore ad 1 µg/mL (85).

Sono al momento disponibili veleni standardizzati di Apis mellifera, Vespula spp. e *Polistes spp*., *Vespa crabro* e *Bombus terrestris*; i veleni di Vespula e Polistes sono costituiti da mix di specie clinicamente rilevanti (Vespula spp.: *Vespula vulgaris, V. flavopilosa, V.*

germanica, V. maculifrons, V. pennsylvania, V, squamosa - Polistes americani: *Polistes annularis, P. exclamans, P. fuscatus, P. metricus*). A motivo della bassa cross-reattività tra i veleni di Polistes Europei ed Americani (86), ora sono disponibili anche estratti di Polistes dominulus sia per diagnosi che per immunoterapia specifica (87). Un recente studio (88), pur confermando la non completa cross-reattività *in vitro*, non rileverebbe differenze a livello di protezione clinica tra VIT con miscela di Polistini americani e VIT con *Polistes dominulus* dopo "puntura sul campo". E' stata invece confermata un'elevata cross-reattività tra veleno di *Vespula spp* e *Vespa crabro* (89).

I test cutanei con veleni sono in genere sicuri, anche in pazienti affetti da mastocitosi (*90,91*). Uno studio ha evidenziato sicurezza anche se i test sono eseguiti simultaneamente a diverse concentrazioni (92). Tuttavia il panel di esperti, in mancanza di dati sufficienti, consiglia l'esecuzione simultanea della stessa concentrazione di più veleni e, solo dopo la lettura di questa, di passare alla successiva concentrazione, soprattutto nei pazienti con grave reazione anafilattica o affetti da malattie dei mastociti.

Il dosaggio delle IgE totali può essere di aiuto per una corretta interpretazione del risultato delle IgE specifiche, soprattutto nei casi di livelli molto bassi delle stesse (93). In caso di livelli molto alti, andrebbe verificata la presenza di una eventuale concomitante pollinosi.

La presenza di IgE specifiche nel siero è documentabile subito dopo la puntura, anche se il periodo ottimale per la loro determinazione è di 1-4 settimane dopo la puntura (2), consentendo a volte di individuare l'imenottero responsabile della reazione.

La sensibilità dei test sierologici con utilizzo di estratti interi è in genere minore rispetto a quella dei test cutanei. Se in linea generale i test *in vitro* per la ricerca di IgE specifiche verso l'estratto intero di veleno possono essere negativi fino al 20% dei pazienti con test cutanei positivi, il 10% circa dei pazienti con test cutanei negativi ha un test *in vitro* positivo. Per questo motivo le Linee Guida suggeriscono l'effettuazione di entrambi i test (2,29,78).

La sensibilità dei test sierologici per *Vespula spp.* è inferiore a quella per veleno di ape; è stata infatti riportata una sensibilità compresa tra il 98% e il 100% per l'ape (94-95) e tra l'83 e il 97% per la vespa (94,95). Un nuovo metodo arricchito di allergene ricombinante *Ves v 5* ha evidenziato una maggiore sensibilità rispetto alle metodiche tradizionali (84). E' stata inoltre ipotizzata di recente la possibilità che test cutanei negativi verso l'estratto di *Apis mellifera* possano essere dovuti ad una minore o assente presenza di alcuni allergeni negli estratti diagnostici e terapeutici (96). Da rilevare che i valori delle IgE sieriche specifiche

per veleno di *Vespa crabro* possono variare a seconda della metodica di laboratorio utilizzata.

Non vi è correlazione tra la gravità della reazione e il risultato del test diagnostici sia *in vivo* che *in vitro*. In effetti la maggiore positività dei test si riscontra in pazienti con reazioni locali estese, mentre circa il 25% di quelli che hanno presentato una reazione sistemica ha prick test negativi e test intradermici positivi solo alla concentrazione di 1 µg/mL (2). Reazioni fatali sono state descritte in pazienti in cui non è stato possibile identificare la presenza di IgE specifiche (97); in tali casistiche non è tuttavia noto se vi fossero pazienti affetti da malattie dei mastociti, nei quali spesso le cutireazioni sono negative (23).

Il più importante fattore che complica la diagnosi è rappresentato dalla presenza di positività multiple in pazienti punti da un singolo imenottero non riconosciuto. La doppia positività al veleno di *Apis mellifera* e di *Vespula sp*. si riscontra nel 25-40% dei casi e può essere dovuta a: 1. doppia sensibilizzazione; 2. cross-reattività tra epitopi presenti su comuni allergeni dei due veleni (ialuronidasi; *Api m 5* e *Ves v3*; *Api m 12* e *Ves v 6*); 3. carboidrati cross-reattivi (CCD) presenti nei veleni e negli allergeni inalatori (situazione più frequente). La disponibilità in commercio di alcuni allergeni maggiori dei veleni espressi in forma ricombinante consente di eseguire una diagnosi basata sulle componenti molecolari (CRD) (93). I pazienti allergici al veleno di ape sono spesso sensibilizzati verso molteplici allergeni e presentano un ampio profilo di sensibilizzazione. Sebbene Api m 1 rappresenti l'allergene più importante, fino al 43% dei pazienti non è sensibilizzato verso tale allergene (98). La combinazione di 2 allergeni (Api m 1 e Api m 10) consente la diagnosi nell'86,8% dei casi; la combinazione di 6 allergeni (Api m 1- 5, Api m 10) presenta una sensibilità del 94,4% (98). Al momento sono commercialmente disponibili i seguenti allergeni in forma ricombinante: *rApi m 1, rApi m 2*, *rApi m 3, rApi m 5*, *rApi m 10*. Nell'allergia al veleno di *Vespula spp.*, i pazienti sono sensibilizzati prevalentemente a *Ves v 1* e *Ves v 5*. La ricerca combinata di IgE specifiche verso questi due allergeni ricombinanti permette l'individuazione del 92-94% dei pazienti allergici alla Vespula (99,100).

Nel sud Europa la doppia sensibilizzazione Vespula-Polistes è più frequente di quella Ape-Vespula (101). In caso di difficoltà interpretative tra Vespula e Polistes l'utilizzo di *Ves v 5* e *Pol d 5* sembra essere di supporto se la differenza del risultato quantitativo di IgE tra le due molecole è particolarmente significativa, con valori almeno doppi di un ricombinante sull'altro (102,103).

Sembra tuttavia necessario avere a disposizione due allergeni maggiori di Vespula e Polistes, ovvero la fosfolipasi (*Pol d 1* e *Ves v 1*) e l'antigene 5 (*Pol d 5* e *Ves v 5*), per

poter identificare con maggiore accuratezza il Vespide responsabile della reazione allergica (104). Attualmente nella pratica clinica per il *Polistes dominulus* si dispone di un solo allergene ricombinante (*rPol d 5*).

La presenza di IgE specifiche verso i CCD è responsabile di positività multiple ai test *in vitro*; la possibilità di ricercare le IgE sieriche specifiche verso CCD (bromelina o MUXF3) contribuisce pertanto ad una maggiore precisione diagnostica (94). Il veleno di Polistes è privo di CCD e quindi esclude la possibilità di tale cross-reattività (105,106).

Le figure 2 e 3 suggeriscono l'algoritmo diagnostico nella allergia al veleno di Apidi e Vespidi.

In sintesi, la CRD può discriminare una doppia sensibilizzazione primaria rispetto alla cross-reattività in pazienti con doppia positività dei test diagnostici con estratti interi, consentendo allo specialista di scegliere il veleno più idoneo per la VIT e quindi di evitare l'inappropriatezza di un trattamento con doppio veleno. La CRD inoltre può aiutare nella diagnosi di pazienti con anamnesi di reazione sistemica e test diagnostici standard negativi (107).

Un altro metodo per distinguere la doppia sensibilizzazione dalla cross-reattività è rappresentato dalla CAP-inibizione, test tuttavia costoso e a volte con risultati difficili da interpretare (93). Il suo utilizzo, laddove disponibile, appare molto utile in caso di doppia positività Vespula-Polistes, quando la CRD non è dirimente (102,103).

Tra i test cellulari, il Test di Attivazione dei Basofili (BAT) è il più utilizzato in Europa a scopo diagnostico, in specifiche situazioni. Purché eseguito in laboratori con elevata competenza, è in grado di identificare circa i 2/3 dei pazienti con anamnesi di reazioni sistemiche da punture di imenotteri e test cutanei e sierologici negativi (108). Il BAT viene inoltre suggerito in pazienti con doppie positività e test *in vivo* o *in vitro* con allergeni ricombinanti non conclusivi (106). Poiché i risultati del BAT sono influenzati dalla presenza di CCD nei veleni, il BAT unito all'utilizzo di allergeni ricombinanti privi di CCD può portare ad una maggiore precisione diagnostica (106,109). Dallo studio di Bonadonna et al., il BAT risulterebbe scarsamente diagnostico nei pazienti con disordini mastocitari e test cutanei negativi (110).

Il challenge con l'insetto vivo non deve essere utilizzato a scopo diagnostico, sia per il rischio di reazioni sistemiche anche gravi sia per il suo basso valore predittivo negativo (111).

In presenza di una reazione sistemica, deve essere sempre effettuato il dosaggio sierico della triptasi basale, dal momento che adulti affetti da malattie dei mastociti e/o elevati

livelli basali di triptasi presentano un rischio significativamente maggiore di sviluppare reazioni gravi da puntura di imenotteri (15,112).

Si segnala peraltro che, anche in assenza di manifestazioni cutanee compatibili con patologia mastocitaria e in presenza di triptasi normale, ma presenza di grave reazione anafilattica con episodio sincopale senza orticaria e/o angioedema, sarebbe utile sottoporre il paziente al REMA SCORE (tabella 17) (113), in quanto può aiutare lo specialista a decidere se sottoporre il paziente ad uno studio approfondito per mastocitosi.

Deve essere tenuto presente che elevati valori sierici basali di triptasi non sono esclusivi della mastocitosi. Si ritrovano infatti anche in corso di numerose malattie ematologiche, soprattutto della linea mieloide, nell'insufficienza renale cronica in fase terminale, nell'oncocercosi in trattamento e nell'aneurisma dell'aorta addominale (riportati due casi con anafilassi da veleno di imenotteri) (114). Inoltre in pazienti ricoverati per sindrome coronarica acuta sono stati evidenziati livelli basali di triptasi più elevati rispetto a soggetti di controllo e una correlazione significativa tra questi e lo sviluppo di incidenti vascolari cardiaci e cerebrali maggiori nei due anni successivi (115).

La tabella 18 riassume i più importanti aspetti pratici relativi alla diagnostica allergologica.

5. 1 Aspetti pediatrici

La diagnostica non è diversa da quella eseguita negli adulti; anche nei bambini il grado di sensibilizzazione cutanea non correla con la gravità della reazione (116).

6. IMMUNOTERAPIA SPECIFICA

6.1 Definizione e meccanismi di azione

L'immunoterapia specifica per veleno di imenotteri per via sottocutanea è la terapia di elezione per i soggetti che abbiano presentato una reazione sistemica dopo puntura di imenottero, poiché induce una tolleranza nei confronti del veleno (29,66,117-119).

La VIT consiste in una fase di "induzione" e in una fase di "mantenimento".

La fase di induzione prevede la somministrazione per via sottocutanea di dosi crescenti di estratto del veleno dell'imenottero pungitore fino al raggiungimento della dose protettiva di 100 μg; possono essere utilizzati diversi protocolli più o meno rapidi.

La fase di mantenimento prevede la somministrazione del veleno ad intervalli di tempo regolari per mantenere lo stato di tolleranza.

I meccanismi di azione dell'immunoterapia sono vari, molti dei quali ben conosciuti, che intervengono sia in fase precoce sia tardiva:

- incremento dei livelli di IgG_1 e IgG_4 specifiche, con blocco dall'attivazione allergene-specifica dei basofili da parte delle IgG_4 (120-122);
- shift citochinico con riduzione della produzione di IL-4 e IL-5 da parte dei linfociti T CD4+ e incremento della produzione di IFNγ (123-125); riduzione delle molecole di adesione, tra cui ICAM-1 (126);
- down-regolazione della molecola di stimolazione linfocitaria CTLA-4 (127);
- riduzione dell'attivazione dei mastociti e dei basofili (128,129);
- effetti di immunomodulazione indotti da IL-10: down-regolazione dei granulociti eosinofili e incremento della loro apoptosi, soppressione della produzione di IL5, inibizione della produzione di GM-CSF, inibizione dell'espressione di CD40, soppressione dei linfociti T antigene-specifici (122,130-132);
- induzione di linfociti T-regolatori FOXP3+ e dei linfociti T-regolatori IL10+ (116,133,134).

6.2 Indicazioni

La VIT è indicata (tabella 19) sia in bambini sia in adulti che abbiano sviluppato una reazione sistemica che coinvolga altri apparati oltre a quello cutaneo, con sensibilizzazione verso il veleno dell'imenottero responsabile, documentata dalla positività dei test cutanei e/o sierologici (29,66,135) o del test di attivazione dei basofili (93).

La VIT può essere presa in considerazione anche nel caso di reazioni sistemiche cutanee ad elevato rischio espositivo e/o compromissione della qualità della vita (136).

La VIT è indicata nei pazienti affetti da malattia clonale dei mastociti (137), dove la sensibilizzazione può essere debole o a volte transitoria.

La VIT non è generalmente indicata in caso di RLE, in quanto il rischio di future reazioni sistemiche in questa categoria di pazienti è basso (2-7%) (138,139). Sembra addirittura che i pazienti con RLE, specie se ripetute, non abbiano un reale rischio di manifestare reazioni sistemiche (76,80). Poiché tuttavia è stata dimostrata l'efficacia clinica della VIT nel ridurre il rischio di una ulteriore RLE e una sua estensione (140,141), il suo utilizzo non è controindicato in pazienti con RLE ricorrenti e gravi.

La VIT non è indicata nelle reazioni inusuali dove il meccanismo d'azione è tuttora poco conosciuto, come ad esempio nella porpora trombocitopenica, nella vasculite, nella rabdomiolisi, nell'insufficienza renale dopo punture multiple (66).

6.3 Veleni disponibili in Italia

In Italia sono disponibili vari estratti per immunoterapia specifica sottocutanea per veleno di imenotteri, ottenuti con diverse tecniche di estrazione (aspirazione per capillarità, spremitura della ghiandola più o meno blanda, raccolta per elettrostimolazione per il veleno di ape) e con diversi livelli di purificazione (tabella 20).

Le concentrazioni del veleno vengono espresse in µg e in Standard Quality Units; esiste equivalenza tra 100.000 SQ-U/mL e 100 µg/mL di veleno.

E' disponibile anche un estratto per immunoterapia sublinguale studiato in pazienti con reazioni locali estese da puntura di ape. In tale situazione l'estratto sublinguale si è dimostrato valido, ma gli studi finora condotti non ne consigliano l'utilizzo nelle reazioni sistemiche (142).

6.4 Efficacia clinica

L'immunoterapia specifica sottocutanea per veleno di imenotteri è l'unica terapia in grado di proteggere il paziente da reazioni sistemiche dopo nuova puntura (135). Numerosi sono gli studi che hanno valutato la sua efficacia, sia con lo "sting challenge" sia con la "puntura sul campo" durante la VIT. In particolare in una recente Cochrane Review la percentuale di mancata protezione era del 2,7% nei pazienti trattati vs il 39,8% nei pazienti non sottoposti ad immunoterapia (141).

Per quanto riguarda il veleno di vespidi, la protezione è compresa tra 91-96%, mentre per il veleno di ape tra il 77% e l'84% (12,143-153).

Da studi eseguiti su popolazioni europee, che includono casistiche anche italiane, si evince che circa il 70% dei pazienti trattati è rappresentato da pazienti allergici al veleno di Vespidi (150,152).

La diversa modalità di preparazione degli estratti non influisce sulla loro capacità protettiva; l'efficacia dei veleni acquosi purificati e di quelli adsorbiti su idrossido di alluminio (cosiddetti ritardo o depot) è infatti paragonabile (154).

La tabella 21 descrive i fattori di rischio per una ridotta efficacia della VIT finora riconosciuti.

6.5 Protocolli

Nel corso degli anni sono stati proposti vari schemi di induzione allo scopo di ridurre l'incidenza degli effetti collaterali, raggiungere rapidamente la protezione clinica e favorire l'aderenza del paziente. La VIT può essere pertanto effettuata con diversi protocolli che

consentono di raggiungere la dose di mantenimento in tempi variabili, da pochi giorni a poche ore: schemi di tipo convenzionale da eseguire ambulatorialmente, schemi di trattamento "clustered" caratterizzati da sedute a intervallo settimanale o bisettimanale durante le quali vengono somministrate più dosi (da eseguire preferibilmente in regime ambulatoriale protetto o day hospital), oppure protocolli di induzione rapida o ultrarapida (questi ultimi da eseguire solo in regime di ricovero ordinario o day hospital) (155).

La scelta del tipo di protocollo da utilizzare non influenza l'efficacia clinica della VIT. Anche i protocolli di immunoterapia ultrarapida (ultrarush) si sono infatti dimostrati efficaci (156,157), inducendo variazioni precoci dei parametri immunologici correlati all'efficacia della VIT (IgE, IgG_4) (158). Per incrementare la compliance dei pazienti alla VIT, è possibile gestire i protocolli di immunoterapia con una certa flessibilità, ad esempio passando da un estratto acquoso ad un estratto depot, senza pregiudicare l'efficacia e la sicurezza della VIT (159).

La dose di inizio della VIT è compresa tra 0,001 μg e 0,1 μg (tabella 22); tuttavia vi sono evidenze secondo cui si può iniziare con sicurezza il trattamento anche da 1 μg di veleno utilizzando un protocollo rush sia in adulti che in bambini (160). La dose di mantenimento di 100 μg viene considerata il gold standard sia negli adulti che nei bambini, da incrementare a 200 μg (161) nei pazienti non protetti da 100 μg (in genere adulti) e, secondo alcuni autori, negli apicoltori (11). Una volta raggiunto il dosaggio di mantenimento, gli intervalli tra le somministrazioni vanno mantenuti a 4 settimane nel primo anno, aumentabili a 6-8 settimane negli anni successivi. Tali intervalli non riducono l'efficacia clinica della VIT, purché l'incremento di intervallo venga eseguito gradualmente (162).

Secondo alcuni autori (163-165) dopo il 3° anno di VIT l'intervallo tra le singole dosi può essere allungato progressivamente a 12 settimane senza che ne venga ridotta l'efficacia. Altri studi hanno inoltre valutato la possibilità di allungare gli intervalli tra le somministrazioni a 6 mesi; tale allungamento è al momento sconsigliato perché potrebbe incidere sulla efficacia del trattamento (165).

Sebbene secondo i dati di farmacovigilanza dell'EMA non vi siano segnalazioni di effetti tossici dell'idrossido di alluminio in prodotti per AIT, nella VIT con dose di mantenimento di 200 μg e nella VIT con due veleni diversi, a scopo precauzionale, sarà preferibile utilizzare un estratto acquoso per almeno una delle due VIT.

