



MATTIOLI 1885

ISSN 1764-1489

VOLUME 45 SUPPL. 1/2013

European Annals of Allergy and Clinical Immunology

THE OFFICIAL JOURNAL OF AAITO | ASSOCIAZIONE ITALIANA ALLERGOLOGI IMMUNOLOGI TERRITORIALI E OSPEDALIERI



SUPPL. 1/2013

CONSENSUS
SULL'IMMUNOTERAPIA
SPECIFICA

EDITOR IN CHIEF

R. Asero (Milano – Italy)

HONORARY EDITOR

A. Sabbah (Angers – France)

ASSOCIATE EDITORS

S. Bonini (Roma – Italy), A. Tedeschi (Milano – Italy)

MANAGING EDITOR

C. Lombardi (Brescia – Italy)

EDITORIAL BOARD

M.B. Bilò (Ancona – Italy)
 F. Bonifazi (Ancona – Italy)
 L. Cecchi (Firenze – Italy)
 P. Demoly (Montpellier – France)
 G. D'Amato (Napoli – Italy)
 M. Drouet (Angers – France)
 M. Fernandez-Rivas (Madrid – Spain)
 A. Fiocchi (Milano – Italy)
 D. Macchia (Firenze – Italy)
 F. Mastandrea (Taranto – Italy)
 D.A. Moneret-Vautrin (Nancy – France)
 P. Parronchi (Firenze – Italy)
 G. Passalacqua (Genova – Italy)
 G. Pauli (Strasbourg – France)
 A. Perino (Torino – Italy)
 A. Romano (Roma – Italy)
 G. Senna (Verona – Italy)
 S. Voltolini (Genova – Italy)

SCIENTIFIC COMMITTEE

L. Antonicelli (Italy)
 A. Bener (Qatar)
 H. Bazin (Belgium)
 J. Bellanti (USA)
 C. Geller-Bernstein (Israel)
 S. Bonini (Italy)
 G.W. Canonica (Italy)
 M. Cugno (Italy)
 B. David (France)
 S. Durham (London)
 R. de Marco (Italy)
 A.-L. De Weck (Switzerland)
 G.-P. Girolomoni (Italy)
 R. Jarish (Austria)
 S.G.O. Johansson (Sweden)
 F. Levi-Shaffer (Israel)
 P. Lowenstein (Denmark)
 J.L. Malo (Canada)
 A.-G. Palma-Carlos (Portugal)
 G. Scadding (London)
 G. Scadding (London)
 E. Stevens (Belgium)
 A. Szczeklik (Poland)
 R. van Ree (Amsterdam)

FOUNDER AND CORRESPONDING MEMBER

G.M. Halpern (USA)

Printed in April 2013

The contents of this Journal are indexed in
 PubMed - U.S. National Library of Medicine
 and Embase/Excerpta Medica

European Annals of Allergy and Clinical Immunology

THE OFFICIAL JOURNAL OF AAITO -
 ASSOCIAZIONE ITALIANA ALLERGOLOGI IMMUNOLOGI TERRITORIALI E OSPEDALIERI

Federazione delle Società Italiane di Immunologia,
 Allergologia ed Immunologia Clinica

CONSENSUS SULL'IMMUNOTERAPIA SPECIFICA

*A. Musarra, M.B. Bilò, S. Bonini,
 G.W. Canonica, G.E. Senna*



AAITO -
 Associazione Italiana Allergologi Immunologi Territoriali e Ospedalieri

DIRECTORY BOARD*President*

Gianenrico Senna

Designate President

M. Beatrice Bilò

*Past President*Floriano Bonifazi
 Costantino Troise*Vice Presidents*

Vincenzo Feliziani

Antonino Musarra

Treasurer

Oliviero Quercia

Members

Renato Ariano

Maurizio Galimberti

Domenico Gargano

Giacomo Manfredi

Eleonora Savi

Marcello Zambito



MATTIOLI 1885
 srl - Strada della Lodesana
 649/sx, Loc. Vaio
 43036 Fidenza (Parma) – Italy
 Tel. 0039-(0)524-530383
 Fax 0039-(0)524-82537
 www.mattioli1885.com

