

Safety and efficacy of extended venom immunotherapy maintenance intervals in mastocytosis

Sfriso G, Martini M, Bilò MB, Crivellaro MA, Mauro M, Ridolo E, Lombardo C, Costantino MT, Cilia M, Bignardi D, Lodi Rizzini F, Martignago I, Murzilli F, Favero E, Marchi G, Reccardini F, Boni E, Gueli V, Norelli F, Tanasi I, Bernardelli A, Olivieri F, Bonadonna P. Safety and efficacy of extended venom immunotherapy maintenance intervals in mastocytosis. J Allergy Clin Immunol Pract. 2025 Sep;13(9):2526-2528.e1. doi: 10.1016/j.jaip.2025.05.052. Epub 2025 Jun 6. PMID: 40484348.

Recensione a cura di Ilaria Vitali, Specialista in Allergologia e Immunologia Clinica presso la Città della Salute e della Scienza di Torino presidio Molinette.

A settembre 2025 è stato pubblicato su *JACI: In Practice* uno studio volto a valutare se nei pazienti con allergia al veleno di imenotteri (HVA) e mastocitosi sistemica fosse possibile estendere a 12 settimane l'intervallo tra le somministrazioni dell'immunoterapia con veleno di imenotteri (VIT), senza ridurre sicurezza ed efficacia clinica.

Nei pazienti senza mastocitosi sistemica, la letteratura suggerisce che 5 anni di VIT garantiscano una protezione anche negli anni successivi e il principale indicatore per la sospensione della terapia è l'assenza di reazioni alla ripuntura.

Nei pazienti con mastocitosi sistemica, invece, la VIT ha un'indicazione lifelong, poiché dopo la sospensione potrebbero comunque verificarsi reazioni sistemiche severe (SSR) alla ripuntura.

Secondo il position paper dell'EAACI, la VIT viene somministrata con un intervallo di mantenimento di 4 settimane durante il primo anno, 6 settimane durante il secondo anno e 8 settimane durante il terzo anno. Nella popolazione generale con HVA, intervalli di mantenimento fino a 12 settimane sono considerati sicuri ed efficaci; tuttavia, al momento dello studio, non erano disponibili dati specifici nei pazienti con mastocitosi sistemica.

Lo studio in oggetto è stato strutturato come prospettico, multicentrico, a gruppi paralleli e di non inferiorità, volto a valutare la sicurezza (effetti collaterali) e l'efficacia (rischio di SSR dopo nuove punture accidentali) della VIT negli adulti con HVA e mastocitosi sistemica.

In particolare, dopo 5 anni di trattamento, è stato confrontato un regime con somministrazione ogni 12 settimane con il regime tradizionale ogni 4-5 settimane.

Dopo il raggiungimento della dose di mantenimento di 100 µg, il gruppo con intervallo di 4-5 settimane ha continuato la VIT con questa frequenza; nel secondo gruppo l'intervallo è stato progressivamente aumentato a 6 settimane nel secondo anno, 8 settimane nel terzo anno e quindi 12 settimane a partire dal quinto anno. L'assegnazione ai due gruppi era basata sulla pratica clinica dei singoli centri riguardo alla possibilità di estendere o meno gli intervalli della VIT.

I pazienti sono stati monitorati per registrare eventuali reazioni in seguito a nuove punture accidentali e sono stati istruiti a identificare l'imenottero responsabile della puntura.

Sono stati arruolati complessivamente 191 pazienti. Durante un follow-up medio di $10,2 \pm 4,2$ anni, 80 pazienti su 191 hanno avuto almeno una nuova puntura accidentale e sono stati inclusi nell'analisi.

Le caratteristiche basali dei due gruppi erano sostanzialmente bilanciate, ad eccezione dell'età e della VIT per veleno d'ape (tabella 1).

L'intervallo di 12 settimane è risultato non inferiore all'intervallo di 4-5 settimane per quanto riguarda l'efficacia.

Le SSR alla ripuntura si sono verificate in 2 pazienti (3,9%) nel gruppo con intervallo di 12 settimane e in 6 pazienti (20,7%) nel gruppo con intervallo di 4-5 settimane ($P = 0,016$) (tabella 2).