Non vi sono al momento in letteratura indicazioni su come comportarsi nel caso in cui, in fase di mantenimento della VIT, venga a mancare l'estratto utilizzato. Questo è accaduto agli inizi del 2016 con la improvvisa indisponibilità in Italia di alcuni estratti. Nella pratica

clinica alcuni esperti del settore sconsigliano il passaggio diretto ad un nuovo estratto con lo stesso dosaggio (166) e suggeriscono di ripartire dalla fase di induzione, che in assenza di fattori di rischio, secondo il gruppo degli esperti, potrebbe essere costituita da uno schema ultra-rush in 6 ore (da eseguire in centri specializzati) o da uno schema in tre sedute (in pazienti ambulatoriali non annessi ad un ospedale). In pazienti che abbiano in precedenza tollerato la VIT per diversi anni, è ipotizzabile un passaggio diretto ad un estratto di tipo ritardo senza riduzione del dosaggio complessivo, ma mediante suo frazionamento nell'arco di alcune ore (167). Tale procedura va tuttavia applicata in ambiente controllato con le dovute precauzioni (ad es. incannulamento di una vena periferica) e in centri con esperienza nel settore.

6.6 Durata

Nei pazienti che non abbiano specifici fattori di rischio (tabella 23) è indicata una durata di almeno 5 anni di VIT (168).

Sulla base dei dati attualmente disponibili in letteratura la durata raccomandata della VIT è di 3-5 anni negli adulti e nei bambini (66,168).

In particolare, un anno di VIT non fornisce una sufficiente protezione in circa un quarto dei pazienti trattati (169).

Dopo 3 anni di VIT, dall'83% al 100% dei pazienti rimane protetto verso successive punture nei primi 1-3 anni dalla sospensione (144,145,169,170-174).

Un trattamento uguale o superiore a 5 anni di VIT fornisce una efficacia più prolungata dopo l'interruzione (170,175,176). Al momento non vi sono dati sulla persistenza della protezione della VIT per un periodo superiore ai 15 anni, soprattutto nel caso di VIT con ape.

La negatività dei test cutanei e sierologici consente di interrompere la VIT con una maggiore sicurezza, ma è una evenienza che si verifica raramente (66). In un paziente che abbia terminato i 5 anni di VIT e che abbia ancora positive le IgE sieriche specifiche, ci si aspetta in media una loro riduzione rispetto al basale del 58-70%, riduzione che può essere inferiore nei pazienti più anziani o con reazione d'esordio molto grave, senza che ciò pregiudichi l'efficacia della VIT (177). In ogni caso, la sospensione delle VIT non può basarsi unicamente sulla riduzione dei livelli di IgE sieriche specifiche, dal momento che è stato dimostrato che pazienti punti e protetti in corso di VIT mostrano livelli di IgE più elevati al termine dei 5 anni di terapia, rispetto ai pazienti non più punti, pur risultando clinicamente protetti (177).

Nella pratica clinica molto spesso il paziente allergico al veleno di imenotteri non viene più ripunto in corso di VIT, in quanto adotta norme di profilassi ambientale. Diventa quindi difficile decidere se sospendere o meno la VIT in assenza di ripuntura a conferma della protezione. La pratica dello sting challenge con insetto vivo per la dimostrazione dell'efficacia della VIT e quindi della possibilità di interromperla è una pratica spesso non attuabile per ragioni sia etiche sia organizzative (178). Alcuni Autori italiani hanno effettuato un challenge mediante una microsiringa, in pazienti sottoposti a VIT con veleno di ape, iniettando 0,5 μL di veleno fresco a 2 mm di profondità, per simulare una puntura reale. Il challenge con microsiringa si è dimostrato efficace e sovrapponibile al classico sting challenge con insetto vivo (179). Questa tecnica necessita di essere validata su casistiche più ampie e al momento non può essere utilizzata di routine per decidere l'interruzione della VIT.

Nella gestione del paziente è indispensabile conoscere i fattori di rischio che potrebbero compromettere la protezione alle ripunture dopo sospensione della VIT (tabella 23). In particolare, nei pazienti affetti da malattie dei mastociti, secondo la maggior parte degli esperti è indicata la prosecuzione della VIT per tutta la vita (180,181), sebbene non vi siano al momento evidenze scientifiche (*135*). In attesa di maggiori dati, appare prudente proseguire la VIT il più a lungo possibile.

Nei pazienti con reazione anafilattica caratterizzata da perdita di coscienza senza manifestazioni cutanee, valori di triptasi >7,95 (75) e REMA Score $\geq$2 è indicato effettuare la biopsia midollare per confermare la presenza di malattia dei mastociti e quindi rafforzare l'indicazione della VIT a lungo termine.

Negli altri soggetti la decisione di protrarre la VIT oltre i 5 anni deve essere decisa con il paziente stesso, sulla base di specifici fattori di rischio (ad esempio in caso di grave reazione sistemica pre-VIT e/o durante VIT) e della sua qualità di vita; non esiste al momento controindicazione alla effettuazione protratta della VIT.

E' sempre consigliabile seguire il paziente con controlli nel tempo; questo aspetto non è ancora stato preso seriamente in considerazione dalle Linee Guida Europee ed Americane. Sulla base delle attuali conoscenze, il panel di esperti suggerisce il seguente tipo di comportamento:

- Pazienti non sottoposti a VIT ma muniti di auto-iniettore di adrenalina: controllo in caso di ripuntura e raccolta anamnestica ad ogni riordino dell'adrenalina con nuovo training sull'utilizzo del device. In assenza di ripuntura, utile programmare un

controllo ogni 2 anni con test allergologici cutanei e/o sierologici (IgE specifiche), per valutare l'ulteriore prescrizione di adrenalina.

- Pazienti in corso di VIT: controllo di cutireazione e/o ricerca IgE specifiche a 3 e 5 anni e in caso di reazione sistemica alla puntura sul campo.
- Pazienti dopo interruzione VIT: controllo in caso di ripuntura e raccolta anamnestica ad ogni riordino dell'adrenalina con nuovo training su utilizzo del device.

6.7 Reazioni avverse

Le varie segnalazioni in letteratura rivelano una elevata variabilità (0-46%) nell'incidenza di effetti collaterali imputabili alla VIT (182,183). Tali risultati sono dovuti a molteplici fattori, come ad esempio i diversi sistemi di classificazione utilizzati per definire la gravità delle reazioni avverse, la differenza nella qualità degli estratti (non purificati, acquosi e depot), i diversi protocolli applicati.

Una recente revisione sistematica della letteratura (141) ha esaminato 11 studi osservazionali e ha concluso che la VIT si associa ad un modesto ma significativo rischio di reazioni sistemiche; eventi avversi si sono verificati nel 14,2% dei partecipanti trattati con veleno d'ape e nel 2,8% di quelli trattati con veleno di vespidi.

Una ulteriore revisione sistematica (184) ha riportato che la frequenza media dei pazienti che hanno sviluppato eventi avversi correlati alla VIT con veleno di ape è del 28,9%; il 50,4% dei pazienti ha avuto reazioni sistemiche e il 10% locali estese.

Studi condotti su ampie casistiche sono concordi nell'affermare che la maggiore parte delle reazioni indesiderate alla VIT avviene durante la fase di induzione; la percentuale di reazioni sistemiche arriva fino al 20% (corrispondente al 1,9% delle iniezioni durante la fase di induzione e allo 0,5% nella fase di mantenimento su un totale di 26601 iniezioni), delle quali l'8,4% sono da moderate a gravi (182).

Rispetto alla AIT con inalanti, le reazioni locali estese da VIT sono più frequenti, soprattutto nella fase di incremento. Sebbene a volte molto fastidiose, non rappresentano un fattore di rischio per successive reazioni sistemiche, non necessitano una riduzione della dose e non impediscono il raggiungimento del dosaggio protettivo. Nel caso di reazioni sistemiche, si preferisce invece ridurre il dosaggio in fase di build-up, (scendendo di uno-due step nel protocollo) e proseguire con l'ultima dose ben tollerata (135).

Sono stati individuati alcuni fattori di rischio per comparsa di reazioni sistemiche in corso di VIT: veleno d'ape, valori di triptasi basale elevati in pazienti allergici alle vespe, malattie clonali dei mastociti, protocolli rush ed ultra-rash (666,182,185,186).

Non tutti gli autori sono concordi nel ritenere pericolosi i protocolli rapidi con schemi rush di cinque giorni o ultra-rush di due-tre giorni, dimostrando un basso rischio di reazioni sistemiche e un grado di sicurezza paragonabile o addirittura migliore rispetto ai protocolli più lenti (149,187,188).

Gli eventi avversi correlati alla terapia con veleno d'ape sono frequenti, anche se finora non si sono mai verificati eventi fatali negli studi disponibili; gli allergologi che praticano questo trattamento devono essere cauti quando applicano i vari protocolli nella pratica clinica quotidiana in quanto le reazioni sistemiche sono spesso imprevedibili e possibili anche senza la presenza di fattori di rischio.

L'utilizzo di estratti depot è stato correlato ad una minore frequenza di reazioni avverse locali rispetto all'utilizzo di estratti acquosi (189,190). Una recente review sistematica della letteratura ha confermato che l'incidenza di reazioni sistemiche è significativamente superiore per il veleno di ape rispetto a quello di vespidi (25,1% vs 5,8%), mentre non sono risultate differenze per quanto riguarda l'utilizzo di estratti acquosi vs depot nella popolazione generale dei vaccinati (191). Tuttavia in tale revisione non è stato tenuto in considerazione l'uso di estratti acquosi non purificati versus quelli acquosi purificati. Infatti l'utilizzo di estratti acquosi purificati sembra correlarsi non solo ad una minore frequenza di reazioni locali importanti, ma anche di reazioni sistemiche, rispetto ai corrispettivi estratti non purificati (192,193).

In alcuni studi in doppio cieco controllato contro placebo, la premedicazione con antistaminici ha migliorato la tolleranza della VIT, pur conservandone l'efficacia (194-197). Tale premedicazione può prevenire le reazioni locali estese e le reazioni sistemiche lievi. La possibilità di mascherare segni e sintomi premonitori di reazioni più gravi, soprattutto qualora si utilizzino protocolli rapidi, ha portato il panel di esperti italiani a sconsigliare l'utilizzo routinario di tale trattamento, da riservare a casi particolari.

In pazienti che presentino reazioni sistemiche da VIT e nei quali la premedicazione con steroide e antistaminico non sia sufficiente, è stata realizzata con successo la premedicazione, off-label, con omalizumab (198,199).

6.8 VIT e gravidanza

Gli studi sulla sicurezza della VIT in gravidanza sono limitati (200,201), soprattutto per ragioni etiche. Uno dei potenziali rischi dell'immunoterapia, oltre a quello delle reazioni avverse alla terapia stessa, potrebbe essere l'induzione di uno shift citochinico Th2-Th1, in contrasto con il profilo spiccatamente Th2 delle donne in gravidanza, che permetterebbe di

evitare il rigetto fetale (202). In un studio del 1990 sono state valutate 26 pazienti con gravidanze multiple sottoposte a VIT. Gli Autori avevano stimato in donne non sottoposte a VIT un rischio del 3-5% di anafilassi da puntura sul campo durante la gravidanza, mentre il rischio di reazione anafilattica durante VIT è risultato essere dell'1% nella fase di mantenimento e del 5% nella fase di build-up. A tale rischio vanno aggiunte le possibili gravi ripercussioni dell'anafilassi sul feto. Il rischio di complicanze materno-fetali nelle donne gravide sottoposte a VIT è risultato sovrapponibile a quello delle donne non sottoposte a VIT (201).

In un case report del 2002 è stato segnalato un parto prematuro per distacco di placenta alla 24° settimana in una donna che aveva iniziato la fase di incremento dell'immunoterapia durante le prime settimane di gestazione. La VIT è stata proseguita alla dose di mantenimento di 50 μg. L'analisi della placenta ha dimostrato un pattern di tipo Th1 con infiltrato di linfociti T citotossici (203). In un case report più recente di fertilizzazione in vitro, la VIT è stata invece ritenuta sicura (204).

In conclusione, come ribadito anche da recenti Linee Guida Europee (205), si consiglia di non iniziare l'immunoterapia in gravidanza ma, nelle pazienti che già stanno praticando una VIT ben tollerata, visto il basso rischio di effetti collaterali della stessa (182), si consiglia di non interromperla al sopraggiungere della gravidanza.

6.9 Aderenza alla VIT

L'aderenza alla immunoterapia specifica rappresenta un serio problema nella gestione dei pazienti con allergie respiratorie (206). Nel caso della VIT, un recente studio italiano ha evidenziato elevate percentuali di aderenza a 3 (95%) e 5 anni (84%) di trattamento (*207*). Tra le motivazioni che possono spiegare questo dato gli autori ipotizzano la peculiarità della allergia al veleno di imenotteri nel mantenere il paziente in un continuo stato di ansia per la paura di una nuova puntura, l'efficacia di un counseling pre-VIT e l'utilizzo di un protocollo rapido eseguito in ambiente rilassato con più pazienti contemporamente e da personale specializzato. L'aderenza potrebbe essere minore in condizioni diverse di gestione dei pazienti.

6.10 Aspetti pediatrici

Sebbene l'efficacia della VIT sia nota anche nei bambini, non sono disponibili trial controllati in cieco con placebo su pazienti pediatrici (208). Il trattamento è raccomandato

nei bambini con reazione sistemica con interessamento cardiovascolare e/o respiratorio (66,209).

Nei bambini con reazioni sistemiche solo cutanee, la VIT non viene abitualmente effettuata (135,210), dato che uno studio prospettico a lungo termine ha dimostrato che i bambini con questo tipo di reazioni hanno un rischio del 20,9% di ripresentare una reazione sistemica (più lieve di quella di esordio nel 18,6% dei casi o simile nel 2,3%); in nessun bambino si è manifestata una reazione più grave (43). Vi possono però essere situazioni particolari di aumentato rischio di ripuntura (esempio figli di apicoltori), eventualmente associato a stato di ansia sia dei genitori sia del bambino, o di lontananza dal pronto soccorso, che possono rendere indicata la VIT anche nei casi di sola orticaria (66).

Per quanto riguarda il rischio in bambini con reazioni sistemiche con coinvolgimento respiratorio o cardiovascolare, uno studio di follow-up di pazienti pediatrici seguiti per 15-20 anni ha riportato che il rischio di ripresentare anafilassi in bambini non trattati era del 32%, rispetto all'1-3% dei trattati con VIT (139). In uno studio recente condotto in Europa basato su un follow-up di 6 anni, il 62% dei bambini allergici al veleno e non trattati con VIT ha tollerato le punture successive, mentre il 18% ha presentato reazioni sistemiche gravi (211). La percentuale di insuccesso terapeutico della VIT nei bambini è inferiore a quella dell'adulto, pari a circa il 2% dei trattamenti (43,170,212).

Gli schemi di induzione nei bambini non sono diversi da quelli utilizzati negli adulti (116). Per quanto riguarda gli schemi accelerati, in uno studio pediatrico (213) sono stati analizzati 43 bambini e adolescenti (da 4 a 18 anni), con reazione sistemica di grado 1-4° (Müeller) dopo puntura di ape e/o vespa sottoposti a VIT ultrarush; è stata segnalata nessuna reazione sistemica. Gli Autori hanno riportato 11 pazienti (25,6%) con eritema cutaneo, 7 pazienti (16,2%) con reazioni cutanee con edema in sede di iniezione. La dose mediana di veleno associata a reazione è risultata 40-80 μg, con dose cumulativa mediana di 151,11 μg. Non si sono evidenziate differenze tra ape e vespa, non sono state necessarie riduzioni di dose per effetti collaterali, la dose di mantenimento è stata tollerata bene in tutti i pazienti e non sono state osservate reazioni ritardate. Un altro studio recente ha valutato la sicurezza di schemi di induzione rush in 3 giorni vs schema convenzionale in 4 mesi (214): nei 127 bambini inclusi nello studio, di cui 70 allergici all'ape, non sono state riscontrate differenze tra i 2 schemi riguardo all'incidenza di reazioni sistemiche, corrispondente al 19% con schema rush e al 23,2% con schema convenzionale. In un altro studio del 2016 (215) è stato confrontato in adulti e bambini lo schema ultra rush di

Birnbaum (216) con il quale si raggiungono 101 μg di veleno cumulativi in 210 minuti: la comparsa di reazioni sistemiche è stata del 7,7% degli adulti e del 3,7% dei bambini. Sia negli adulti sia nei bambini le reazioni sono state più frequenti nei trattati con veleno di ape rispetto al veleno di vespa.

In generale, è importante sottolineare che, come negli adulti, è preferibile evitare schemi eccessivamente rapidi se si utilizza il veleno d'ape.

La durata raccomandata della VIT è di 3-5 anni anche nei bambini. I bambini hanno una prognosi migliore rispetto agli adulti relativamente alla persistenza dell'efficacia alla sua sospensione: in uno studio di Golden con follow-up fino a 20 anni, solo il 5% dei bambini con reazione grave pre-trattamento ha ripresentato una reazione sistemica non grave alla ripuntura (139), rispetto al 16% degli adulti (217).

Più recentemente su 40 bambini che avevano eseguito in media 3 anni di VIT, il 50% ha sviluppato una nuova reazione anafilattica in un periodo medio di follow-up di 13 anni e il 95% non aveva ricevuto adeguato follow-up dopo l'interruzione della VIT (218).

Alla luce di questi dati il panel di esperti suggerisce anche in età pediatrica una durata della VIT di almeno 5 anni. Anche nei bambini sono necessari controlli nel tempo e programmi educativi adeguati.

7. GESTIONE DEL PAZIENTE CON PATOLOGIE CONCOMITANTI

7.1 Cardiopatie

La presenza di malattie cardiovascolari costituisce un importante fattore di rischio in pazienti allergici al veleno degli imenotteri per gravità dell'anafilassi dopo una puntura. E' stata infatti dimostrata un'aumentata densità di mastociti nell'intima e avventizia della parete arteriosa di pazienti con cardiopatia ischemica, stenosi valvolare aortica, cardiomiopatie ipertrofiche (219). Inoltre, nel miocardio ischemico i mastociti sono più ricchi di istamina e triptasi rispetto a quelli del miocardio sano.

Le sostanze presenti nel veleno possono indurre il rilascio di serotonina e adrenalina che aumentano l'aggregazione piastrinica, con possibilità di trombi favoriti da un aumento del fattore V e dal rilascio di una sostanza tromboplastino-simile dalle parete dei vasi sanguigni. Queste e altre sostanze liberate dai mastociti avrebbero un effetto isotropo e cronotropo negativo. La sintesi *de novo* durante la reazione anafilattica di LTC_4 e PGD_2 a livello cardiaco può determinare vasocostrizione, come pure la stimolazione dei recettori H_1 in alcuni pazienti con coronaropatia può causare vasocostrizione delle coronarie di grosso calibro, a differenza di quanto avviene nel miocardio sano (220). Da sottolineare

che in uno vecchio studio (221) la premedicazione con anti H_2 aumenterebbe il rischio di arresto cardiaco in pazienti con anafilassi. L'attivazione delle metallo-proteinasi inoltre degrada il tessuto connettivo delle placche ateromasiche, con conseguente rischio ischemico.