GENERAL MANAGEMENT*President*

Paolo Cioni

*Vice President and**Journal Director*

Federico Cioni

EDITORIAL MANAGEMENT*Editing Manager*

Anna Scotti

Editing

Valeria Ceci

Foreign Rights

Nausicaa Cerioli

Secretary

Manuela Piccinu

MARKETING MANAGEMENT*Marketing Director*

Luca Ranzato

Project Manager

Natalie Cerioli

*Continuing Medical Education**Manager*

Simone Agnello

Distribution Manager

Massimiliano Franzoni

CONSENSUS SULL'IMMUNOTERAPIA SPECIFICA

COMITATO SCIENTIFICO

A. Musarra
M.B. Bilò
S. Bonini
G.W. Canonica
G.E. Senna

COORDINATORI:

R. Asero
M.B. Bilò
S. Bonini
G.W. Canonica
C. Lombardi
A. Musarra
G. Passalacqua
D. Schiavino
G.E. Senna

ESPERTI DESIGNATI:

L. Antonicelli
R. Ariano
G. Cadario
M. Caminati
A. Caviglia
F. Chieco Bianchi
M. Cilia
G. Ciprandi
G. Colombo
E. Compalati
G. Cortellini
M.T. Costantino
M. Crivellaro
M. Di Gioacchino
G. Di Lorenzo
A. Businco Di Rienzo
V. Feliziani
M. Ferrara

M. Galimberti
F. Gani
M. Giovannini
C. Incorvaia
M. Landi
R. Longo
E. Maggi
G. Manzotti
F. Marcucci
L. Muratore
F. Murzilli
E. Nettis
E. Novembre
E. Olivieri
F. Pasotti
V. Patella
A. Petraroli
S. Peveri

M. Piantanida
S. Poto
O. Quercia
E. Ridolo
A. Rogkakou
G. Rolla
O. Rossi
E. Savi
G. Scala
M. Schiappoli
M. Severino
M. Triggiani
C. Troise
S. Voltolini
M.R. Yacoub
M. Zambito

INDICE GENERALE

CONSENSUS SULL'IMMUNOTERAPIA SPECIFICA

Introduzione	5
Schemi terapeutici, allergeni e pazienti ideali	7
1. Il candidato ideale all'ITS	7
2. Efficacia clinica in relazione alla tipologia dell'allergene e alla modalità di somministrazione dell'ITS	9
3. Esiste una documentata relazione tra dose-efficacia e dose-sicurezza?	10
4. Schemi di incremento nella SLIT e nella SCIT	11
5. Problematiche relative alla difformità degli schemi terapeutici utilizzati nella SLIT	13
6. ITS e polisensibilizzazione: efficacia e sicurezza	14
7. Allungamento dell'intervallo tra le somministrazioni: un modo per migliorare la compliance e ridurre i costi?	15
8. Esiste una reale evidenza dell'effetto carry-over dell'ITS?	16
9. Controindicazioni: è ora di cambiare qualcosa nelle linee guida?	17
Disease management del paziente in trattamento immunoterapico	19
1. Aderenza all'ITS e suo monitoraggio	19
2. Valutazione dell'efficacia dell'ITS e suo monitoraggio	21
3. Valutazione e monitoraggio delle reazioni avverse a SCIT	22
4. Valutazione e monitoraggio delle reazioni avverse a SLIT	24
5. Valutazione della qualità della vita	25
6. Il trattamento farmacologico in associazione all'ITS	26
7. Il ruolo delle comorbilità nella prescrizione dell'ITS	27
Aspetti regolatori, farmaco-economia e accesso alle cure	29
1. La situazione regolatoria in Europa	29
2. La situazione regolatoria in Italia	30
3. Le linee guida EMA sulla qualità degli estratti	30
4. Le linee guida EMA sui clinical trials	31
5. Aspetti farmaco-economici in Europa	32
6. Aspetti farmaco-economici in Italia	33
7. Accesso alle cure in Italia e in Europa	34