La frequenza maggiore di SSR nel gruppo a 4-5 settimane (OR 6,4; IC 95% 1,1-32,4; $P = 0,030$) è stata attribuita dagli autori alla maggiore proporzione di donne in questo gruppo; infatti, il sesso era l'unica variabile significativamente associata alle SSR: le reazioni si sono verificate nel 25% delle donne (6) e nel 3,6% degli uomini (2) ($P = 0,003$).

L'analisi di regressione logistica, tenendo conto di sesso e livelli di triptasi, non ha evidenziato differenze significative nel rischio di SSR tra i due gruppi (OR 5,5; IC 95% 0,7-42; $P = 0,101$).

Nessuna delle altre variabili considerate, tra cui l'età, la VIT con veleno di ape e i livelli di triptasi, è risultata significativamente associata al rischio di SSR.

Per quanto riguarda la sicurezza, non sono stati osservati eventi avversi durante le somministrazioni della VIT, neppure nei pazienti in trattamento con ACE-inibitori, confermando quanto già riportato in letteratura.

Gli autori considerano come punti di forza dello studio l'ampia numerosità del campione, che ha consentito una formale valutazione di non inferiorità dell'intervallo di 12 settimane, la diagnosi documentata di mastocitosi sistemica e il lungo periodo di follow-up.

Tra i limiti dello studio viene segnalata una differenza nei livelli di triptasi basale tra i due gruppi; tale differenza, tuttavia, non risultava significativa nei pazienti sottoposti a ripuntura. Un ulteriore limite è rappresentato dall'impossibilità di effettuare lo *sting challenge* in Italia.

In conclusione, i risultati dello studio suggeriscono che, nei pazienti con mastocitosi sistemica sottoposti a VIT lifelong, l'estensione dell'intervallo di mantenimento a 12 settimane, dopo almeno 5 anni di trattamento, possa rappresentare un approccio sicuro ed efficace.

TABLE I. Baseline characteristics of patients with systemic mastocytosis and Hymenoptera venom allergy who were re-stung during maintenance VIT (n = 80)

Characteristic	12 wk (n = 51)	4-5 wk (n = 29)	P
Male sex	38 (74.5%)	18 (62.1%)	.243
Mean age, y	53.9 ± 12.6	47.9 ± 9.8	.029
Bone marrow mastocytosis	43 (84.3%)	22 (75.9%)	
Indolent mastocytosis with cutaneous lesions	8 (15.7%)	7 (24.1%)	.352
Venom immunotherapy			
Wasp	27 (52.9%)	12 (41.4%)	.320
Bee	3 (5.9%)	6 (20.7%)	.044
Polistes	22 (43.1%)	10 (34.5%)	.448
Hornet	0	1 (3.4%)	.182
Concomitant medications			
β-Blockers	4 (7.8%)	0	.122
Angiotensin-converting enzyme inhibitors	5 (9.8%)	0	.082
Severity of reaction (before VIT)			
Mueller I	0	1 (3.4%)	.182
Mueller II	4 (7.8%)	0	.122
Mueller III	0	5 (17.2%)	.002
Mueller IV	47 (92.2%)	23 (79.3%)	.095
Tryptase ng/mL (before VIT)	20.7 ± 13.7	31.1 ± 23.8	.091
Tryptase ≥11.5 (before VIT)	17 (73.9%)	15 (88.2%)	.263

VIT, venom immunotherapy.
Data are frequencies (%) or means ± SDs.

TABLE II. Frequency of reactions in re-stung patients, per venom immunotherapy maintenance interval group (n = 80)

Re-sting	12 wk (n = 51)	4-5 wk (n = 29)	P
Large local reaction	2 (3.9%)	6 (20.7%)	.016
Systemic reaction	2 (3.9%)	6 (20.7%)	.016
Mueller I	0	1 (3.4%)	.182
Mueller II	1 (2.0%)	1 (3.4%)	.682
Mueller III	0	0	—
Mueller IV	1 (2.0%)	4 (13.8%)	.036
No reaction	47 (92.2%)	17 (58.6%)	<.001
Time to re-sting, y	6.7 ± 2.6	7.8 ± 4.4	.177

Data are frequencies (%) or means ± SDs.