Fisiologicamente, il calo pressorio che si verifica nella reazione anafilattica porta ad una minor perfusione del sinus Valsalvae, con ipoperfusione coronaria, proprio quando sarebbe richiesto un maggior afflusso sanguigno per l'aumento della frequenza cardiaca e la maggior richiesta di ossigeno da parte del miocardio stesso.

La sindrome di Kounis (222), definita anche "anafilassi cardiaca", è caratterizzata dallo sviluppo di segni e sintomi sovrapponibili a quelli di una sindrome coronarica. Tale sindrome può essere dovuta all'azione diretta del veleno sull'endotelio coronarico oppure ad una degranulazione del mastocita da reazione allergica con liberazione diretta di mediatori infiammatori nel sistema vascolare coronarico (istamina, chimasi, triptasi) e sintesi di leucotrieni che agiscono come potenti vasocostrittori delle coronarie (223).

L'insufficienza cardiaca normalmente rappresenta una controindicazione alla immunoterapia con allergeni inalanti. Nel caso di pazienti allergici al veleno di imenotteri, nei quali una successiva reazione allergica potrebbe essere più grave o addirittura fatale, la VIT ha una indicazione elettiva anche se vi è stato un infarto del miocardio o una grave aritmia ventricolare. In questi pazienti la VIT ha presentato una scarsa incidenza di reazioni sistemiche e una sicura efficacia (224).

Il paziente cardiopatico è spesso in terapia con beta-bloccanti e ACE-inibitori, che sono comuni nel trattamento dell'ipertensione e dell'insufficienza cardiaca. I beta-bloccanti possono ridurre l'efficacia dell'adrenalina in caso di reazione sistemica da puntura di imenotteri; tuttavia il loro utilizzo non è controindicato in corso di VIT (205). La loro sospensione, limitatamente alla fase di induzione rash o ultra rash della VIT, può essere presa in considerazione e condivisa con lo specialista cardiologo. Gli ACE-inibitori rappresentano un fattore di rischio per gravità della reazione in pazienti non trattati con VIT, tuttavia non sembrano aumentare il rischio di reazioni sistemiche in corso di VIT. Secondo un recente studio (152) costituirebbero un rischio per ridotta protezione della VIT al challenge con insetto. La loro sospensione pertanto resta a discrezione del clinico in base al rapporto rischio/beneficio (15).

In conclusione, lo stato della malattia cardiovascolare, il suo trattamento farmacologico e il rischio di anafilassi con relativa somministrazione di adrenalina deve essere valutato

attentamente nel singolo paziente, preferibilmente con il consulente cardiologo, prima di iniziare la VIT (*Forza della raccomandazione D).*

7.2 Età avanzata

Secondo l'Accademia Europea di Allergologia ed Immunologia Clinica (EAACI) e l'Accademia Americana di Allergologia, Asma ed Immunologia (AAAAI), la VIT deve essere presa in considerazione in soggetti adulti anziani, anche se hanno manifestato una reazione sistemica non grave, qualora siano presenti fattori di rischio quali: coesistenti patologie vascolari, trattamento con ACE-inibitori e/o betabloccanti, quadri di BPCO grave, ridotta qualità della vita a causa del precedente evento anafilattico. (66,78).

Pertanto, a differenza delle allergie respiratorie, la VIT viene comunemente eseguita nel paziente anziano; finora non sono disponibili dati che dimostrino un aumento del rischio di effetti collaterali o un aumento di trattamenti d'emergenza in tali pazienti (*Forza della raccomandazione D).*

7.3 Neoplasie maligne

Le neoplasie maligne sono considerate controindicazioni assolute per l'immunoterapia specifica con aeroallergeni, anche se non tutte le linee guida sono concordi. Questa controindicazione è stata stabilita per motivi di sicurezza ed etici (225), dal momento che il rischio di una esacerbazione della malattia neoplastica da AIT è solo teorico, anche se non può essere completamente esclusa una possibile interazione immunologica tra patologia neoplastica, trattamenti oncologici e AIT. Tuttavia, nei pazienti allergici al veleno degli imenotteri con un rischio elevato di gravi reazioni alle punture successive (es. pazienti con pregressa reazione a rischio per la vita o pazienti affetti da malattie clonali dei mastociti), la VIT appare indicata per prevenire eventi fatali anche in presenza di neoplasia (205) (*Forza della raccomandazione D).*

7.4 Malattie autoimmuni e immunodeficienze

La coesistenza di una malattia autoimmune multi-organo in remissione viene considerata una controindicazione relativa alla immunoterapia in alcune linee guida, assoluta anche in caso di VIT se la malattia è in fase attiva (205) *(Forza della raccomandazione D).*

La VIT non è controindicata in pazienti con malattie autoimmuni organo-specifiche (ad esempio diabete mellito, tiroidite di Hashimoto, malattia di Crohn, colite ulcerosa, artrite

reumatoide), purché la malattia sia stabilizzata prima di iniziare il trattamento (226). *Forza della raccomandazione D.*

Per ciò che attiene le immunodeficienze, esse hanno un impatto diverso e un diverso meccanismo fisio-patologico; anche il trattamento concomitante con farmaci immunosoppressori è stato posto tra le controindicazione da alcune linee guida in quanto i farmaci potrebbero avere un impatto negativo sull'efficacia della VIT.

In particolare, l'infezione da HIV rappresenta una controindicazione relativa per la VIT che può essere valutata su base individuale. *Forza raccomandazione D.*

La presenza di AIDS con stadio di malattia conclamato di categoria C (secondo CDC 1993 Classification Atlanta) costituisce una controindicazione assoluta alla VIT (205). *Forza raccomandazione NR.*

7.5 Mastocitosi

L'anafilassi è la manifestazione clinica più grave della Mastocitosi Sistemica (MS) ed anche se i trigger sono numerosi, le punture di imenotteri sono riportate come la causa più frequente (19-53% dei casi di anafilassi) (227).

L'associazione preferenziale tra mastocitosi e allergia al veleno di imenotteri è ormai ben nota e studiata (90). Se la prevalenza dell'allergia al veleno di imenotteri nella popolazione europea adulta è compresa tra lo 0,3% e l'8,9%, essa sale al 20-30% nei pazienti con disturbi mastocitari (2,227,137). Inoltre i pazienti con MS hanno un più alto rischio di avere reazioni sistemiche gravi dopo puntura di imenottero. D'altro canto se la prevalenza della MS nella popolazione generale è notoriamente molto bassa (1-1.3 casi su 10.000 abitanti), essa è significativamente superiore nei pazienti con allergia al veleno di imenotteri raggiungendo il 5- 8% (23,227).

I pazienti con MS senza interessamento cutaneo ed anafilassi da veleno di imenotteri sembrano inquadrarsi in un particolare fenotipo a sé stante, associato ad un'ottima prognosi e caratterizzato da una predominanza nel sesso maschile, con valori più bassi di triptasi sierica e percentuali di mastociti midollari inferiori se confrontati alle altre forme indolenti; pressoché assenti altri sintomi da rilascio dei mediatori e coinvolgimento dei soli mastociti senza interessamento di altre linee mieloidi (228).

Al contrario, le anafilassi da imenotteri sembrano essere assenti nei pazienti con forme aggressive di MS, nonostante il maggior "burden mastocitario" (229). Inoltre, nei pazienti in cui la mastocitosi esordisce con anafilassi da imenottero sono descritte solo raramente progressioni in forme aggressive o associate neoplasie ematologiche.

La VIT è riconosciuta come l'unica terapia salvavita nei pazienti con allergia al veleno di imenotteri. Dopo un iniziale dibattito, prevalentemente incentrato sul profilo di sicurezza e di efficacia di tale trattamento nei pazienti con mastocitosi (90), la VIT è oggi riconosciuta come un trattamento sicuro ed efficace anche nei pazienti con MS (227,230,231) e costituisce un'efficace protezione dalle reazioni allergiche gravi in seguito a successive punture.

Data la segnalazione di reazioni fatali a puntura d'imenotteri dopo la sospensione del trattamento, è raccomandabile eseguire la VIT a lungo termine, forse per tutta la vita (90). Nei pazienti non adeguatamente protetti dalla consueta dose di mantenimento di 100 µg, è consigliato l'incremento della dose di mantenimento a 200 µg (227). Infine, come già sottolineato i pazienti con MS con pregresse anafilassi devono sempre portare con sé 2 auto-iniettori di adrenalina, e tale raccomandazione vale anche per i pazienti in trattamento con VIT (227).

8. ASPETTI PROFESSIONALI

Le punture di imenotteri sono la causa più frequente di anafilassi occupazionale, cioè determinata da fattori scatenanti o da condizioni attribuibili a un particolare ambiente lavorativo (232).

Dal momento che l'esposizione a ripetute punture rappresenta uno dei principali fattori determinanti lo sviluppo di reazioni allergiche, i soggetti che lavorano all'aperto o in ambienti dove vivono gli imenotteri sono considerati ad alto rischio. Oltre agli apicoltori (11), a cui è riconosciuto un rischio specifico, presentano un aumento di incidenza di reazioni sistemiche anche altri lavoratori quali forestali, agricoltori e giardinieri, camionisti, muratori, tecnici elettricisti, in quanto maggiormente esposti a punture di vespidi (233,234); gli addetti alla lavorazione nelle serre sono invece esposti a punture dei bombi (7). Anche per queste categorie l'allergia al veleno di imenotteri può essere considerata una patologia professionale (234,235) con la necessità di adottare specifiche misure di prevenzione primaria (236) ed è una causa riconosciuta di disabilità lavorativa intesa come necessità di cambiamento di mansioni o di abbandono dell'attività per i lavoratori che hanno presentato una reazione allergica, allo scopo di ridurre il rischio di esposizione (237).

Per consentire al lavoratore a rischio di proseguire la propria attività è raccomandata la VIT anche per reazioni sistemiche moderate, dato l'elevato grado di efficacia dimostrato (12,171,232,236).

Alcuni autori europei raccomandano di verificare l'efficacia del trattamento prima della ripresa lavorativa mediante sting challenge (236); tale pratica non è tuttavia entrata nella routine in Italia. Per gli apicoltori può essere indicata una dose di mantenimento di 200 µg (66). I soggetti con anafilassi occupazionale da puntura di bombo presentano un basso grado di cross-reattività con il veleno di ape e pertanto devono essere sottoposti a VIT con il veleno di bombo (7). Dal momento che i lavoratori altamente esposti a punture hanno un rischio più elevato di recidiva dopo la sospensione della VIT, da alcuni esperti viene raccomandato di protrarre il trattamento almeno per tutta la durata della professione a rischio (236).

Un recente studio italiano condotto su 184 pazienti con reazioni anafilattiche da veleno di imenotteri ha evidenziato una causa occupazionale nel 17,4% dei casi; tra questi il 71.8% ha proseguito l'attività lavorativa, essendo sottoposto a VIT. I lavoratori ripunti (31,2%) sono risultati efficacemente protetti (235). L'impatto positivo della VIT sull'attività lavorativa è tanto maggiore quanto più elevato è il rischio professionale (237).

9. QUALITA' DELLA VITA

La storia di precedenti reazioni allergiche agli imenotteri influenza in maniera negativa la qualità della vita dei soggetti allergici al veleno di tali insetti. Infatti molti di loro vivono in uno stato continuo d'ansia di essere punti e di avere la stessa reazione avuta in passato o di avere reazioni più gravi e potenzialmente fatali (238).

E' stato quindi validato da alcuni autori un questionario in grado di valutare specificatamente la qualità della vita dei soggetti allergici ai vespidi (136). Gli studi clinici randomizzati controllati che hanno valutato l'impatto dell'allergia al veleno di imenotteri sulla qualità della vita, hanno confermato che l'uso dell'immunoterapia è associato ad un significativo miglioramento di questa già dopo un anno dall'inizio (136,239).

I soggetti che si sottopongono ad immunoterapia hanno inoltre una qualità di vita migliore se paragonati a quelli a cui viene fornita solo l'adrenalina auto iniettabile, anche nel caso abbiano avuto una reazione sistemica di media gravità quale orticaria o angioedema.

Di tutto ciò bisogna quindi tener conto quando si deve scegliere se iniziare l'immunoterapia in chi ha avuto una reazione sistemica cutanea, preferendo in alcuni casi l'immunoterapia alla sola prescrizione dell'adrenalina auto-iniettabile (73).

Nel caso dei bambini allergici agli imenotteri, la malattia può avere un impatto sulla qualità della vita dei loro genitori. Tramite questionari specifici è stato possibile dimostrare che i genitori degli allergici agli imenotteri hanno una qualità di vita peggiore in quanto vivono

nell'ansia continua che i propri figli possano venire punti ed avere delle conseguenze gravi, oltre al fatto di sentirsi responsabili della vita e della salute dei propri figli (240).

10. CONCLUSIONI

Le reazioni allergiche da punture di imenotteri possono manifestarsi con diversi gradi di gravità e essere a volte fatali. Sebbene il loro peso epidemiologico non sia molto diverso da quello della allergia agli alimenti, la loro conoscenza è piuttosto carente non solo a livello di popolazione generale ma anche in ambito sanitario e presso i decisori politici. Analogamente, è tuttora poco conosciuta la disponibilità della terapia di emergenza in acuto (adrenalina auto-iniettabile) e della terapia immunologica nel lungo termine, la quale modifica la storia naturale di questa allergia (immunoterapia specifica, erroneamente chiamata vaccino). Questo aspetto appare paradossale se confrontato alle innumerevoli novità scientifiche comparse in letteratura negli ultimi 5-10 anni.

E' pertanto fondamentale migliorare la conoscenza di tale patologia e della sua gestione (a tale proposito, vedi la campagna di awareness "Punto nel vivo" – https://it-it.facebookcom/puntonelvivo - www.federasmaeallergie.org ecc.), tanto più se si considera che l'immunoterapia specifica con veleni rappresenta al momento la terapia più efficace di cui si può disporre.

Questo Consensus vuole pertanto rappresentare un mezzo accessibile a tutti coloro che, operatori sanitari e non, vogliono avere informazioni su tale patologia.

In particolare si pone come un documento facilmente fruibile da parte degli specialisti per la loro attività clinica quotidiana e fornisce consigli pratici supportati da evidenze scientifiche sia sulla diagnosi che sulla terapia delle reazioni allergiche da punture di imenotteri (tabelle 1-24).

Come in molti altri settori della medicina, rimangono tuttora alcuni aspetti da approfondire nei prossimi anni (135), con l'obiettivo primario di migliorare ulteriormente la gestione dei pazienti allergici.

BIBLIOGRAFIA

1 - Oxford Centre for Evidence-based Medicine. Levels of Evidence and Grades of Recommendation. http://www.cebm.net/in- dex.aspx?o=1025 (accessed 25th March 2013) 2013.

2 - Bilò BM, Ruëff F, Mosbech H, Bonifazi F, Oude Elberink JNG, the EAACI Interest Group on Insect Venom Hypersensitivity. Diagnosis of hymenoptera venom allergy. Allergy. 2005;60:1339-49.

3 – Seebach J-D, Bucher C, Anliker M, Schmid-Grendelmeier P, Wüthrich B. Ant venom a rare case of allergic reactions in Switzerland. Schweiz Med Wochenschr 2000;130:1805-13.

4 – Fernández-Meléndez S, Miranda A, Garcia González JJ, Barber D, Lombardero M. Anaphylaxis caused by imported red fire ant stings in Málaga, Spain. J Investig Allerol Clin Immunol 2007;17:48-49.

5 – Severino MG, Campi P, Macchia D, Manfredi M, Turillazzi S, Spadolini I, Biló MB, Bonifazi F. European Polistes venom allergy. Allergy 2006;61:860-3.

6 – Chugo S, Lizaso MT, Alvarez MJ, Arroabaren E, Lizarza S, Tabar AI. Vespa velutina nigritorax: A New Causative Agent in Anaphylaxis. J Investig Allergol Clin Immunol. 2015;25:231-2.

7 – de Groot H. Allergy to bumblebees. Curr Opin Allergy Clin Immunol 2006;6:294-297.

8 – Biló MB, Bonifazi F. The natural history and epidemiology of insect venom allergy: clinical implications. Clin Exp Allergy 2009;39:1467-1476.

9 – Mukai K, Tsai M, Starkl P, Marichal T, Galli SJ. IgE and mast cells in host defence against parasites and venoms. Sem Immunopathol 2016;38:581-603.

10 – Sturm GJ, Schuster C, Kranzelbinder B, Wiednig M, Groselj-Strele A, Aberer W. Asymptomatic sensitization to hymenoptera venom is related to total immunoglobulin E levels. Int Arch Allergy Immunol 2009:148: 261-4.

11 – Müller UR. Bee venom allergy in beekeepers and their family members. Curr Opin Allergy Clin Immunol 2005;5:343-347.

12 – Bilò MB, Antonicelli L, Bonifazi F. Honeybee venom immunotherapy: certainties and pitfalls. Immunotherapy. 2012;4:1153-66.

13 – Biló MB, Bonifazi F. Epidemiology of insect venom anaphylaxis. Curr Opin Allergy Clin Immunol 2008;8:330-7.

14 – Biló MB. Anaphylaxis caused by Hymenoptera stings: from epidemiology to treatment. Allergy 2011;66:35-37.

15 – Ruëff F, Przybilla B, Biló MB, Müller U, Scheipl F, Aberer W, Birnbaum J, Bodzenta-Lukaszyk A, Bonifazi F, Bucher C, Campi P, Darsow U, Egger C, Haeberli G, Hawranek T, Körner M, Kucharewicz I, Küchenhoff H, Lang R, Quercia O, Reider N, Severino M, Sticherling M, Sturm GJ, Wüthrich B. Predictors of severe systemic anaphylactic reactions in patients with Hymenoptera venom allergy: importance of baseline serum tryptase - a study of the European Academy of Allergology and Clinical Immunology Interest Group on Insect Venom Hypersensitivity. J Allergy Clin Immunol 2009;124:1047-1054.

16 – Marqués L, Vega A, Muñoz E, Moreno-Ancillo A. Epidemiologic observations on Hymenoptera allergy in Spain: the Alergológica 2005 study. J Investig Allergol Clin Immunol 2009;19:51-5.

17 – Worm M, Moneret-Vautrin A, Scherer K, Lang R, Fernandez-Rivas M, Cardona V, Kowalski ML, Jutel M, Poziomkowska-Gesicka I, Papadopoulos NG, Beyer K, Mustakov T, Christoff G, Bilò MB, Muraro A, Hourihane JO, Grabenhenrich LB. First European data from the network of severe allergic reaction (NORA). Allergy 2014;69:1397-1404.

18 – Minale P, Bignardi D, Troise C, Voltolini S, Dignetti P. A regional approach to unmet needs in anaphylaxis. Eur Ann Allergy Clin Immunol 2016;3: 88-93.

19 – Savi E, Peveri S, Magnacavallo A, Bisagni M. Operative procedure for the monitoring of anaphylactic reactions and the prevention of recurrence. Eur Ann Allergy Clin Immunol. 2012;44:117-21.