Implementazione dell'immunoterapia specifica	37
1. Immunoterapia specifica, Scuole di Specializzazione, Società Scientifiche e attività formativa	37
2. Immunoterapia specifica, medici di medicina generale e farmacisti	38
3. Immunoterapia specifica, pazienti allergici e popolazione generale	39
4. Immunoterapia specifica e internet	40
Prospettive oltre le allergopatie respiratorie e gli imenotteri: alimenti, lattice, nichel, dermatite atopica	42
1. Immunoterapia e allergie alimentari	42
2. Immunoterapia nell'allergia al lattice	45
3. Immunoterapia nella ipersensibilità al nichel	46
4. Effetti dell'immunoterapia specifica iniettiva o sublinguale con inalanti nella dermatite atopica	47
Conclusioni	49

Introduzione

La Federazione delle Società Italiane di Allergologia e Immunologia Clinica (IFIACI) è fortemente convinta che l'Immunoterapia Specifica rappresenti una pratica terapeutica efficace e qualificante per la professione e la professionalità dell'allergologo.

Per tale motivo ha promosso una "Consensus Conference" che si è svolta in Calabria, con lo scopo non solo di valutare gli studi sulla base EBM in relazione ai diversi prodotti e ai diversi allergeni ma soprattutto di fare emergere i cosiddetti "punti caldi" relativi all'Immunoterapia stessa.

A tale scopo le Società Scientifiche hanno indicato un gruppo di esperti chiamati a discutere su punti di cruciale importanza per l'Immunoterapia Specifica, individuarne

le criticità e sintetizzare i futuri obiettivi e le azioni da intraprendere per il loro raggiungimento.

Tale occasione è stata pertanto creata non per stilare l'ennesima Linea Guida, ma per giungere ad un "Consensus" su aspetti maggiormente correlati alla realtà clinica, come gli aspetti regolatori, i contesti gestionale/organizzativi, le problematiche dei rimborsi, le azioni innovative ed adeguate ai tempi e alle tecnologie per la diffusione culturale e di conoscenza dell'Immunoterapia Specifica.

La sintesi che emerge da questo elaborato, leggibile per contenuti e lunghezza anche dai non addetti ai lavori, si propone di realizzare la massima comprensione e diffusione dell'Immunoterapia stessa.

Schemi terapeutici, allergeni e pazienti ideali

1. Il candidato ideale alla ITS

Introduzione

Le incertezze e gli atteggiamenti negativi sulla immunoterapia specifica (ITS) sono in parte attribuibili all'insufficiente chiarezza sulle prospettive o all'eccessivo ottimismo sulle attese delle risposte raggiungibili.

Pertanto presupposto indispensabile prima di intraprendere una ITS è il coinvolgimento del paziente allergico attraverso una corretta informazione sui vari aspetti della sua malattia: dalla diagnosi, alle opzioni terapeutiche di tipo farmacologico, al costo della ITS, ai suoi possibili effetti collaterali, alle modalità di effettuazione della terapia, alla necessità di successivi controlli nonché alle aspettative di efficacia in relazione ai dati EBM attualmente disponibili.

Immunoterapia con allergeni inalanti

Il paziente ideale con allergia respiratoria da sottoporre ad una ITS deve essere considerato in relazione a:

A) *Corretta diagnosi*: ovvero dimostrazione di meccanismo IgE-mediato verso l'allergene clinicamente coerente

B) Sintomatologia

Rinocongiuntivite (1-3)

- rinite lieve persistente, moderata- severa intermittente e persistente
- interferenza con la qualità di vita in almeno uno dei parametri (sonno, attività lavorativa o scolastica)
- persistenza dei sintomi per scarsa risposta al trattamento farmacologico
- persistenza dei sintomi per scarsa compliance alla terapia
- assenza di comorbilità significative (es. sinusopatie croniche, reflusso gastroesofageo)

Asma bronchiale (1-3)

Asma persistente, lieve-moderato che risponda ai seguenti requisiti:

- stabilità clinica (asma ben controllato con trattamento farmacologico)
- alterazione dei parametri oggettivi della qualità della vita
- assenza di comorbilità significative (es. sinusopatie croniche, reflusso gastroesofageo)

Immunoterapia con veleno di imenotteri

Si fa riferimento alle Linee Guida Europee (Tabella 1) che, rispetto a quelle precedenti pubblicate nel 1993, non

Tabella 1 - Linee Guida EAACI: Indicazioni alla VIT (4)