20 – Pumphrey RS. Fatal anaphylaxis in UK. 1992-2001. In: Bock G, Goode J, eds. Anaphylaxis. Novartis Found Symp 257. Chiechester, UK: John Wiley and Sons, 2004;116-28.

21 – Golden DB. Insect sting allergy and venom immunotherapy: a model and a mystery. J Allergy Clin Immunol 2005;115:439-447.

22 – Pucci S, Antonicelli L, Biló MB, Garritani MS; Bonifazi F. Shortness of interval between two stings as risk factor for developing Hymenoptera venom allergy. Allergy 1994;49:894-6.

23 – Bonadonna P, Perbellini O, Passalacqua G, Caruso B, Colarossi S, Dal Fior D, Castellani L, Bonetto C, Frattini F, Dama A, Martinelli G, Chilosi M, Senna G, Pizzolo G, Zanotti R. Clonal mast cell disorders in patients with systemic reactions to Hymenoptera stings and increased serum tryptase levels. J Allergy Clin Immunol. 2009;123:680-6.

24 – Pravettoni V, Piantanida M, Primavesi L, Forti S, Pastorello EA. Basal platelet-activating factor acetylhydrolase: prognostic marker of severe Hymenoptera venom anaphylaxis. J Allergy Clin Immunol. 2014;133:1218-20.

25 – Simons FE, Ardusso LR, Bilò MB, El-Gamal YM, Ledford DK, Ring J, Sanchez-Borges M, Senna GE, Sheikh A, Thong BY; World Allergy Organization. World Allergy Organization anaphylaxis guidelines: summary. J Allergy Clin Immunol. 2011;127:587-93.

26 – Muraro A, Roberts G, Worm M, Bilò MB, Brockow K, Fernández Rivas M, Santos AF, Zolkipli ZQ, Bellou A, Beyer K, Bindslev-Jensen C, Cardona V, Clark AT, Demoly P, Dubois AE, DunnGalvin A, Eigenmann P, Halken S, Harada L, Lack G, Jutel M, Niggemann B, Ruëff F, Timmermans F, Vlieg-Boerstra BJ, Werfel T, Dhami S, Panesar S, Akdis CA, Sheikh A; EAACI Food Allergy and Anaphylaxis Guidelines Group. Anaphylaxis: guidelines from the European Academy of Allergy and Clinical Immunology. Allergy 2014;69:1026-45.

27 – Sampson HA, Muñoz-Furlong A, Campbell RL, Adkinson NF Jr, Bock SA, Branum A, Brown SG, Camargo CA Jr, Cydulka R, Galli SJ, Gidudu J, Gruchalla RS, Harlor AD Jr, Hepner DL, Lewis LM, Lieberman PL, Metcalfe DD, O'Connor R, Muraro A, Rudman A, Schmitt C, Scherrer D, Simons FE, Thomas S, Wood JP, Decker WW. Second symposium on the definition and management of anaphylaxis: summary report--Second National Institute of Allergy and Infectious Disease/Food Allergy and Anaphylaxis Network symposium. J Allergy Clin Immunol. 2006;117:391-7.

28 – Brown SG. Clinical features and severity grading of anaphylaxis. J Allergy Clin Immunol. 2004;114:371-6.

29 – Krishna MT, Ewan PW, Diwakar L, Durham SR, Frew AJ, Leech SC, Nasser SM; British Society for Allergy and Clinical Immunology. Diagnosis and management of hymenoptera venom allergy: British Society for Allergy and Clinical Immunology (BSACI) guidelines. Clin Exp Allergy 2011;41:1201-20.

30 – Kounis NG. Kounis syndrome: an update on epidemiology, pathogenesis, diagnosis and therapeutic management. Clin Chem Lab Med 2016;54:1545-59.

31 – Ridolo E, Olivieri E, Montagni M, Rolli A, Senna GE. Type I variant of Kounis syndrome secondary to wasp sting. Ann Allergy Asthma Immunol. 2012;109:79-81.

32 – Lee JM, Greenes DS. Biphasic anaphylactic reactions in pediatrics. Pediatrics. 2000;106:762-6.

33 – Lee S, Sadosty AT, Campbell RL. Update on biphasic anaphylaxis. Curr Opin Allergy Clin Immunol. 2016;16:346-51.

34 – Xie C, Xu S, Ding F, Xie M, Lv J, Yao J, Pan D, Sun Q, Liu C, Chen T, Li S, Wang W. Clinical features of severe wasp sting patients with dominantly toxic reaction: analysis of 1091 cases. PLoS ONE 2013;8(12):e83164.

35 – Mingomataj EÇ, Bakiri AH, Ibranji A, Sturm GJ. Unusual reactions to hymenoptera stings: what should we keep in mind? Clin Rev Allergy Immunol. 2014;47:91-9.

36 – Novembre E, Cianferoni A, Bernardini R, Veltroni M, Ingargiola A, Lombardi E, Vierucci A. Epidemiology of insect venom sensitivity in children and its correlation to clinical and atopic features. Clin Exp Allergy 1998;28:834-8.

37 – Quercia O, Incorvaia C, Marseglia GL, Puccinelli P, Dell'Albani I, Emiliani F, Frati F, Stefanini GF. Prevalence and incidence of reactions to insect stings in children: a reappraisail. Minerva Pediatr. 2014;66: 257-60.

38 – Graif Y, Romano-Zelekha O, Livne I, Green MS, Shohat T. Allergic reaction to insect sting: results from a national survey of 10000 junior high school children in Israel. J Allergy Clin Immunol 2006;117:1435-9.

39 – Graif Y, Romano-Zelekha O, Livne I, Green MS, Shohat T. Increased rate and greater severity of allergic reactions to insect sting among schoolchildren with atopic diseases. Pediatr Allergy Immunol 2009;20:757–762.

40 – Yavuz ST, Sahiner UM, Buyuktiryaki B, Soyer OU, Sackesen C, Sekerel BE, Tuncer A. Clinical Features of Children with Venom Allergy and Risk Factors for Severe Systemic Reactions. Int Arch Allergy Immunol 2013;160:313–321.

41 – Schuberth KC, Lichtenstein LM, Kagey-Sobotka A, Szklo M, Kwiterovich KA, Valentine MD. An epidemiologic study of insect allergy in children. I. Characteristics of the disease. J Pediatr 1982;100:546–51

42 – Schuetze GE, Forster J, Hauk PJ, Friedl K, Kuehr J. Bee-venom allergy in children: Long-term predictive value of standardized challenge tests. Pediatr Allergy Immunol 2002;13:18–23.

43 – Valentine MD, Schuberth KC, Kagey-Sobotka A, Graft DF, Kwiterovich KA, Szklo M, Lichtenstein LM. The value of immunotherapy with venom in children with allergy to insect stings. N Engl J Med 1990;323:1601-3.

44 – Reisman RE. Natural history of insect sting allergy: relationship of severity of symptoms of initial sting anaphylaxis to re-sting reactions. J Allergy Clin Immunol. 1992;90:0335-9.

45 – Clark S, Long AA, Gaeta TJ, Camargo CA Jr. Multicenter study of emergency department visits for insect sting allergies. J Allergy Clin Immunol. 2005;116:643-9.

46 – Clark S, Camargo CA Jr. Emergency treatment and prevention of insect-sting anaphylaxis. Curr Opin Allergy Clin Immunol. 2006;6:279-83.

47 – Lieberman P, Nicklas RA, Oppenheimer J, Kemp SF, Lang DM, Bernstein DI, Bernstein JA, Burks AW, Feldweg AM, Fink JN, Greenberger PA, Golden DB, James JM, Kemp SF, Ledford DK, Lieberman P, Sheffer AL, Bernstein DI, Blessing-Moore J, Cox L, Khan DA, Lang D, Nicklas RA, Oppenheimer J, Portnoy JM, Randolph C, Schuller DE, Spector SL, Tilles S, Wallace D. The diagnosis and management of anaphylaxis practice parameter: 2010 update. J Allergy Clin Immunol. 2010;126:477-80.

48 – Kemp SF, Lockey RF, Simons FE; World Allergy Organization ad hoc Committee on Epinephrine in Anaphylaxis. Epinephrine: the drug of choice for anaphylaxis. A statement of the World Allergy Organization. Allergy 2008;63:1061-70.

49 – Soar J, Pumphrey R, Cant A, Clarke S, Corbett A, Dawson P, Ewan P, Foëx B, Gabbott D, Griffiths M, Hall J, Harper N, Jewkes F, Maconochie I, Mitchell S, Nasser S, Nolan J, Rylance G, Sheikh A, Unsworth DJ, Warrell D; Working Group of the Resuscitation Council (UK). Emergency treatment of anaphylactic reactions--guidelines for healthcare providers. Resuscitation. 2008;77:157-69.

50 – Bock SA, Muñoz-Furlong A, Sampson HA. Further fatalities caused by anaphylactic reactions to food, 2001-2006. J Allergy Clin Immunol 2007;119:1016-8.

51 – Simons FE, Sheikh A. Evidence-based management of anaphylaxis. Allergy 2007;62:827-9.

52 – Muraro A, Roberts G, Clark A, Eigenmann PA, Halken S, Lack G, Moneret-Vautrin A, Niggemann B, Rancé F; EAACI Task Force on Anaphylaxis in Children. The management of anaphylaxis in childhood: position paper of the European academy of allergology and clinical immunology. Allergy 2007;62:857-71.

53 – Tse Y, Rylance G. Emergency management of anaphylaxis in children and young people: new guidance from the Resuscitation Council (UK). Arch Dis Child Educ Pract Ed. 2009;94:97-101.

54 – Brown SG. Cardiovascular aspects of anaphylaxis: implications for treatment and diagnosis. Curr Opin Allergy Clin Immunol 2005;5:359-64.

55 – Simons FE, Schatz M. Anaphylaxis during pregnancy. J Allergy Clin Immunol 2012;130:597-606.

56 – Cousins L. Fetal oxygenation, assessment of fetal well-being, and obstetric management of the pregnant patient with asthma. J Allergy Clin Immunol 1999;103:S343-9.

57 – Brown SG, Blackman KE, Stenlake V, Heddle RJ. Insect sting anaphylaxis; prospective evaluation of treatment with intravenous adrenaline and volume resuscitation. Emerg Med J 2004;21:149-54.

58 – Simons FE, Ardusso LR, Dimov V, Ebisawa M, El-Gamal YM, Lockey RF, Sanchez-Borges M, Senna GE, Sheikh A, Thong BY, Worm M; World Allergy Organization. World Allergy Organization Anaphylaxis Guidelines: 2013 update of the evidence base. Int Arch Allergy Immunol 2013;162:193-204.

59 – Runge JW, Martinez JC, Caravati EM, Williamson SG, Hartsell SC. Histamine antagonists in the treatment of acute allergic reactions. Ann Emerg Med 1992;21:237-42.

60 – Sheikh A, Ten Broek V, Brown SG, Simons FE. H1-antihistamines for the treatment of anaphylaxis: Cochrane systematic review. Allergy 2007;62:830-7.

61 – Choo KJ, Simons FE, Sheikh A. Glucocorticoids for the treatment of anaphylaxis. Cochrane Database Syst Rev 2012;4:CD007596.

62 – Compton J. Use of glucagon in intractable allergic reactions and as an alternative to epinephrine: an interesting case review. J Emerg Nurs 1997;23:45-7.

63 – Zaloga GP, DeLacey W, Holmboe E, Chernow B. Glucagon reversal of hypotension in a case of anaphylactoid shock. Ann Intern Med 1986;105:65-6.

64 – Schummer C, Wirsing M, Schummer W. The pivotal role of vasopressin in refractory anaphylactic shock. Anesth Analg 2008;107:620-4.

65 – Hussain AM, Yousuf B, Khan MA, Khan FH, Khan FA. Vasopressin for the management of catecholamine-resistant anaphylactic shock. Singapore Med J 2008;49:e225-8.

66 – Bonifazi F, Jutel M, Biló BM, Birnbaum J, Muller U; EAACI Interest Group on Insect Venom Hypersensitivity. Prevention and treatment of hymenoptera venom allergy: guidelines for clinical practice. Allergy 2005;60:1459-70.

67 – Bilò MB, Cichocka-Jarosz E, Pumphrey R, Oude-Elberink JN, Lange J, Jakob T, Bonadonna P, Fernandez J, Kosnik M, Helbling A, Mosbech H, Gawlik R, Niedoszytko M, Patella V, Pravettoni V, Rodrigues-Alves R, Sturm GJ, Rueff F. Self-medication of anaphylactic reactions due to Hymenoptera stings-an EAACI Task Force Consensus Statement. Allergy 2016;71:931-43.

68 – Song TT, Nelson MR, Chang JH, Engler RJ, Chowdhury BA. Adequacy of the epinephrine autoinjector needle length in delivering epinephrine to the intramuscular tissues. Ann Allergy Asthma Immunol 2005;94:539-42.

69 – Tsai G, Kim L, Nevis IF, Dominic A, Potts R, Chiu J, Kim HL. Auto-injector needle length may be inadequate to deliver epinephrine intramuscularly in women with confirmed food allergy. Allergy Asthma Clin Immunol 2014;10:39.

70 – Schwirtz A and Seeger H. Comparison of the robustness and functionality of three adrenaline auto-injectors. J Asthma Allergy. 2012;5:39-49.

71 – Halbrich M, Mack DP, Carr S, Watson W, Kim H. CSACI position statement: epinephrine auto-injectors and children < 15 kg. Allergy Asthma Clin Immunol 2015;11:20.

72 – Simons FER, et al: EpiPen Jr versus EpiPen in young children weigthing 15 to 30 Kg at risk for anaphylaxis. JACI 2002;109:171-5.

73 – Oude Elberink JN, van der Heide S, Guyatt GH, Dubois AE. Analysis of the burden of treatment in patients receiving an EpiPen for yellow jacket anaphylaxis. J Allergy Clin Immunol 2006;118:699-704.

74 – Simons FE, Edwards ES, Read EJ Jr, Clark S, Liebelt EL. Voluntarily reported unintentional injections from epinephrine auto-injectors. J Allergy Clin Immunol 2010;125:419-423.

75 – Zanotti R, Lombardo C, Passalacqua G, Caimmi C, Bonifacio M, De Matteis G, Perbellini O, Rossini M, Schena D, Busa M, Marcotulli MC, Bilò MB, Franchini M, Marchi G, Simioni L, Bonadonna P. Clonal mast cell disorders in patients with severe Hymenoptera venom allergy and normal serum tryptase levels. J Allergy Clin Immunol. 2015;136:135-9.

76 – Pucci S, D'Alò S, De Pasquale T, Illuminati I, Makri E, Incorvaia C. Risk of anaphylaxis in patients with large local reactions to hymenoptera stings: a retrospective and prospective study. Clin Mol Allergy. 2015;9:13:21.

77 – European Medicine Agency, 26 June 2015. EMA/411622/2015. Migliorati gli strumenti di formazione raccomandati per supportare i pazienti che utilizzano l'autoiniettore di adrenalina.

78 – Golden DB, Moffitt J, Nicklas R, Freeman T, Graft DF, Reisman RE, Tracy JM, Bernstein D, Blessing-Moore J, Cox L, Khan DA, Lang DM, Oppenheimer J, Portnoy JM, Randolph C, Schuller DE, Spector SL, Tilles SA, Wallace D; Joint Task Force on Practice Parameters; American Academy of Allergy, Asthma & Immunology (AAAAI); American College of Allergy, Asthma & Immunology (ACAAI); Joint Council of Allergy, Asthma and Immunology. Stinging insect hypersensitivity: a practice parameter update 2011. J Allergy Clin Immunol. 2011;127:852-854.e1-23.

79 – Baker TW, Forester JP, Johnson ML, Stolfi A, Stahl MC. The HIT study: Hymenoptera Identification Test--how accurate are people at identifying stinging insects? Ann Allergy Asthma Immunol. 2014;113:267-70.

80 – Sturm GJ, Kranzelbinder B, Schuster C, Sturm EM, Bokanovic D, Vollmann J, Crailsheim K, Hemmer W, Aberer W. Sensitization to Hymenoptera venoms is common, but systemic sting reactions are rare. J Allergy Clin Immunol 2014;133:1635-43 e1.

81 – Goldberg A, Confino-Cohen R. Timing of venom skin tests and IgE determinations after insect sting anaphylaxis. J Allergy Clin Immunol 1997;100:182-184.

82 – Corallino M, Nico A, Kourtis G, Caiaffa MF, Macchia L. Skin testing technique and precision in stinging insect allergy. J Clin Nurs. 2007;16:1256-64.

83 – Demoly P, Michel FB, Bousquet J. In vivo methods for study of allergy: skin tests, techniques and interpretation. Middleton E, Red CE et al editors. Allergy, principles and practice. New York: Mosby co, 1998, 430-439.

84 – Vos B, Koehler J, Mueller S, Stretz E, Rueff F, Jakob T. Spiking venom with rVes v 5 improves sensitivity of IgE detection in patients with allergy to Vespula venom. J Allergy Clin Immunol 2013:131:1225–7.

85 – Tracy, JM; Khan, FS; Demain, JG. Insect anaphylaxis: where are we? The stinging facts 2012. Curr Opin Allergy Clin Immunol, 2012;12:400-5.

86 – Pantera B, Hoffman DR, Carresi L, Cappugi G, Turillazzi S, Manao G, Severino M, Spadolini I, Orsomando G, Moneti G, Pazzagli L. Characterization of the major allergens purified from the venom of the paper wasp Polistes gallicus. Biochim Biophys Acta 2003;1623:72-81.

87 – Bilò MB, Bonifazi, F. Advances in Hymenoptera venom immunotherapy. Curr Opin Allergy Clin Immunol. 2007;7:567–73.

88 - Savi E, Incorvaia C, Boni E, Mauro M, Peveri S, Pravettoni V, Quercia O, Reccardini F, Montagni M, Pessina L, Ridolo E. Which immunotherapy product is better for patients allergic to Polistes venom? A laboratory and clinical study. PlosOne 2017;12:e0180270.

89 – Severino MG, Caruso B, Bonadonna P, Labardi D, Macchia D, Campi P, Passalacqua G. Cross reactivity between European hornet and yellow jacket venoms. Eur Ann Allergy Clin Immunol. 2010;42:141-5.

90 – Bonadonna P, Zanotti R, Müller U. Mastocytosis and insect venom allergy. Curr Opin Allergy Clin Immunol 2010;10:347-53.

91 – González-de-Olano D, Alvarez-Twose I, Vega A, Orfao A, Escribano L. Venom immunotherapy in patients with mastocytosis and hymenoptera venom anaphylaxis. Immunotherapy 2011;3:637-51.

92 – Strohmeier B, Aberer W, Bokanovic D, Komericki P, Sturm GJ. Simultaneous intradermal testing with hymenoptera venoms is safe and more efficient than sequential testing. Allergy 2013;68:542-544.

93 – Matricardi PM, Kleine-Tebbe J, Hoffmann HJ, Valenta R, Hilger C, Hofmaier S, Aalberse RC, Agache I, Asero R, Ballmer-Weber B, Barber D, Beyer K, Biedermann T, Bilò MB, Blank S, Bohle B, Bosshard PP, Breiteneder H, Brough HA, Caraballo L, Caubet JC, Crameri R, Davies JM, Douladiris N, Ebisawa M, EIgenmann PA, Fernandez-Rivas M, Ferreira F, Gadermaier G, Glatz M1, Hamilton RG, Hawranek T, Hellings P, Hoffmann-Sommergruber K, Jakob T, Jappe U, Jutel M, Kamath SD, Knol EF, Korosec P, Kuehn A, Lack G, Lopata AL, Mäkelä M, Morisset M, Niederberger V, Nowak-Węgrzyn AH, Papadopoulos NG, Pastorello EA, Pauli G, Platts-Mills T, Posa D, Poulsen LK, Raulf M, Sastre J, Scala E, Schmid JM, Schmid-Grendelmeier P, van Hage M, van Ree R, Vieths S, Weber R, Wickman M, Muraro A, Ollert M. EAACI Molecular Allergology User's Guide. Pediatr Allergy Immunol. 2016;27(Suppl 23):1-250.

94 – Müller UR, Johansen N, Petersen AB, Fromberg-Nielsen J, Haeberli G. Hymenoptera venom allergy: analysis of double positivity to honey bee and Vespula venom by estimation of IgE antibodies to species-specific major allergens Api m1 and Ves v5. Allergy 2009;64:543-548.

95 – Leimgruber A, Lantin JP, Frei PC. Comparison of two in vitro assays, RAST and CAP, when applied to the diagnosis of anaphylactic reactions to honeybee or yellow jacket venoms. Correlation with history and skin tests. Allergy 1993;48:415-420.

96 – Blank S, Seismann H, Michel Y, McIntyre M, Cifuentes L, Braren I, Grunwald T, Darsow U, Ring J, Bredehorst R, Ollert M, Spillner E. Api m 10, a genuine A. mellifera venom allergen, is clinically relevant but underrepresented in therapeutic extracts. Allergy 2011;66:1322-9.

97 – Hoffman DR. Fatal reactions to hymenoptera stings. Allergy Asthma Proc. 2003;24:123-7.

98 – Köhler J, Blank S, Müller S, Bantleon F, Frick M, Huss-Marp J, Lidholm J, Spillner E, Jakob T. Component resolution reveals additional major allergens in patients with honeybee venom allergy. J Allergy Clin Immunol 2014;133:1383-89.

99 – Ebo DG, Faber M, Sabato V, Leysen J, Bridts CH, De Clerck LS. Component- resolved diagnosis of wasp (yellow jacket) venom allergy. Clin Exp Allergy 2013;43:255–61.

100 – Jin C, Focke M, L eonard R, Jarisch R, Altmann F, Hemmer W. Reassessing the role of hyaluronidase in yellow jacket venom allergy. J Allergy Clin Immunol. 2010;125:184-90.e1.

101 – Caruso B, Bonadonna P, Severino MG, Manfredi M, Dama A, Schiappoli M, Rizzotti P, Senna G, Passalacqua G. Evaluation of the IgE cross-reactions among vespid venoms. A possible approach for the choice of immunotherapy. Allergy. 2007;62:561-4.

102 – Caruso B, Bonadonna P, Bovo C, Melloni N, Lombardo C, Senna G, Lippi G. Wasp venom allergy screening with recombinant allergen testing. Diagnostic performance of rPol d 5 and rVes v 5 for differentiating sensitization to Vespula and Polistes subspecies. Clin Chim Acta. 2016;453:170-3.

103 – Savi E, Peveri S, Makri E, Pravettoni V, Incorvaia C. Comparing the ability of molecular diagnosis and CAP-inhibition in identifying the really causative venom in patients with positive tests to Vespula and Polistes species. Clin Mol Allergy. 2016;14:3.

104 – Monsalve RI, Vega A, Marqués L, Miranda A, Fernández J, Soriano V, Cruz S, Domínguez-Noche C, Sánchez-Morillas L, Armisen-Gil M, Guspí R, Barber D. Component-resolved diagnosis of vespid venom-allergic individuals: phospholipases and antigen 5s are necessary to identify Vespula or Polistes sensitization. Allergy 2012;67:528–36.

105 – Blank S, Neu C, Hasche D, Bantleon FI, Jakob T, Spillner E. Polistes species venom is devoid of carbohydrate-based cross-reactivity and allows interference free diagnostics. J Allergy Clin Immunol. 2013;131:1239-42.

106 – Eberlein B, Krischan L, Darsow U, Ollert M, Ring J. Double positivity to bee and wasp venom: improved diagnostic procedure by recombinant allergen-based IgE testing and basophil activation test including data about cross-reactive carbohydrate determinants. J Allergy Clin Immunol 2012;130:155–61.

107 – Sturm GJ, Bilò MB, Bonadonna P, Hemmer W, Caruso B, Bokanovic D, Aberer W. Ves v 5 can establish the diagnosis in patients without detectable specific IgE to wasp venom and a possible north-south difference in Api m 1 sensitization in Europe. J Allergy Clin Immunol 2012;130:817.

108 – Korošec P, Šilar M, Eržen R, Čelesnik N, Bajrović N, Zidarn M, Košnik M. Clinical routine utility of basophil activation testing for diagnosis of hymenoptera-allergic patients with emphasis on individuals with negative venom-specific IgE antibodies. Int Arch Allergy Immunol 2013;161:363–8.

109 – Balzer L, Pennino D, Blank S, Seismann H, Darsow U, Schnedler M, McIntyre M, Ollert MW, Durham SR, Spillner E, Ring J, Cifuentes L. Basophil activation test using recombinant allergens: highly specific diagnostic method complementing routine tests in wasp venom allergy. PLoS One. 2014;9:e108619.

110 - Bonadonna P, Zanotti R, Melioli G, Antonini F, Romano I, Lenzi L, Caruso B, Passalacqua G. The role of basophil activation test in special populations with mastocytosis and reactions to hymenoptera sting. Allergy. 2012;67:962-5.

111 – Rueff F, Przybilla B, Muller U, Mosbech H. The sting challenge test in hymenoptera venom allergy. Position paper of the Subcommittee on Insect Venom Allergy of the European Academy of Allergology and Clinical Immunology. Allergy 1996;51:216–25.

112 – Bonadonna P, Bonifacio M, Lombardo C, Zanotti R. Hymenoptera Allergy and Mast Cell Activation Syndromes. Curr Allergy Asthma Rep. 2016;16:5.

113 – Alvarez-Twose I, González-de-Olano D, Sánchez-Muñoz L, Matito A, Jara-Acevedo M, Teodosio C, García-Montero A, Morgado JM, Orfao A, Escribano L. Validation of the REMA score for predicting mast cell clonality and systemic mastocytosis in patients with systemic mast cell activation symptoms. Int Arch Allergy Immunol. 2012;157:275-80.

114 – Pastorello EA, Schroeder JW, Veronese SM, Pravettoni V, De Gasperi A, Cantoni S, Losappio L, Farioli L, Qualizza R, Scarpati B, Mascheri A, Scibilia J. Two cases of elevate tryptase in abdominal aortic aneurysm. Eur Ann Allergy Clin Immunol 2015;47:58-61.

115 – Morici N, Farioli L, Losappio LM, Colombo G, Nichelaati M, Preziosi D, Micarelli G, Oliva F, Giannattasio C, Klugmann S, Pastorello EA. Mast cells and acute coronary syndromes: relationship between serum tryptase, clinical out come and severity of coronary artery disease. Open heart 2016;3:e000472.

116 – Golden DBK. Insect allergy in children. Curr Opin Allergy Clin Immunol 2006;6:289-293.

117 – Müller U, Thurnheer U, Patrizzi R, Spiess J, Hoigné R. Immunotherapy in bee sting hypersensitivity. Bee venom versus wholebody extract. Allergy 1979;34:369-78.

118 – Moffitt JE, Golden DB, Reisman RE, Lee R, Nicklas R, Freeman T, deShazo R, Tracy J, Bernstein IL, Blessing-Moore J, Khan DA, Lang DM, Portnoy JM, Schuller DE, Spector SL, Tilles SA. Stinging insect hypersensitivity: a practice parameter update. J Allergy Clin Immunol 2004;114:869-86.

119 – Cirillo AG, Incorvaia C, Bonadonna P, Cirillo Al, Mauro M, Passalacqua G, Pravettoni V, Pucci S, Ricciardi L, Ridolo E, Severino M. Ipersensibilità al veleno degli imenotteri. Aggiornamento delle Linee Guida della società Italiana di allergologia e immunologia clinica. Giornale Italiano di Allergologia e Immunologia Clinica 2010;20:46-62.

120 – Matsuoka T, Shamji MH, Durham SR. Allergen immunotherapy and tolerance. Allergol Int 2013;62:403-13.

121 – Cavkaytar O, Akdis CA, Akdis M. Modulation of immune responses by immunotherapy in allergic diseases. Curr Opin Pharmacol 2014;17:30-7.

122 – Soyka MB, van de Veen W, Holzmann D, Akdis M, Akdis CA. Scientific foundations of allergen-specific immunotherapy for allergic disease. Chest. 2014;146:1347-57.

123 – Akdis CA, Akdis M, Blesken T, Wymann D, Alkan SS, Müller U, Blaser K. Epitope-specific T cell tolerance to phospholipase A2 in bee venom immunotherapy and recovery by IL-2 and IL-15 in vitro. J Clin Invest 1996;98:1676-83.

124 – 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-gamma secretion in specific allergen-stimulated T cell cultures. J Immunol 1995;154:4187-94.

125 – Bellinghausen I, Metz G, Enk AH, Christmann S, Knop J, Saloga J. Insect venom immunotherapy induces interleukin-10 production and a Th2-to-Th1 shift, and changes surface marker expression in venom-allergic subjects. Eur J Immunol 1997;27:1131-9.

126 – Patella V, Incorvaia C, Ricciardi L, Florio G, Saija A, Frati F, Cangemi S. The adesion molecule ICAM-1 is overespressed in patients with hymenoptera venom allergy and decreases after ultrarush venom immunotherapy. J Biol Regul Homeost Agents 2011;25:465-8.

127 – Riccio AM, Saverino D, Pesce G, Rogkakou A, Severino M, Bonadonna P, Ridolo E, Mauro M, Canonica GW, Bagnasco M, Passalacqua G. Effects of different up-dosing regimens for hymenoptera venom immunotherapy on serum CTLA-4 and IL-10. PLoS One 2012;7:e37980.

128 – Cichocka-Jarosz E, Sanak M, Szczeklik A, Brzyski P, Pietrzyk JJ. Impact of Hymenoptera venom allergy and the effects of specific venom immunotherapy on mast cell metabolites in sensitized children. Ann Agric Environ Med 2014;21:294-301.

129 – Novak N, Mete N, Bussmann C, Maintz L, Bieber T, Akdis M, Zumkehr J, Jutel M, Akdis C. Early suppression of basophil activation during allergen-specific immunotherapy by histamine receptor 2. J Allergy Clin Immunol 2012;130:1153-1158.

130 – Akdis CA, Blesken T, Akdis M, Wüthrich B, Blaser K. Role of interleukin 10 in specific immunotherapy. J Clin Invest 1998;102:98-106

131 – Akdis CA, Blaser K. IL-10-induced anergy in peripheral T cell and reactivation by microenvironmental cytokines: two key steps in specific immunotherapy. FASEB J 1999;13:603-9.

132 – van de Veen W, Stanic B, Yaman G, Wawrzyniak M, Söllner S, Akdis DG, Rückert B, Akdis CA, Akdis M. IgG4 production is confined to human IL-10-producing regulatory B cells that suppress antigen-specific immune responses. J Allergy Clin Immunol 2013;131:1204-12.

133 – Zhang H, Kong H, Zeng X, Guo L, Sun X, He S. Subsets of regulatory T cells and their roles in allergy. J Transl Med 2014;12:125.

134 – Aslam A, Chan H, Warrell DA, Misbah S, Ogg GS. Tracking antigen-specific T-cells during clinical tolerance induction in humans. PLoS One 2010;5:e11028.

135 – Sturm GJ, Varga EM, Roberts G, Mosbech H, Bilò MB, Akdis CA, Antolín-Amérigo D, Cichocka-Jarosz E, Gawlik R, Jakob T, Kosnik M, Lange J, Mingomataj E, Mitsias DI, Ollert M, Oude Elberink JNG, Pfaar O, Pitsios C, Pravettoni V, Ruëff F, Sin BA, Agache I, Angier E, Arasi S, Calderón MA, Fernandez-Rivas M, Halken S, Jutel M, Lau S, Pajno GB, van Ree R, Ryan D, Spranger O, van Wijk RG, Dhami S, Zaman H, Sheikh A, Muraro A. EAACI Guidelines on Allergen Immunotherapy: Hymenoptera venom allergy. Allergy 2017 Jul 27. doi: 10.1111/all.13262.

136 – Oude Elberink JO, De Monchy JGR, Van,Der Heide S, Guyatt GH, Dubois AEJ. Venom immunotherapy improves health related quality of life in patients allergic to yellow jacket venom. J Allergy Clin Immunol 2002;110:174–182.

137 – Niedoszytko M, de Monchy J, van Doormaal JJ, Jassem E, Oude Elberink JN. Mastocytosis and insect venom allergy: diagnosis, safety and efficacy of venom immunotherapy. Allergy 2009;64:1237-45.

138 – Graft DF, Schuberth KC, Kagey-Sobotka A, Kwiterovich KA, Niv Y, Lichtenstein LM, Valentine MD. A prospective study of the natural history of large local reactions after Hymenoptera stings in children. J Pediatr 1984;104:664.

139 – Golden DB, Kagey-Sobotka A, Norman PS, Hamilton RG, Lichtenstein LM. Outcomes of allergy to insect stings in children, with and without venom immunotherapy. N Engl J Med 2004;351:668-74.

140 – Golden DB, Kelly D, Hamilton RG, Craig TJ. Venom immunotherapy reduces large local reactions to insect stings. J Allergy Clin Immunol 2009;123:1371-5.

141 – Boyle RJ, Elremeli M, Hockenhull J, Cherry MG, Bulsara MK, Daniels M, Oude Elberink JN. Venom immunotherapy for preventing allergic reactions to insect stings. Cochrane Database Syst Rev 2012;10:CD008838.

142 – Severino MG, Cortellini G, Bonadonna P, Francescato E, Panzini I, Macchia D, Campi P, Spadolini I, Canonica WG, Passalacqua G. Sublingual immunotherapy for large local reactions caused by honeybee sting: a double-blind, placebo-controlled trial. J Allergy Clin Immunol 2008;122:44-8.

143 – Thurnheer U, Müller U, Stoller R, Lanner A, Hoigné R. Venom immunotherapy in hymenoptera sting allergy. Comparison of rush and conventional hyposensitization and observations during long-term treatment. Allergy 1983;38:465-75.

144 – Urbanek R, Forster J, Kuhn W, Ziupa J. Discontinuation of bee venom immunotherapy in children and adolescents. J Pediatr 1985;107:367-71.

145 – Keating MU, Kagey-Sobotka A, Hamilton RG, Yunginger JW. Clinical and immunologic follow-up of patients who stop venom immunotherapy. J Allergy Clin Immunol 1991;88:339-48.

146 – Müller U, Helbling A, Berchtold E. Immunotherapy with honeybee venom and yellow jacket venom is different regarding efficacy and safety. J Allergy Clin Immunol 1992;89:529-35.

147 – Quercia O, Emiliani F, Pecora S, Burastero SE, Stefanini GF. Efficacy, safety, and modulation of immunologic markers by immunotherapy with honeybee venom: comparison of standardized quality depot versus aqueous extract. Allergy Asthma Proc 2006;27:151-8.

148 – Goldberg A, Confino-Cohen R. Bee venom immunotherapy - how early is it effective? Allergy. 2010;65:391-5.

149 – Patella V, Florio G, Giuliano A, Oricchio C, Spadaro G, Marone G, Genovese A. Hymenoptera Venom Immunotherapy: Tolerance and Efficacy of an Ultrarush Protocol versus a Rush and a Slow Conventional Protocol. J Allergy (Cairo). 2012;2012:192192.

150 – Ruëff F, Przybilla B, Biló MB, Müller U, Scheipl F, Seitz MJ, Aberer W, Bodzenta-Lukaszyk A, Bonifazi F, Campi P, Darsow U, Haeberli G, Hawranek T, Küchenhoff H, Lang R, Quercia O, Reider N, Schmid-

Grendelmeier P, Severino M, Sturm GJ, Treudler R, Wüthrich B. Clinical effectiveness of hymenoptera venom immunotherapy: a prospective observational multicenter study of the European Academy of Allergology and Clinical Immunology interest group on insect venom hypersensitivity. PLoS One 2013;8:e63233.

151 – Stritzke AI, Eng PA. Age-dependent sting recurrence and outcome in immunotherapy-treated children with anaphylaxis to Hymenoptera venom. Clin Exp Allergy 2013;43:950-5.

152 – Ruëff F, Vos B, Oude Elberink J, Bender A, Chatelain R, Dugas-Breit S, Horny HP, Küchenhoff H, Linhardt A, Mastnik S, Sotlar K, Stretz E, Vollrath R, Przybilla B, Flaig M. Predictors of clinical effectiveness of Hymenoptera venom immunotherapy. Clin Exp Allergy 2014;44:736-46.

153 – Münstedt K, Wrobel D, Kalder M. Efficacy of venom immunotherapy in beekeepers. J Investig Allergol Clin Immunol 2010;20:58-62.

154 – Bilò MB, Antonicelli L, Bonifazi F. Purified vs. nonpurified venom immunotherapy. Curr Opin Allergy Clin Immunol. 2010;10:330-6.

155 – Golden DB, Tracy JM, Freeman TM, Hoffman DR; Insect Committee of the American Academy of Allergy Asthma and Immunology. Negative venom skin test results in patients with histories of systemic reaction to a sting. J Allergy Clin Immunol, 2003;112:495-8.

156 – Gillman SA, Cummins LH, Kozak PP, Hoffman DR. Venom immunotherapy: comparison of “rush” vs “conventional” schedules. Ann Allergy 1980;45:351-354.

157 – Thurnheer U, Müller U, Stoller R, Lanner A, Hoigné R. Venom immunotherapy in hymenoptera sting allergy. Comparison of rush and conventional hyposensitization and observations during long-term treatment. Allergy 1983;38:465-75.

158 – Schiavino D, Nucera E, Pollastrini E, De Pasquale T, Buonomo A, Bartolozzi F, Lombardo C, Roncallo C, Patriarca G. Specific ultrarush desensitization in Hymenoptera venom-allergic patients. Ann Allergy Asthma Immunol. 2004;92:409-13.

159 – Alessandrini AE, Berra D, Rizzini FL, Mauro M, Melchiorre A, Rossi F, Spezia D, Stanizzi R, Ricciardi L, Burastero SE. Flexible approaches in the design of subcutaneous immunotherapy protocols for Hymenoptera venom allergy. Ann Allergy Asthma Immunol. 2006;97:92-7.

160 – Roumana A, Pitsios C, Vartholomaios S, Kompoti E, Kontou-Fili K. The safety of initiating Hymenoptera immunotherapy at 1 microg of venom extract. J Allergy Clin Immunol. 2009;124:379-81.