Tipo di reazione	Test diagnostici (Skin test e/o in vitro IgE)	Indicazione alla VIT
<i>Adulti/ Bambini</i>		
Sintomi respiratori e cardio-vascolari	Positivi Negativi	SI NO
Orticaria SE presenti fattori di rischio o compromissione della qualità di vita	Positivi Negativi	SI NO
Reazione locale estesa	Positivi o negativi	NO
Inusuale	Positivi o negativi	NO

Tabella 2 – Linee Guida della Società Britannica di Allergologia ed Immunologia Clinica: Indicazioni alla VIT (5)

SI	A volte	No, nella maggior parte dei casi	NO
Reazioni sistemiche con ipotensione±edema laringeo±asma	- Asma lieve, angioedema moderato,	Reazione sistemica cutanea, es. orticaria +/- lieve angioedema	Reazione locale
- Presenza obbligatoria di IgE specifiche verso il veleno	Dolore addominale, vomito, diarrea, sintomi di ipotensione lieve (es. stordimento)		Qualunque tipo di reazione sistemica, se IgE specifiche negative
	- Nei soggetti ad alto rischio di ripunture, es. apicoltori/vicinanza di api o esposizione professionale (es. giardinieri, raccoglitori di frutta ecc.)		
	-Altri fattori, es. preferenza del paziente, effetto sulla qualità di vita		

differenziano gli adulti dai bambini e non controindicano la prescrizione della immunoterapia specifica (VIT) nelle reazioni sistemiche lievi (es. orticaria) in presenza di fattori di rischio specifici o alterazione della qualità della vita (4). La tabella 2 riporta le indicazioni della British Society (5), in alcuni aspetti diverse dalle precedenti. I dati attualmente presenti in letteratura non consentono la prescrizione della immunoterapia per via sublinguale (SLIT) con veleni, neanche nelle reazioni locali estese (1).

RISULTATO DELLA DISCUSSIONE

IMMUNOTERAPIA CON ALLERGENI INALANTI

1. Necessità di modificare ed adattare le indicazioni per le allergopatie respiratorie alla realtà italiana (“indicazione sostenibile”), tenendo conto di criteri di valutazione non solo di tipo clinico ma anche socio/economico/comportamentali, che influiscono pesantemente sulla compliance. Il parametro cost/effectiveness deve essere valutato anche in rapporto al singolo allergene e al singolo brand.
2. Ipotesi di costruire uno strumento che possa aiutare lo specialista nella prescrizione della immunoterapia, sulla base di una valutazione clinica preliminare (sintomatologia/consumo farmaci).
3. Necessità di valutare l’impatto della ITS sulle comorbidità e nella SCUAD

BIBLIOGRAFIA

1. Canonica GW, Bousquet J, Casale T, et al. Sub-lingual immunotherapy: World Allergy Organization Position Paper 2009. *Allergy* 2009; 64 Suppl 91: 1-59.
2. Zuberbier T, Bachert C, Bousquet PJ, et al. GA² LEN/EAAACI pocket guide for allergen-specific immunotherapy for allergic rhinitis and asthma. *Allergy* 2010; 65: 1525-30.
3. Brozek JL, Bousquet J, Baena-Cagnani CE, et al; Global Allergy and Asthma European Network; Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation Working Group. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) guidelines: 2010 revision. *J Allergy Clin Immunol* 2010; 126: 466-76.
4. Bonifazi F, Jutel M, Bilo BM, Birnbaum J, Muller U. Prevention and treatment of hymenoptera venom allergy: guidelines for clinical practice. *Allergy* 2005; 60: 1459-70.
5. Krishna MT, Ewan PW, Dirwaker L, et al; British Society for Allergy and Clinical Immunology. 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.

2. Efficacia clinica in relazione alla tipologia dell'allergene e alla modalità di somministrazione dell'ITS

Dalla valutazione dei dati della letteratura concernenti l'efficacia dell'ITS per singolo allergene (inteso come fonte allergenica) e per via di somministrazione, esaminando sia le metanalisi che i trials randomizzati controllati, emerge una evidenza di efficacia dell'ITS per la rinite allergica e per l'asma bronchiale allergico sia nel bambino che nell'adulto (1-7). Le diverse metanalisi, pur essendo considerate attualmente la maggior evidenza disponibile, non sono tuttavia esenti da criticità (8-14).