161 – Ruëff F, Wenderoth A, Przybilla B. Patients still reacting to a sting challenge while receiving conventional Hymenoptera venom immunotherapy are protected by increased venom doses. J Allergy Clin Immunol. 2001;108:1027-32

162 – Gadde J, Sobokta A, Valentine M, Lichtenstein L, Golden D. Intervals of six and eight weeks in maintenance venom immunotherapy. Ann Allergy 1985;54:348.

163 – Simioni L, Vianello A, Bonadonna P, Marcer G, Severino M, Pagani M, Morlin L, Crivellaro M, Passalacqua G.Efficacy of venom immunotherapy given every 3 or 4 months: a prospective comparison with the conventional regimen. Ann Allergy Asthma Immunol. 2013;110:51-4.

164 – Cavallucci E, Ramondo S, Renzetti A, Turi MC, Di Claudio F, Braga M, Incorvaia C, Schiavone C, Ballone E, Di Gioacchino M. Maintenance venom immunotherapy administered at a 3-month interval preserves safety and efficacy and improves adherence. J Investig Allergol Clin Immunol. 2010;20:63-8.

165 – Goldberg A, Confino-Cohen R. Effectiveness of maintenance bee venom immunotherapy administered at 6-month intervals. Ann Allergy Asthma Immunol. 2007;99:352-7.

166 – Wolf B.L. Near-Fatal anaphylaxis after hymenoptera venom immunotherapy. J Allergy Clin Immunol 1998;101:527-8.

167 – Marchionni A, Tontini C, Agolini S, Martini M, Antonicelli L, Bilò MB. Maintenance specific immunotherapy for Hymenoptera venom allergy: What to do when the allergen extract is suddenly no longer available? EAACI Helsinki 2017 (abs)

168 – Müller UR, Ring J. When can Immunotherapy for Insect Sting Allergy Be Stopped? J Allergy Clin Immunol Pract. 2015;3:324-328.

169 – Golden DB, Johnson K, Addison BI, Valentine MD, Kagey-Sobotka A, Lichtenstein LM. Clinical and immunologic observations in patients who stop venom immunotherapy. J Allergy Clin Immunol 1986;77:435-42.

170 – Lerch E, Müller UR. Long-term protection after stopping venom immunotherapy: results of re-stings in 200 patients. J Allergy Clin Immunol 1998;101:606-12.

171 – von Moos S, Graf N, Johansen P, Müllner G, Kündig TM, Senti G. Risk assessment of Hymenoptera re-sting frequency: implications for decision-making in venom immunotherapy. Int Arch Allergy Immunol 2013;160:86–92.

172 – Müller U, Berchtold E, Helbling A. Honeybee venom allergy: results of a sting challenge 1 year after stopping successful venom immunotherapy in 86 patients. J Allergy Clin Immunol 1991; 87:702-9.

173 – Haugaard L, Nørregaard OF, Dahl R. In-hospital sting challenge in insect venom-allergic patients after stopping venom immunotherapy. J Allergy Clin Immunol 1991;87:699-702.

174 – van Halteren HK, van der Linden PW, Burgers JA, Bartelink AK. Discontinuation of yellow jacket venom immunotherapy: follow-up of 75 patients by means of deliberate sting challenge. J Allergy Clin Immunol 1997;100:767-70.

175 – Golden DB, Addison BJ, Gadde J, Kagey Sobotka A, Lichtenstein LM. Prospective observations on stopping prolonged venom immunotherapy. J Allergy Clin Immunol 1989;84:162-7.

176 – Golden DB, Kwiterovich KA, Kagey-Sobotka A, Valentine MD, Lichtenstein LM. Discontinuing venom immunotherapy: outcome after five years. J Allergy Clin Immunol 1996;97:579-87.

177 – Pravettoni V, Piantanida M, Primavesi L, Forti S, Pastorello EA. Determinants of venom-specific IgE antibody concentration during long-term wasp venom immunotherapy. Clin Mol Allergy 2015;13:29.

178 – van der Linden PW, Hack CE, Struyvenberg A, van der Zwan JK. Insect- sting challenge in 324 subjects with a previous anaphylactic reaction: current criteria for insect-venom hypersensitivity do not predict the occurrence and the severity of anaphylaxis. J Allergy Clin Immunol 1994;94:151–9.

179 – Cortellini G, Severino M, Francescato E, Turillazzi S, Spadolini I, Rogkakou A, Passalacqua G. Evaluation and validation of a bee venom sting challenge performed by a micro-syringe. Ann Allergy Asthma Immunol. 2012;109:438-41.

180 – Oude Elberink JN, de Monchy JG, Kors JW, van Doormaal JJ, Dubois AE. Fatal anaphylaxis after a yellow jacket sting, despite venom immunotherapy, in two patients with mastocytosis. J Allergy Clin Immunol. 1997;99:153-4.

181 – Wagner N, Fritze D, Przybilla B, Hagedorn M, Ruëff F. Fatal anaphylactic sting reaction in a patient with mastocytosis. Int Arch Allergy Immunol. 2008;146:162-3.

182 – Mosbech H, Müller U. Side-effects of insect venom immunotherapy: results from an EAACI multicenter study. Allergy 2000;55:1005–1010.

183 – Pasaoglu G, Sin BA, Misirligil Z. Rush hymenoptera venom immunotherapy is efficacious and safe. J Investig Allergol Clin Immunol 2006;16:232–238

184 – Park JH, Yim BK, Lee J-H, Lee S, Kim T-H. Risk associated with bee venom therapy: a systematic review and meta-analysis. PLoS ONE 2015;10:e0126971.

185 – Ruëff F, Przybilla B, Biló MB, Müller U, Scheipl F, Aberer W, Birnbaum J, Bodzenta-Lukaszyk A, Bonifazi F, Bucher C, Campi P, Darsow U, Egger C, Haeberli G, Hawranek T, Kucharewicz I, Küchenhoff H, Lang R, Quercia O, Reider N, Severino M, Sticherling M, Sturm GJ, Wüthrich B; European Academy of Allergy and Clinical Immunology Interest Group. Predictors of side effects during the buildup phase of venom immunotherapy for Hymenoptera venom allergy: the importance of baseline serum tryptase. J Allergy Clin Immunol 2010;126:105-11.

186 – Brockow K, Jofer C, Behrendt H, Ring J.Anaphylaxis in patients with mastocytosis: a study on history, clinical features and risk factors in 120 patients. Allergy. 2008;63:226-32

187 – Brehler R, Wolf H, K€utting B, Schnitker J,Luger T. Safety of a two-day ultrarush insect venom immunotherapy protocol in comparison with protocols of longer duration and involving a larger number of injections. J Allergy Clin Immunol 2000;105:1231–1235.

188 – Stoevesandt J, Hosp C, Kerstan A,Trautmann A. Risk stratification of systemic allergic reactions during Hymenoptera venom immunotherapy build-up phase. J Dtsch Dermatol Ges 2014;12:2 44–256

189 – Quercia O, Rafanelli S, Puccinelli P, Stefanini GF. The safety of cluster immunotherapy with aluminium hydroxide-adsorbed honey bee venom extract. J Investig Allergol Clin Immunol. 2001;11:27-33.

190 – Cadario G, Marengo F, Ranghino E, Rossi R, Gatti B, Cantone R, Bona F, Pellegrino R, Feyles G, Puccinelli P, Burastero SE. Higher frequency of early local side effects with aqueous versus depot immunotherapy for hymenoptera venom allergy. J Investig Allergol Clin Immunol. 2004;14:127-33.

191 – Incorvaia C, Frati F, Dell'Albani I, Robino A, Cattaneo E, Mauro M, David M, Qualizza R, Pastorello E. Safety of hymenoptera venom immunotherapy: a systematic review. Expert Opin Pharmacother. 2011;12:2527-32.

192 – Bilò MB, Severino M, Cilia M, Pio A, Casino G, Ferrarini E, Campodonico P, Milani M. The VISYT trial: Venom Immunotherapy Safety and Tolerability with purified vs nonpurified extracts. Ann Allergy Asthma Immunol. 2009;103:57-61.

193 – Bilò MB, Cinti B, Brianzoni MF, Braschi MC, Bonifazi M, Antonicelli L.Honeybee venom immunotherapy: a comparative study using purified and nonpurified aqueous extracts in patients with normal Basal serum tryptase concentrations. J Allergy (Cairo). 2012;2012:869243.

194 – Muller U, Hari Y, Berchtold E. Premedication with antihistamines may enhance efficacy of specific allergen immunotherapy. J Allergy Clin Immunol 2001;107:81-6.

195 – Muller UR, Jutel M, Reimers A, Zumkehr J, Huber C, Kriegel C, Steiner U, Haeberli G, Akdis M, Helbling A, Schnyder B, Blaser K, Akdis C. Clinical and immunologic effects of H1 antihistamine preventive medication during honeybee venom immunotherapy. J Allergy Clin Immunol 2008;122:1001-7 e4.

196 – Stoevesandt J, Hofmann B, Hain J, Kerstan A, Trautmann A. Single venom-based immunotherapy effectively protects patients with double positive tests to honey bee and Vespula venom. Allergy Asthma Clin Immunol 2013;9:33.

197 – Gastaminza G, Algorta J, Audicana M, Etxenagusia M, Fernandez E, Munoz D. Systemic reactions to immunotherapy: influence of composition and manufacturer. Clin Exp Allergy 2003;33:470-4.

198 – Boni E, Incorvaia C, Mauro M. Dose-dependence of protection from systemic reactions to venom immunotherapy by omalizumab. Clin Mol Allergy 2016;14:14.

199 – Ricciardi L. Omalizumab: A useful tool for inducing tolerance to bee venom immunotherapy. Int J Immunopathol Pharmacol. 2016;29:726-728.

200 – Metzger WJ, Turner E. The safety of immunotherapy during pregnancy. J Allergy Clin Iimmunol 1978;61 268

201 – Schwartz HJ, Golden DBK, 2.Venom immunotherapy in the Hymenoptera-allergic pregnant patient.J Allergy Clin Immunol 1990;85:709.

202 – Hill JA, Choi BC. Maternal immunological aspects of pregnancy success and failure. J Reprod Fertil Suppl 2000;47:91-7.

203 – Markert UR, Arck PC, Peiker G, Mock BA. Might wasp venom desensitization induced Th2 to Th1 shift cause pregnancy failure? Am J Reprod Immunol. 2002;47:193-5.

204 – Sills ES, Conway SC, Kaplan CR, Perloe M, Tucker MJ. First successful case of in vitro fertilization-embryo transfer with venom immunotherapy for hymenoptera sting allergy. Clin Mol Allergy 2004:2:11.

205 – Pitsios C, Demoly P, Bilò MB, Gerth van Wijk R, Pfaar O, Sturm GJ, Rodriguez del Rio P, Tsoumani M, Gawlik R, Paraskevopoulos G, Ruëff F, Valovirta E, Papadopoulos NG, Calderón MA. Clinical contraindications to allergen immunotherapy: an EAACI position paper. Allergy. 2015;70:897-909.

206 – Kiel MA, Roder E, Gerth van Wijk R, Al MJ, Hop WC, Rutten-van Molken MP. Real-life compliance and persistence among users of subcutaneous and sublingual allergen immunotherapy. J Allergy Clin Immunol 2013;132:353-60.e2.

207 – Bilò MB, Kamberi E, Tontini C, Marinangeli L, Cognigni M, Brianzoni MF, Garritani MS, Antonicelli L. High adherence to hymenoptera venom subcutaneous immunotherapy over a 5-year follow-up: A real-life experience. J Allergy Clin Immunol Pract 2016;4:327-9.

208 – Ross RN, Nelson HS, Finegold I. Effectiveness of specific immunotherapy in the treatment of Hymenoptera venom hypersensitivity: A meta-analysis. Clin Ther 2000;22:351-358

209 – Muller U, Mosbech H. Position paper: Immunotherapy with hymenoptera venoms. (EAACI) The European Academy of Allergology and Clinical Immunology. Allergy 1993;48(S14):37-46.

210 – Dhami S, Nurmatov U, Varga EM, Sturm G, Muraro A, Akdis CA, Antolín-Amérigo D, Bilò MB, Bokanovic D, Calderon MA, Cichocka-Jarosz E, Elberink JN, Gawlik R, Jakob T, Kosnik M, Lange J, Mingomataj E, Mitsias DI, Mosbech H, Pfaar O, Pitsios C, Pravettoni V, Roberts G, Ruëff F, Sin BA, Sheikh A. Allergen immunotherapy for insect venom allergy: protocol for a systematic review. Clin Transl Allergy 2016;6:6.

211 – Lange J, Cichocka-Jarosz E, Marczak H, Krauze A, Tarczoń I, Świebocka E, Lis G, Brzyski P, Nowak-Węgrzyn A. Natural history of Hymenoptera venom allergy in children not treated with immunotherapy. Ann Allergy Asthma Immunol. 2016;116:225-9.

212 – Graft DF, Schuberth KC, Kagey-Sobotka A, Kwiterovich KA, Niv Y, Lichtenstein LM, Valentine MD. Assessment of prolonged venom immunotherapy in children. J Allergy Clin Immunol 1987;80:162-9

213 – Steiss JO, Jodicke B, Lindemann H. Modified ultrarush insect VIT protocol for children. Ann Asthma Proc 2006;27:148-50

214 – Confino-Cohen R, Rosman Y, Goldberg A. Rush Venom Immunotherapy in Children. J Allergy Clin Immunol Pract. 2017;5:799-803.

215 – Nittner-Marszalska M, Cichocka-Jarosz E, Małaczyńska T, Kraluk B, Rosiek-Biegus M, Kosińska M, Pawłowicz R, Lis G. Safety of Ultrarush Venom Immunotherapy: Comparison Between Children and Adults. J Investig Allergol Clin Immunol 2016;26:40-7.

216 – Birnbaum J, Ramadour M, Magna A, Vervloet D. Hymenoptera ultra-rush venom immunotherapy (210 min): a safety study and risk factors. Clin Exp Allergy 2003;33:58-64.

217 – Golden DB, Kagey-Sobotka A, Lichtenstein LM. Survey of patients after discontinuing venom immunotherapy. J Allergy Clin Immunol 2000;105:385-90.

218 – Fiedler C, Miehe U, Treudler R, Kiess W, Prenzel F. Long-Term Follow-Up of Children after Venom Immunotherapy: Low Adherence to Anaphylaxis Guidelines. Int Arch Allergy Immunol. 2017;172:167-172.

219 – Marone G, Patella V, de Crescenzo G, Genovese A, Adt M. Human heart mast cells in anaphylaxis and cardiovascular disease. Int Arch Allergy Immunol. 1995;107:72-5.

220 – Marone G, Genovese A, Varricchi G, Granata F. Human heart as shock organ in anaphylaxis. Allergo J Int 2014;23:60-6.

221 - Patterson LJ, Milne B. Latex anaphylaxis causing heart bloc: role of ranitidine. Can J Anesth 1999;46:776-78.

222 – Kogias JS, Sideris SK, Anifadia SK: Kounis syndrome associated with hypersensitivity to hymenoptera stings. Int J Cardiol 2007;114:252–255.

223 – Bach MK. Mediators of anaphylaxis and inflammation. Annu Rev 1982,36:371–413.

224 – Quercia O, Emiliani F, Foschi FG, Stefanini GF. Ventricular fibrillation after a hymenoptera sting. Int J Cardiol. 2008;127:e5-7.

225 – Wohrl S, Kinaciyan T, Jalili A, Stingl G, Moritz KB. Malignancy and specific allergen immunotherapy: the results of a case series. Int Arch Allergy Immunol 2011;156:313–319.

226 – Pfaar O, Bachert C, Bufe A, Buhl R, Ebner C, Eng P, Friedrichs F, Fuchs T, Hamelmann E, Hartwig-Bade D, Hering T, Huttegger I, Jung K, Klimek L, Kopp MV, Merk H, Rabe U, Saloga J, Schmid-Grendelmeier P, Schuster A, Schwerk N, Sitter H, Umpfenbach U, Wedi B, Wöhrl S, Worm M, Kleine-Tebbe J, Kaul S, Schwalfenberg A. Guideline on allergen-specific immunotherapy in IgE-mediated allergic diseases: S2k Guideline of the German Society for Allergology and Clinical Immunology (DGAKI), the Society for Pediatric Allergy and Environmental Medicine (GPA), the Medical Association of German Allergologists (AeDA), the Austrian Society for Allergy and Immunology (OGAI), the Swiss Society for Allergy and Immunology (SGAI), the German Society of Dermatology (DDG), the German Society of Oto- Rhino-Laryngology, Head and Neck Surgery (DGHNO-KHC), the German Society of Pediatrics and Adolescent Medicine (DGKJ), the Society for Pediatric Pneumology (GPP), the German Respiratory Society (DGP), the German Association of ENT Surgeons (BV-HNO), the Professional Federation of Paediatricians and Youth Doctors (BVKJ), the Federal Association of Pulmonologists (BDP) and the German Dermatologists Association (BVDD). Allergo J Int 2014;23:282-319.

227 – Bonadonna P, Lombardo C, Zanotti R. Mastocytosis and Allergic Diseases. J Investig Allergol Clin Immunol 2014;24:288-297.

228 – Alvarez-Twose I, Zanotti R, González-de-Olano D, Bonadonna P, Vega A, Matito A, Sánchez-Muñoz L, Morgado JM, Perbellini O, García-Montero A, De Matteis G, Teodósio C, Rossini M, Jara-Acevedo M, Schena D, Mayado A, Zamò A, Mollejo M, Sánchez-López P, Cabañes N, Orfao A, Escribano L; Spanish Network on Mastocytosis (REMA); Italian Network on Mastocytosis (RIMA). Nonaggressive systemic mastocytosis (SM) without skin lesions associated with insect-induced anaphylaxis shows unique features versus other indolent SM. J Allergy Clin Immunol. 2014;133:520-8.

229 – Van Anrooij B, van der Veer E, de Monchy JG, van der Heide S, Kluin-Nelemans JC, van Voorst Vader PC, van Doormaal JJ, Oude Elberink JN. Higher mast cell load decreases the risk of Hymenoptera venom-induced anaphylaxis in patients with mastocytosis. J Allergy Clin Immunol. 2013;132:125-30.

230 – Bonadonna P, Gonzalez-de-Olano D, Zanotti R, Riccio A, De Ferrari L, Lombardo C, Rogkakou A, Escribano L, Alvarez-Twose I, Matito A, Vega A, Passalacqua G. Venom immunotherapy in patients with clonal mast cell disorders: efficacy, safety, and practical considerations. J Allergy Clin Immunol Pract 2013;1:474-8.

231 – Bonadonna P, Zanotti R, Caruso B, Castellani L, Perbellini O, Colarossi S, Chilosi M, Dama A, Schiappoli M, Pizzolo G, Senna G, Passalacqua G. Allergen specific immunotherapy is safe and

effective in patients with systemic mastocytosis and hymenoptera allergy. J Allergy Clin Immunol 2008;121:256-7.