L'ITS si è dimostrata in grado di ridurre la sintomatologia respiratoria e l'uso di "rescue medication". Tale efficacia è stata confermata sia per l'immunoterapia sottocutanea (SCIT) che per la SLIT negli adulti e nei bambini.

Gli allergeni per i quali l'efficacia è stata dimostrata sono i pollini di graminacee, parietaria, betulla, ambrosia ed olivo, dermatofagoidi e spore fungine di alternaria (1-7).

In età pediatrica la SLIT è spesso preferita alla SCIT per la semplicità d'uso e per il profilo di sicurezza. Tuttavia la scelta della via di somministrazione deve essere effettuata dallo specialista anche sulla base di considerazioni cliniche, del rapporto rischio-beneficio e del contesto in cui si opera.

RISULTATO DELLA DISCUSSIONE

1. Criticità evidenziate e riferibili soprattutto alle metanalisi:

- La dispersione del dato, espressa attraverso la valutazione di eterogeneità (I^2) è molto elevata nella maggioranza delle analisi.
- È indispensabile che si ponga un limite alla retrodatazione della valutazione dei trials, considerando che solo negli ultimi anni gli studi si sono dovuti attenere ad una serie di criteri (CONSORT) che ne certifichino il minimo rischio di bias.
- L'assenza di una standardizzazione degli estratti allergenici utilizzati dalle diverse aziende produttrici impedisce il confronto tra estratti. Nella analisi di sottogruppo, è auspicabile che rientri anche il particolare "Brand" poiché ciò potrebbe consentire una più precisa identificazione dei vantaggi attesi, della loro tempistica e dei potenziali effetti indesiderati.

2. Necessità di creare una banca dati, facilmente consultabile, che includa le evidenze scientifiche dei singoli prodotti attualmente in commercio.

BIBLIOGRAFIA

DBPCRT

1. Zielen S, Kardos P, Madonini E. Steroid-sparing effects with allergen-specific immunotherapy in children with asthma: a randomized controlled trial. *J Allergy Clin Immunol* 2010; 126: 942-9.
2. Kuna P, Kaczmarek J, Kupczyk M. Efficacy and safety of immunotherapy for allergies to *Alternaria alternata* in children. *J Allergy Clin Immunol* 2011; 127: 502-8.
3. Durham SR, Yang WH, Pedersen MR, et al. Sublingual immunotherapy with once-daily grass allergen tablets: A randomized controlled trial in seasonal allergic rhinoconjunctivitis. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 117: 802-9.
4. Durham SR, Emminger W, Kapp A, et al. SQ-standardized sublingual grass immunotherapy: Confirmation of disease modification 2 years after 3 years of treatment in a randomized trial. *J Allergy Clin Immunol* 2012; 129: 717-25.
5. Didier A, Malling HJ, Worm M, et al. Optimal dose, efficacy, and safety of once-daily sublingual immunotherapy with a 5-grass pollen tablet for seasonal allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 120: 1338-1345.
6. Wahn U, Klimek L, Ploszczuk A, et al. High-dose sublingual immunotherapy with single-dose aqueous grass pollen extract in children is effective and safe: A double-blind, placebo-controlled study. *J Allergy Clin Immunol* 2012; 130: 886-93.
7. Passalacqua G, Albano M, Fregonese L, et al. Randomized controlled trial for local allergoid immunotherapy on allergic inflammation in mite-induced rhinoconjunctivitis. *Lancet* 1998; 351: 629-32.

Revisioni Sistematiche e Metanalisi:

8. Radulovic S, Calderon MA, Wilson D, Durham S. Sublingual immunotherapy for allergic rhinitis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2010, 12: CD002893, DOI: 0.1002/14651858.
9. Compalati E, Passalacqua G, Bonini M, Canonica GW. The efficacy of sublingual immunotherapy for house dust mites respiratory allergy: results of a GA2LEN meta-analysis. *Allergy* 2009; 64: 1570-9.
10. Abramson MJ, Puy RM, Weiner JM. Injection allergen immunotherapy for asthma. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2010, 8: CD001186, DOI: 10.1002/14651858.
11. Di Bona D, Plaia A, Scafidi V, Leto-Barone MS, Di Lorenzo G. Efficacy of sublingual immunotherapy with grass allergens for seasonal allergic rhinitis: A systematic review and meta-analysis. *J Allergy Clin Immunol* 2010; 126: 558-66.
12. Calderon MA, Alves B, Jacobson M, Hurwitz B, Sheikh A, Durham S. Allergen injection immunotherapy for seasonal allergic rhinitis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2007; 24: CD001936.
13. Jacobsen L, Wahn U, Bilò MB. Allergen-specific immunotherapy provides immediate, long-term and preventive clinical effects in children and adults: the effects of immunotherapy can be categorised by level of benefit - the centenary of allergen specific subcutaneous immunotherapy. *Clinical and Translational Allergy* 2012; 2: 8 (1-11).
14. Calderon MA, Gerth van Wijk R, Eichler I, et al. Perspectives on allergen-specific immunotherapy in childhood: an EAACI position statement. *Pediatr Allergy Immunol* 2012; 23: 300-6.

3. Esiste una documentata relazione tra dose-efficacia e dose-sicurezza?

Immunoterapia con allergeni inalanti

Introduzione

Gli studi più recenti e meglio disegnati hanno utilizzato la via sublinguale mediante *tablets*.

D'altra parte la possibilità di disegnare dei *big trials* utilizzando la via iniettiva è praticamente inesistente per il limite etico di usare placebo iniettivo per anni. Inoltre bisogna tener presente anche la problematica della standardizzazione *in house* delle diverse aziende. I dati ottenuti quindi hanno valore e sono applicabili solo all'interno di un determinato *Brand*, motivo per cui non è corretto confrontare tra loro prodotti dosati con criteri di standardizzazione differenti. Non sono stati applicati dosaggi diversi tra pazienti adulti e pediatrici.

SLIT – Graminacee

Gli studi effettuati a fini registrativi negli ultimi anni in Europa hanno utilizzato schemi continuativi e pre-costagionali, questi ultimi con inizio della terapia dalle 8 alle 16 settimane prima dell'esordio della stagione pollinica, basandosi sul calendario pollinico medio degli ultimi anni. In questi studi è stato delineato un effetto dose-correlato.

Dose efficace:

- 15 mcg di *Phl p5* (75.000 SQ-T, ALK-Abellò) (1)
- 25 mcg di *Phl p5* (300 IR, Stallergenes) (2)
- 40 mcg di *Phl p5* (mix 6 graminacee, Allergopharma) (3)

I valori citati si riferiscono alla dose quotidiana di mantenimento.

SCIT - Dermatofagoidi

Dose efficace: 7 mcg *Der p 1* e 6 mcg *Der p 2* ogni 6 settimane (allergoide, Allergopharma) (4)

SCIT - Alternaria

Dose efficace: 8 mcg *Alt a 1* (5000 TU) ogni 6 settimane (Allergopharma) (5)

SCIT - Graminacee

Dose efficace: 20 mcg *Phl p 5* ogni 6 settimane (ALK-Abellò) (6)

SCIT - Betulla

Dose efficace: 12 mcg *Bet v 1* ogni 6 settimane (ALK-Abellò) (6)

Per quanto riguarda l'allergia al gatto gli studi pubblicati non consentono una definizione del dosaggio ottimale.

Una recente review risultato di una Task Force dell'EAA-CI (7) ha confermato che l'efficacia clinica della ITS è dose-dipendente sia con la SCIT che con la SLIT. A dosaggi maggiori la SCIT presenta un maggior rischio di eventi avversi sistemici.

La durata ottimale della ITS non è nota, sebbene una durata di almeno tre anni sembra consigliabile per alcuni allergeni (graminacee ed acari).

Immunoterapia con veleno di imenotteri

La dose protettiva di mantenimento suggerita è di 100 microgrammi sia per adulti che per bambini, da somministrare ad intervalli mensili durante il primo anno di terapia (8).

Tale dose è stata originariamente proposta perché ritenuta equivalente alla quantità totale di veleno iniettato da due punture di imenotteri, sebbene ciò possa non essere vero nel caso delle punture di api.

Al momento attuale esistono solo due studi di confronto tra vari dosaggi di veleno (9, 10), il primo dei quali evidenzia una migliore protezione allo sting challenge da parte del dosaggio di 100 mcg rispetto a quello con 50 mcg, con una più elevata concentrazione delle IgG specifiche (9). Nello studio più recente (10) un dosaggio di 150 mcg, 200 mcg e 250 mcg si è dimostrato protettivo in pazienti che hanno reagito allo sting challenge mentre erano in terapia di mantenimento con 100 mcg.

RISULTATO DELLA DISCUSSIONE

1. La relazione tra dose-efficacia e dose-sicurezza può essere applicata esclusivamente all'interno del singolo brand per l'attuale mancanza di criteri di standardizzazione condivisi per tutti gli allergeni.
2. Necessità di identificare markers di efficacia in vivo o in vitro, come ad esempio nel caso dell'asma, per valutare l'effetto preventivo della immunoterapia sul controllo della malattia (es. riacutizzazioni, ecc.).
3. Necessità di valutare la tollerabilità anche per effetti collaterali di tipo locale (in particolare nella SLIT), considerando il suo ruolo cruciale nell'aderenza al trattamento.

BIBLIOGRAFIA

1. Dahl R, Kapp A, Colombo G, et al. Efficacy and safety of sublingual immunotherapy with grass allergen tablets for seasonal rhinoconjunctivitis. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 118: 434-40.
2. Didier A, Malling HJ, Worm M, et al. Optimal dose, efficacy, and safety of once-daily sublingual immunotherapy with a 5-grass pollen tablet for seasonal allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 120: 1338-45. (Stallergènes - Oralaïr).
3. Wahn U, Klimek L, Ploszczuk A, et al. High-dose sublingual immunotherapy with single-dose aqueous grass pollen extract in children is effective and safe: A double-blind, placebo-controlled study. *J Allergy Clin Immunol* 2012; 130: 886-93. (Grass, Allergopharma, pediatrias).
4. Zielen S, Kardos P, Madonini E. Steroid-sparing effects with allergen-specific immunotherapy in children with asthma: a randomized controlled trial. *J Allergy Clin Immunol* 2010; 126: 942-9. (Allergopharma - HDM - Pediatria - iniettivo).
5. Kuna P, Kaczmarek J, Kupczyk M. Efficacy and safety of immunotherapy for allergies to *Alternaria alternata* in children. *J Allergy Clin Immunol* 2011; 127: 502-508.e1-6.
6. Möller C, Dreborg S, Ferdousi HA, et al. Pollen immunotherapy reduces the development of asthma in children with seasonal rhinoconjunctivitis (the PAT-study). *J Allergy Clin Immunol* 2002; 109: 251-6.
7. Calderon MA, Larenas D, Kleine-Tebbe J, et al. European Academy of Allergy and Clinical Immunology task force report on 'dose-response relationship in allergen-specific immunotherapy'. *Allergy* 2011; 66: 1345-69.
8. Bonifazi F, Jutel M, Bilò BM, Birnbaum J, Muller U. Prevention and treatment of hymenoptera venom allergy guidelines for clinical practice. *Allergy* 2005; 60: 1459-70.
9. Golden DB, Kagey-Sobotka A, Valentine MD, Lichtenstein LM. Dose dependence of Hymenoptera venom immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 1981; 67: 370-4.
10. 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.

4. Schemi di incremento nella SLIT e nella SCIT

Immunoterapia con allergeni inalanti

Nella SCIT la fase di inizio o "induzione" a dosaggi crescenti di allergene (updosing) può durare anche molte settimane secondo gli schemi d'incremento proposti dalle diverse aziende produttrici. Nella SLIT la fase di updosing è generalmente più breve. In entrambi i casi sono stati applicati schemi modificati (clustered e rush) nel tentativo di abbreviare la fase di induzione e al contempo aumentare la compliance e l'aderenza del paziente, nel rispetto della sicurezza e dell'efficacia della terapia (1-4).

L'applicazione di schemi rush alla SCIT ha comportato una maggiore frequenza di reazioni avverse rispetto a schemi classici o clustered (5).

Nel caso della SLIT, in alcuni studi la fase di updosing è stata eliminata senza rischi (3, 4).