232 – Siracusa A, Folletti I, Gerth van Wijk R, Jeebhay F, Moscato G, Quirce S, Raulf M, Ruëff, Walusiak-Skorupa J, Whitaker P, Tarlo SM. Occupational anapylaxis – an EAACI task force consensus statement. Allergy 2015;70:141-152.

233 – Hayashi Y, Hirata H, Watanabe M, Yoshida N, Yokoyama T, Murayama Y, Sugiyama K, Arima M, Fukushima Y, Fukuda T, Ishii Y. Epidemiologic investigation of hornet and paper wasp sting in forest workers and electrical facility field workers in Japan. Allergol Int 2014; 63:21-6.

234 – Bonadonna P, Schiappoli M, Dama A, Olivieri M, Perbellini L, Senna G, Passalacqua G. Is hymenoptera venom allergy an occupational disease? Occup Environ Med 2008; 65:217-218.

235 – Toletone A, Voltolini S, Passalacqua G, Dini G, Bignardi D, Minale P, Massa E, Signori A, Troise C, Durando P. Hymenoptera venom allergy in outdoor workers: occupational exposure, clinical features and effects of allergen immunotherapy. Hum Vaccin Immunother 2017;13:477-483.

236 – Ruëff F, Chatelain R, Przybilla B. Management of occupational Hymenoptera allergy. Curr Opin Allergy Clin Immunol 2011;11:69-74.

237 – Paolocci G, Folletti I, Torén K, Muzi G, Murgia N. Hymenoptera venom allergy: work disability and occupational impact of venom immunotherapy. BMJ Open 2014;4:e005593.

238 – Oude Elberink JN. Significance and rationale of studies of health-related quality of life in anaphylactic disorders. Curr Opin Allergy Clin Immunol. 2006;6:298-302.

239 – Dubois AEJ. Venom immunotherapy improves health-related quality of life in patients allergic to yellow jacket venom. J Allergy Clin Immunol 2002;110:174–182.

240 – Brzyski P, Cichocka-Jarosz E, Lis G, Tobiasz-Adamczyk B. Development of Parents' of Children with Hymenoptera Venom Allergy Quality of Life Scale (PoCHVAQoLS). Postepy Dermatol Alergol. 2015;32:143-53.

241 – Müeller H. Diagnosis and treatment of insect sensitivity. J Asthma Res 1966;3:331-333.

242 – Ring J, Messmer K. Incidence and severity of anaphylactoid reaction to colloid volume substitutes. Lancet 1977:466-469.

243 – Golden DB, Kwiterovich KA, Kagey-Sobotka A, Lichtenstein LM. Discontinuing venom immunotherapy: extended observations. J Allergy Clin Immunol 1998;101:298-305.

244 – Reisman RE. Duration of venom immunotherapy: relationship to the severity of symptoms of initial insect sting anaphylaxis. J Allergy Clin Immunol 1993;92:831-6.

245 – Cichocka-Jarosz E, Sanak M, Szczeklik A, Brzyski P, Gielicz A, Pietrzyk JJ. Serum tryptase level is a better predictor of systemic side effects than prostaglandin D2 metabolites during venom immunotherapy in children. J Investig Allergol Clin Immunol 2011;21:260-9.

246 – González de Olano D, Alvarez-Twose I, Esteban-López MI, Sánchez-Muñoz L, de Durana MD, Vega A, García-Montero A, González-Mancebo E, Belver T, Herrero-Gil MD, Fernández-Rivas M, Orfao A, de la Hoz B, Castells MC, Escribano L. Safety and effectiveness of immunotherapy in patients with indolent systemic mastocytosis presenting with Hymenoptera venom anaphylaxis. J Allergy Clin Immunol 2008;121:519-26.

247 – Müller UR Insect Sting Allergy. Clinical picture, diagnosis and treatment. Stuttgard/New York: Gustav Fischer Verlag 1990.

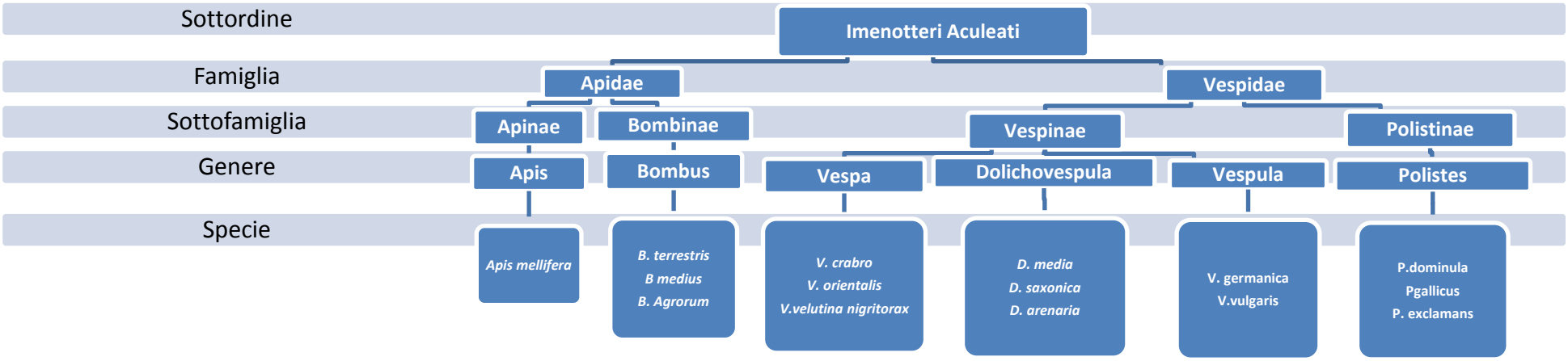

Figura 1. Tassonomia degli imenotteri presenti in Europa

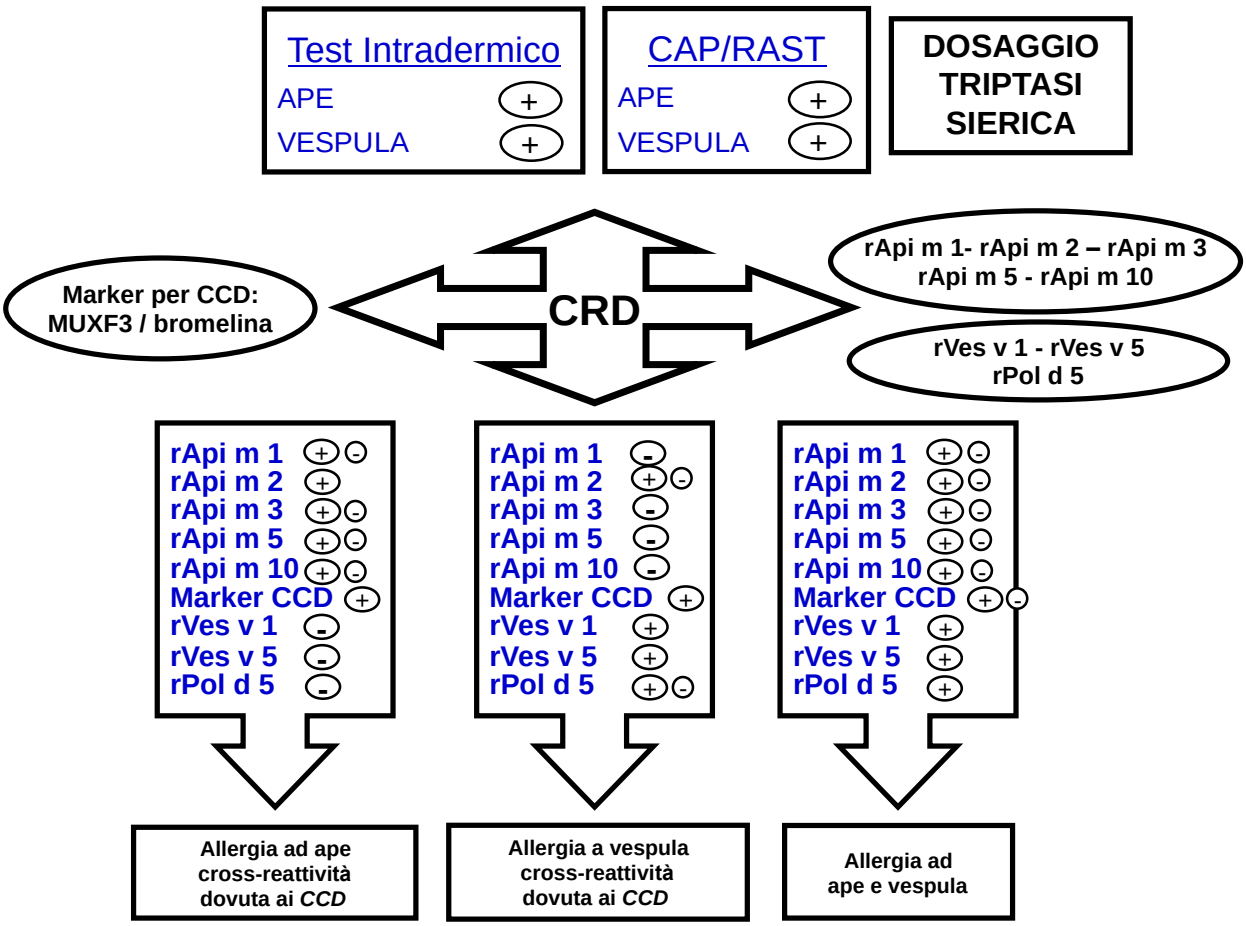

Figura 2. Algoritmo diagnostico nella allergia verso Apidi e vespidi

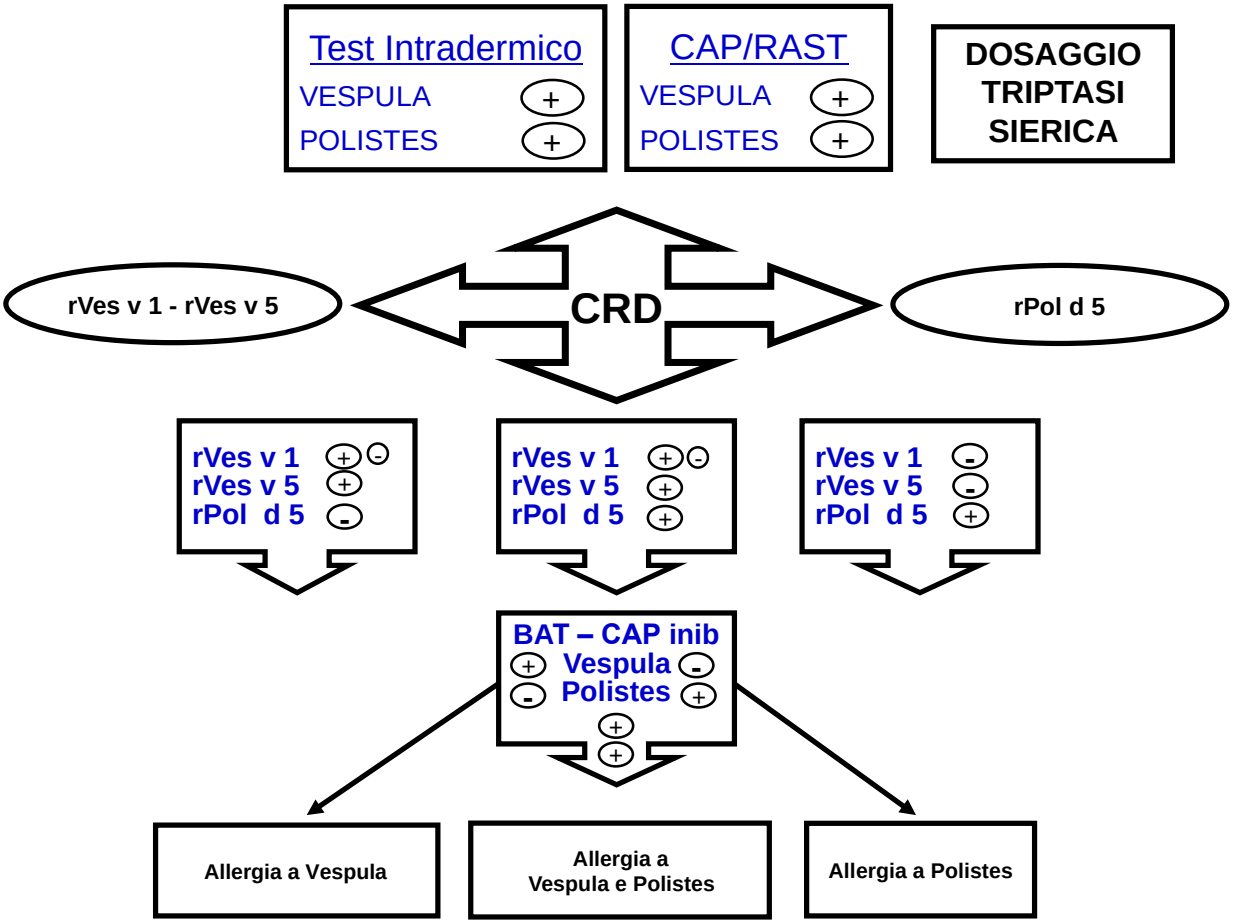

Figura 3. Algoritmo diagnostico nella allergia verso Vespula spp. e Polistes dominulus

Tabella 1. Caratteristiche dei principali imenotteri aculeati presenti in Italia				
Insetto	**Morfologia**	**Nido**	**Comportamento**	**Veleno/ puntura**
Apis Mellifera	Corpo tozzo ricoperto da peluria 1-1,5 cm Pungiglione seghettato	Alveari Colonie selvatiche	Erbivori Difesa alveare	50-140 μg
Bombus	Corpo massiccio, peloso, nero con strie, macchia bianca o rossiccia al termine dell'addome 2-3 cm Pungiglione liscio	Sottoterra in tane abbandonate con cellette di cera	Non aggressivi Utilizzati per impollinazione delle piante in serra (non necessitano di vedere il sole per orientarsi)	10-31 μg
Vespula	Addome tronco (a scudo crociato) Colore giallo con striature nere 1,5- 2 cm Pungiglione liscio	Nidi composti da diversi favi con involucro, generalmente sotterranei o in luoghi riparati dal sole	Aggressive Carnivore: altri insetti Attratte dal cibo carne, pesce e sostanze zuccherine	1.7-3.1 μg
Vespa crabro	Corpo massiccio giallo, nero e ruggine 2,5-3,5 cm Pungiglione liscio	Nidi composti da diversi favi con involucro sferoidale con foro di accesso inferiore, generalmente in alberi cavi ma anche sotterranei o in spazi chiusi di edifici, grandi dimensioni	Aggressività moderata Volo notturno	Peso secco veleno sacca velenifera 260 μg
Vespa Velutina Nigritorax	Più piccola di vespa crabro, torace nero vellutato, addome nero con una fine banda gialla e quarto segmento giallo arancio fino a 2,5- 3 cm	Grandi colonie su alberi alti	Predatrice di diversi tipi di insetti, in particolare api	
Polistes	Corpo affusolato con addome ogivale, nero a strisce gialle, zampe lunghe e sottili 1-1,7 cm	Nido costituito da un solo favo privo di involucro, con peduncolo, piccole dimensioni, in spazi chiusi caldi es tubature, tegole (P. Dominula) o su arbusti (P. gallicus e P. nimphus)	Aggressività moderata	4.2-17 μg

Tabella 2. Fattori di rischio per comparsa di una reazione sistemica da puntura di imenottero

- Breve intervallo tra le punture: il rischio aumenta del 58% in caso di puntura nei due mesi precedenti, anche se tollerata
- Numero delle punture: le reazioni sistemiche sono più frequenti in chi è più esposto a punture, ad esempio gli apicoltori e i loro familiari, o nei lavoratori all'aperto. Varie punture contemporanee possono sensibilizzare il soggetto ed essere seguite da una reazione sistemica anche per una singola puntura
- Tipo di veleno: il veleno di ape induce una sensibilizzazione più persistente nel tempo ed è un fattore di rischio per lo sviluppo di reazioni sistemiche rispetto ai vespidi.
- Atopia: fattore di rischio per gli apicoltori e i loro familiari

Tabella 3. Fattori di rischio per gravità delle reazioni sistemiche da puntura di imenottero

- Gravità delle reazioni precedenti: 2-7% per reazioni locali estese; 20% per reazioni sistemiche lievi; 40-60% per reazioni sistemiche gravi.
- Età: nei bambini il 60% delle reazioni sistemiche è lieve, negli adulti circa il 70% presenta sintomi respiratori o cardiocircolatori. Gli anziani hanno un rischio maggiore di reazioni fatali.
- Patologie preesistenti cardiovascolari e respiratorie.
- Terapia con betabloccanti e ACE-inibitori.
- Tipologia dell'insetto: nell'area Mediterranea il rischio di reazioni potenzialmente fatali è circa tre volte superiore per il calabrone rispetto agli altri vespidi e all'ape.
- Sede della puntura: secondo alcuni studi le punture al capo e collo sono associate ad un maggior rischio di reazioni fatali
- Livelli elevati di triptasi sierica, malattie dei mastociti
- Bassi livelli basali dell'enzima PAF-acetil-idrolasi (PAF-AH), che si sono dimostrati significativamente correlati alla gravità della razione anafilattica da puntura di imenotteri, ad indicare un substrato genetico predisponente il paziente a sviluppare reazioni anafilattiche gravi con ipotensione. Purtroppo l'esame non è ancora praticabile nella normale routine ambulatoriale.

Tabella 4. Allergeni dei veleni di Apidi registrati alla IUIS

Imenottero	Allergene	Nome Biochimico	MW (kDa) SDS-PAGE
Apis mellifera	Api m 1	Fosfolipasi A2	16
	Api m 2	Ialuronidasi	39
	Api m 3	Fosfatasi acida	43
	Api m 4	Mellitina	3
	Api m 5	Dipeptil-peptidasi IV	100
	Api m 6	Preattivatore inib. proteasi	8
	Api m 7	CUB serin proteasi	39
	Api m 8	Carbossilesterasi	70
	Api m 9	Serin-carbossipeptidasi	60
	Api m 10	Icarapina variante 2	50-55
	Api m 11	Major royal jelly protein	50
	Api m 12	Vitellogenina	200
Bombus terrestris	Bom t 1	Fosfolipasi A2	16
	Bom t 4	Proteasi	27

Tabella 5. Allergeni dei veleni di Vespidi registrati alla IUIS

Imenottero	Allergene	Nome Biochimico	MW (kDa) SDS-PAGE
Polistes annularis	Pol a 1	Fosfolipasi A1	**34**
	Pol a 2	Ialuronidasi	**38**
	Pol a 5	Antigene 5	**23**
Polistes dominulus	Pol d 1	Fosfolipasi A1	**34**
	Pol d 3	Dipeptil-peptidasi IV	**100**
	Pol d 4	Serin proteasi	**33**
	Pol d 5	Antigene 5	**23**
Vespula spp.	Ves v 1	Fosfolipasi A1	**34**
	Ves v 2	Ialuronidasi	**38**
	Ves v 3	Dipeptil-peptidasi IV	**100**
	Ves v 5	Antigene 5	**23**
	Ves v 6	vitellogenina	**200**
Vespa crabro	Vesp c 1	Fosfolipasi A1	**34**
	Vesp c 5	Antigene 5	**23**

Tabella 6. Classificazione delle reazioni allergiche sistemiche secondo H. Mueller (241)

Grado I	Orticaria generalizzata, prurito, malessere, ansia
Grado II	Uno dei precedenti più due o più dei seguenti: angioedema, sensazione di costrizione toracica, nausea, vomito, diarrea, dolore addominale, vertigini
Grado III	Uno dei precedenti più due o più dei seguenti: dispnea, broncospasmo, stridore laringeo, disartria, raucedine, astenia, confusione, sensazione di morte imminente
Grado IV	Uno dei precedenti più due o più dei seguenti: calo pressorio, collasso, perdita di coscienza, incontinenza, cianosi.

Tabella 7. Classificazione delle reazioni allergiche sistemiche secondo J. Ring (242)

Grado I	Sintomi cutanei generalizzati (eritema, orticaria, angioedema)
Grado II	Sintomi lievi-moderati polmonari, cardiovascolari e/o gastrointestinali
Grado III	Shock anafilattico, perdita di coscienza
Grado IV	Arresto cardiaco, apnea

Tabella 8. Classificazione delle reazioni allergiche sistemiche da puntura di imenotteri secondo Brown (29)

Grado lieve	Prurito, orticaria, eritema, angioedema lieve, rinite, congiuntivite
Grado moderato	Asma lieve, angioedema moderato, dolore addominale, vomito, diarrea, sintomi da ipotensione di grado lieve e transitori
Grado grave	Dispnea (asma/edema laringeo), ipotensione, collasso o perdita di coscienza. Raramente incontinenza sfinterica, convulsioni

Tabella 9. Effetti indesiderati indotti dall'adrenalina per stimolazione dei recettori alfa e beta

Apparato cardiovascolare	Tachicardia, aritmia, palpitazioni, angina pectoris, cardiomiopatia da stress Ipertensione, vasocostrizione, ischemia periferica
Apparato respiratorio	Broncospasmo
Apparato gastroenterico	Nausea, vomito
Apparato nervoso	Mal di testa, capogiro, tremori, sincope
Alterazioni metaboliche	Iperglicemia, ipopotassiemia, acidosi metabolica
Disturbi psichiatrici	Ansia, allucinazioni

Tabella 10. Modalità di somministrazione endovenosa di adrenalina

Bolo EV	1 fiala portata a 10 ml (100 μg/mL) → 0,5 mL (=50 μg) in bolo - oppure in pompa siringa 1 fiala portata a 50 ml (20 μg/mL) → 180 mL/ora per 1 minuto
Infusione EV in pompa siringa	1 fl da 1 mg, portata a 50 mL con fisiologica velocità = 20 μg /mL Velocità di infusione in pompa siringa
5 μg/min	15 mL/ora
10 μg/min	30 mL/ora
15 μg/min	45 mL/ora

Tabella 11. Dopamina (Revivan): velocità oraria in base al peso corporeo e al dosaggio desiderato.

Kg pz	5 µg/kg/min		10 µg/kg/min		15 µg/kg/min	
	µg/min	mL/ora	µg/min	mL/ora	µg/min	mL/ora
40	200	1.50	400	3.00	600	4.50
50	250	1.87	500	3.75	750	5.62
60	300	2.25	600	4.50	900	6.75
70	350	2.62	700	5.25	1050	7.87
80	400	3.00	800	6.00	1200	9.00
90	450	3.37	900	6.67	1350	10.12

** fl 200 mg: 2 fl in soluzione glucosata 5% in pompa siringa da 50 ml (= 8000 µg /mL)*

Tabella 12. Dosi di Glucagone da somministrare in corso di anafilassi

Glucagone dosaggio	**1 fl da 1 mg, portata a 50 mL con fisiologica = 0,02 mg/mL velocità infusione pompa siringa**
1 mg/ora	50 mL/ora
2 mg/ora	100 mL/ora
3 mg/ora	150 mL/ora
4 mg/ora	200 mL/ora
5 mg/ora	250 mL/ora

Tabella 13. Riassunto delle caratteristiche dagli auto- iniettori di adrenalina disponibili in Italia

NOME	DITTA	PRINCIPO ATTIVO	DOSAGGI	FORMATO	SOMMINISTRAZIONE	LUNGHEZZA AGO
Chenpen	Lincoln Medical Ltd	Adrenalina	150 µg 300 µg	syringe-based	intramuscolare	13 mm (150 µg) - 15 mm (300 µg) §§
Fastjekt	Meda Pharma Spa	Adrenalina	165 µg 330 µg	cartridge-based	intramuscolare	13 mm (150 µg) - 16 mm (300 µg) §§
Jext	Alk-Abellò	Adrenalina tartrato + Na metabisolfito	150 µg 300 µg	cartridge-based	intramuscolare	15.36 mm (SD 0,22) (70)

§§ Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto.

Tabella 14. Sintomi e segni indicativi di una reazione anafilattica per utilizzare correttamente l'auto-iniettore di adrenalina (devono essere interessati almeno due dei seguenti apparati, tranne che nel caso di edema della glottide o episodio ipotensivo dopo puntura di imenottero).

CUTE e MUCOSE	Sensazione di calore, prurito (può verificarsi in aree particolari quali I condotti uditivi esterni, palmo delle mani, pianta dei piedi, inguine), orripilazione (erezione pilifera). Eritema, orticaria, angioedema, esantema morbilliforme **Cavo orale:** Prurito o bruciore di labbra, lingua e/o palato; sapore metallico. Edema di labbra, lingua, ugola **Occhi**: Prurito periorbitario, eritema e edema, lacrimazione e iperemia congiuntivale
APPARATO RESPIRATORIO	**Naso:** prurito, congestione, rinorrea e starnutazione. **Laringe:** prurito o bruciore della gola, disfonia, raucedine. **Basse vie aeree:** "fiato corto" (dispnea), bruciore toracico, tosse profonda e insistente, stridore, sibili e cianosi delle labbra.
APPARATO GASTROENTERICO	Nausea, dolori addominali (colica, crampi), vomito (con abbondante muco fibroso), diarrea, disfagia (scarsa salivazione)
APPARATO CARDIOVASCOLARE:	Stanchezza intensa, sensazione di svenimento o vertigini, visione tubulare, difficoltà nell'ascolto, sincope, dolore toracico, palpitazione, tachicardia o bradicardia o altre aritmie, arresto cardiaco, ischemia cardiaca transitoria /sindrome di Kounis)
SISTEMA NERVOSO	Ansia, apprensione, confusione mentale, senso di morte imminente, cefalea**, convulsioni**. I bambini possono diventare irascibili, smettere di giocare o avere altri repentini cambi comportamentali, incontinenza fecale o urinaria**
MISCELLANEA	Crampi uterini e metrorragia nelle femmine.

**Si definisce ipotensione un calo pressorio < 70mmHg da 1 mese a 1anno, < [70+(2xetà in anni)] da 1-10 anni, < 90mmHg da 11anni in poi; negli anziani un calo >30% dei valori pressori abituali.*
*** molto raro*

Tabella 15. Indicazioni alla effettuazione di test diagnostici

Indicata in:

- Pazienti con anamnesi di reazione sistemica

Non indicata in:

- Soggetti con anamnesi familiare positiva per reazione allergica da puntura di imenotteri

- Soggetti che hanno ingiustificato timore di sviluppare una reazione sistemica da puntura di imenotteri a seguito di notizie sui media di anafilassi fatali

- Come screening nella popolazione generale

Facoltativa in:

- Pazienti con anamnesi di reazioni locali estese

Tabella 16. Modalità di effettuazione dei test cutanei con veleni di imenotteri

Veleni da utilizzare	*Apis mellifera*, Vespula spp, *Polistes dominulus*, *Vespa crabro*, *Bombus terrestris*
Prick test (concentrazioni)	10 µg/mL – 100 µg/mL
Test intradermici (concentrazioni)	0,001 µg/mL – 0,01 µg/mL – 0,1 µg/mL – 1 µg/mL

Tabella 17. REMA SCORE (113)

CARATTERISTICHE DEI PAZIENTI	SCORE
Sesso	
Maschile	**+ 1**
Femminile	**- 1**
Sintomatologia	
Assenza di orticaria, prurito e/o angioedema	**+ 1**
Orticaria, prurito e/o angioedema	**- 2**
Pre-sincope e/o sincope	**+ 3**
Triptasi basale	
< 15 ng/mL	**- 1**
> 25 ng/mL	**+ 2**

Tabella 18. Diagnostica allergologica nella allergia al veleno di imenotteri: considerazioni pratiche

- ✓ I test cutanei rappresentano il gold standard della diagnostica, da eseguire almeno 2 settimane dopo la puntura; se negativi, vanno ripetuti dopo 1-2 mesi.
- ✓ I prick test, anche se negativi, vanno integrati con i test intradermici.
- ✓ E' preferibile l'effettuazione simultanea della stessa concentrazione di più veleni e, solo dopo la lettura di questa, passare alla successiva concentrazione.
- ✓ I test cutanei con veleni sono in genere sicuri, anche in pazienti affetti da mastocitosi, purchè eseguiti da personale esperto e in ambiente idoneo.
- ✓ Per la ricerca su siero di IgE specifiche verso gli estratti di veleni utilizzare metodiche di comprovata validità.
- ✓ Non vi è correlazione tra la gravità della reazione e il risultato del test diagnostici sia *in vivo* che *in vitro.*
- ✓ L'utilizzo della diagnosi basata sul componente molecolare (CRD) è indicato in caso di polisensibilizzazione oppure di test allergologici negativi in presenza di anamnesi certa di pregressa reazione sistemica.
- ✓ Al momento attuale la CRD consente di eseguire la diagnosi di allergia al veleno di Apis mellifera e Vespula sp.; è di minore aiuto in caso di doppia positività Vespula-Polistes.
- ✓ La metodica della CAP-inibizione è appropriata in caso di doppia positività Vespula-Polistes, quando la CRD non è dirimente.
- ✓ il Test di Attivazione dei Basofili (BAT) deve essere eseguito in laboratori con elevata competenza, a scopo diagnostico, in specifiche situazioni.
- ✓ In presenza di una reazione sistemica, dovrebbe essere sempre effettuato il dosaggio sierico della triptasi basale.

Table 19. Indicazioni alla prescrizione di immunoterapia specifica con veleni

Tipo di reazione	Test diagnostici Test cutanei e/o IgE sieriche	Indicazione alla VIT
Adulti / Bambini		
Reazione sistemica che coinvolga altri apparati oltre a quello cutaneo	Positivi	SI
	Negativi	NO
Orticaria **SOLO** se in presenza di fattori di rischio e/o compromissione della qualità della vita	Positivi	SI
	Negativi	NO
Reazione sistemica in pazienti affetti da malattie dei mastociti	Positivi	SI
	Negativi	NO
Reazioni locali estese	Positivi / negativi	NO
Reazioni inusuali	Positivi / negativi	NO

Tabella 20. **Estratti per immunoterapia specifica sottocutanea per imenotteri disponibili in Italia, suddivisi per ditta produttrice, specie di imenottero, tipologia di estratto**.

	ALK-ABELLO'		**ALLERGY THERAPEUTICS**		**ANALLERGO**		**STALLERGENES**		**BIAL-ARISTEGUI**	
INSETTO	*ESTRATTO ACQUOSO*	*ESTRATTO DEPOT*	*ESTRATTO ACQUOSO*	*ESTRATTO DEPOT*	*ESTRATTO ACQUOSO*	*ESTRATTO DEPOT*	*ESTRATTO ACQUOSO*	*ESTRATTO DEPOT*	*ESTRATTO ACQUOSO*	*ESTRATTO DEPOT*
Vespula spp.	Aquagen SQ Pharmalgen (liofilizzati)	Alutard SQ (idrossido di alluminio)	Venom ATL (flaconi liofilizzati da 550 mcg o 120 mcg)	--	Immunoterapia sottocutanea acquosa	Immunoterapia sottocutanea L-tirosina	Veleno liofilizzato (flaconi da 550 mcg o 120 mcg)	--	Veleno liofilizzato (flacone da 500 mcg)	--
Polistes dominulus	Pharmalgen (liofilizzati)	--	--	--	Immunoterapia sottocutanea acquosa	Immunoterapia sottocutanea L-tirosina	--	--	--	--
Polistes species (specie americane)	--	--	--	--	--	--	Veleno liofilizzato (flaconi 550 mcg o 120 mcg)	--	Veleno liofilizzato (flacone da 500 mcg)	--
Vespa crabro	--	--	--	--	Immunoterapia sottocutanea acquosa	Immunoterapia sottocutanea L-tirosina	--	--	--	--
Apis mellifera	Aquagen SQ Pharmalgen (liofilizzati)	Alutard SQ (idrossido di alluminio)	Venom ATL (flaconi liofilizzati da 550 mcg o 120 mcg)	--	Immunoterapia sottocutanea acquosa	Immunoterapia sottocutanea L-tirosina	Veleno liofilizzato (flaconi 550 mcg o 120 mcg)	--	Veleno liofilizzato (flacone da 500 mcg)	--
Bombus terrestris	--	--	--	--	Immunoterapia sottocutanea acquosa	Immunoterapia sottocutanea L-tirosina	--	--	--	--

Tabella 21. Fattori di rischio per ridotta efficacia della VIT

Fattore di rischio	Note
Età	Gli adulti sono più a rischio dei bambini, in quanto soggetti di età inferiore a 16 anni hanno generalmente una prognosi più favorevole. La VIT nei soggetti al di sotto dei 16 anni non è consigliata per reazioni sistemiche cutaneo/mucose, eccetto che nel caso di elevato rischio espositivo o peggioramento della qualità della vita (44,137,142,212)
Veleno di ape	Il tasso di protezione per il veleno di ape è inferiore rispetto a quello per veleno di vespidi (29,66,146,170,172,243). Il motivo di tale discrepanza non è ancora del tutto chiaro, anche se da recenti studi di allergologia molecolare è emerso come allergeni rilevanti del veleno di ape possano essere scarsamente rappresentati in alcuni estratti per immunoterapia specifica (96,97).
Gravità della reazione d'esordio	I pazienti con reazione sistemica grave da puntura di imenottero hanno minori probabilità di protezione a lungo termine (in base al numero e alla frequenza di punture ricevute dopo la sospensione dell'immunoterapia), rispetto ai pazienti con reazioni più lievi (145,169,170,217,243,244)
Reazioni sistemiche durante VIT	I pazienti con reazioni avverse da immunoterapia sono a maggior rischio di incompleta protezione rispetto ai pazienti che tollerano bene l'immunoterapia con veleno di imenotteri (152,172,243).
Elevati valori di triptasi e malattie clonali dei mastociti	In alcuni studi tali situazioni sono correlate ad una minore efficacia clinica (185,245), mentre altri studi non rileverebbero questa condizione e confermerebbero che il tasso di protezione conferito dalla VIT nei pazienti affetti da *malattie clonali dei mastociti* varia fra il 67% e l'85%, a seconda degli studi (90,137,231,246,230). In un recente studio prospettico, la protezione dopo puntura sul campo nei pazienti con disordini clonali mastocitari è risultata dell'86% (230). Nel complesso, quindi, la VIT deve essere eseguita in questi pazienti in quanto terapia efficace e sicura.
ACE-inibitori	Un unico lavoro su 1532 pazienti dimostrerebbe come tale categoria di farmaci costituirebbe un fattore di rischio per ridotta efficacia clinica, dimostrata mediante "sting challenge (84)

Tabella 22. Alcuni esempi di protocolli di VIT

GIORNO	ORA	CONVENTIONALE*	CLUSTER*	RUSH*	ULTRARUSH*
1	0	0,01	0,001	0,01	0,1
	0,5	0,1	0,01	0,1	1
	1		0,1	1	10
	1,5				20
	2,5			2	30
					40
2	0			4	
	1			8	
				10	
				20	
3	0			40	
	1			60	
	2			80	
4	0			100	
8	0	1	1	100	
	1	2	5		
			10		
15	0	4	20	100	50
	1	8	30		50
22	0	10	50		100
	1	20	50		
29		40	100	100	
36		60	100		
43		80		100	100
50		100			
57		100			
64			100		
71		100		100	100
85		100			
92			100		
99				100	100
106			100		

* Dose di veleno in µg.

Tabella 23. Il rischio di relapse dopo interruzione della VIT è elevato nelle seguenti condizioni:

Fattore di rischio	Note
Età adulta rispetto a quella pediatrica	(66)
Reazione sistemica pre-VIT di particolare gravità	Dai dati di 4 studi prospettici di 386 pazienti con reazioni gravi alla ripuntura, il 4,1% aveva riportato una reazione pretrattamento lieve, il 14,5% grave (168).
Allergia al veleno di ape	Il rischio di reazioni sistemiche dopo sospensione della VIT per ape è risultato del 16% rispetto all'8% dei pazienti trattati con veleno di vespa (170). Le ragioni, non del tutto note, sono in parte riferibili alla quantità di veleno erogato con la puntura e alla quantità di veleno somministrato con la VIT. E' stata anche ipotizzata la possibilità che negli estratti per VIT siano assenti, o poco rappresentati, alcuni importanti allergeni dell'ape (98).
Reazione sistemica causata dalla VIT	Pazienti che hanno sviluppato reazioni sistemiche alla VIT hanno un rischio di risensibilizzazione del 38% rispetto a coloro che hanno tollerato il trattamento (7%) (247).
Mancata protezione durante la VIT	(173)
Malattie clonali dei mastociti ed elevati livelli basali di triptasi	Si rimanda al capitolo mastocitosi.
Punture ripetute	Secondo studi europei, pazienti punti ripetutamente dopo la sospensione della VIT hanno un rischio maggiore di reazioni sistemiche che possono essere progressivamente più gravi (170). Alcune professioni sono particolarmente a rischio quali apicoltori e giardinieri per i quali la durata è indefinita.
Persistenza di elevata sensibilità dei test diagnostici al V anno di VIT	(217)

Tabella 24. Allergia al veleno di imenotteri: 10 tra le cose da ricordare nella pratica clinica

1. In fase diagnostica, non fermarsi alla positività del prick test ma procedere con le intradermoreazioni
2. Non considerare negative le cutireazioni effettuate entro tre settimane dalla reazione anafilattica (possibile periodo refrattario); andranno ripetute a distanza di tempo
3. Non prescrivere la VIT solo sulla base del risultato della CRD
4. Non iniziare la VIT in paziente cardiopatici o asmatici con instabilità della malattia
5. Non eseguire schemi di induzione ultra-rapidi in assenza di esperienza specifica
6. Non ridurre il dosaggio della VIT al cambio flacone (flacone nuovo)
7. Non cambiare ditta produttrice al passaggio dalla fase di incremento a quella di mantenimento
8. Non iniziare una VIT in una paziente gravida o con possibile gravidanza durante la fase di build-up
9. Non praticare la VIT nei giorni successivi ad una puntura “sul campo”, anche se ben tollerata; far trascorrere almeno una settimana
10. In corso di VIT e di negativizzazione dei test cutanei, non concludere per scomparsa della sensibilizzazione senza aver eseguito il dosaggio delle IgE sieriche specifiche.

.

CON IL PATROCINIO DI