Immunoterapia con veleno di imenotteri

Schemi di incremento accelerati con veleno di imenotteri vengono utilizzati in Europa molto più frequentemente che con gli inalanti. Protocolli rush e ultra-rush sono utili in soggetti altamente esposti o nei pazienti che si rivolgono allo specialista a ridosso della stagione estiva; consentono inoltre un risparmio economico rispetto agli schemi tradizionali. L'applicazione di schemi di incremento veloci non incide sulla efficacia clinica della VIT, che è stata confermata mediante sting challenge non appena raggiunto il dosaggio di mantenimento anche con l'utilizzo di uno schema ultra-rush di 3 giorni.

Esistono dati discordanti sul profilo di sicurezza degli schemi più rapidi rispetto a quelli convenzionali (6). Gli studi che confrontano differenti schemi di incremento sono a tutt'oggi poco numerosi (7).

Nuove vie di somministrazione

Una nuova prospettiva, che necessita tuttavia di ulteriori conferme, è rappresentata dalla immunoterapia per via intralinfatica, come evidenziato nella oculorinite da graminacee in cui tre iniezioni intralinfatiche inguinali di allergene hanno indotto gli stessi effetti clinici ed immunologici di una SCIT di tre anni (8).

Una ulteriore promettente via di somministrazione della immunoterapia specifica recentemente studiata sembra essere quella epicutanea (9).

RISULTATO DELLA DISCUSSIONE

ITS INALANTI:

1. Mancanza a tutt'oggi di studi randomizzati controllati che confrontino i diversi schemi di incremento tra loro in termini di efficacia e di sicurezza.
2. Possibilità di suggerire, negli schemi privi di updosing, l'effettuazione del primo dosaggio sotto controllo medico. Nei pazienti che si sottopongono alla SLIT a seguito di reazioni sistemiche da SCIT, la eliminazione della fase dell'updosing andrebbe attentamente valutata.
3. Difficoltà di applicare schemi unici a tutte le terapie per la difformità del contenuto allergenico nei diversi estratti, per l'eventuale aggiunta di adiuvanti diversi e a dosaggi diversi, e per la differente titolazione che ogni azienda produttrice adotta.
4. Necessità di maggiori studi con utilizzo di allergoidi per valutare se rappresentino un vantaggio in termini di efficacia e sicurezza.
5. Necessità di studi che valutino il ruolo della premedicazione con antistaminici in termini di efficacia e sicurezza.
6. Nuove vie di somministrazione (come l'intralinfatica) potrebbero migliorare l'efficacia e la compliance, ma richiedono un impegno organizzativo significativo per garantirne la sicurezza. L'ITS così condotta si caratterizzerebbe come una procedura specifica dell'Allergologo che, associandosi ad altre procedure peculiari (es. VIT, SOTI per alimenti ecc.) potrebbe accreditare il ruolo specialistico a collocazione ospedaliera dell'Allergologia.

ITS VELENO di IMENOTTERI:

Mancanza di studi randomizzati controllati che confrontino i diversi schemi di incremento tra loro in termini di efficacia e di sicurezza.

BIBLIOGRAFIA

1. Pfaar O, Jung K, Wolf H, et al. Immunological effects and tolerability of a new fast updosed immunologically enhanced subcutaneous immunotherapy formulation with optimized allergen/adjvant ratio. *Allergy* 2012; 67: 630-7.
2. Serrano P, Justicia J-L, Sánchez C, et al. Systemic tolerability of specific subcutaneous immunotherapy with index-of-reactivity-standardized allergen extracts administered using clustered regimens: a retrospective, observational, multicenter study. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2009; 102: 247-52.
3. Musarra A, Cilia M, Pecora S, Passalacqua G. Survey on the safety of a no-updosing regimen of sublingual immunotherapy. *Eur Ann Allergy Clin Immunology* 2006; 38: 313-4.
4. Rodriguez F, Boquete M, Ibáñez MD, la Torre-Martínez de F, Tabar A.I. Once daily sublingual immunotherapy without updosing - A new treatment schedule. *Inter Arch Allergy Immunol* 2006; 40: 321-6.
5. Calderón M, Cardona V, Demoly P. EAACI 100 Years of Immunotherapy Experts Panel. One hundred years of allergen immunotherapy European Academy of Allergy and Clinical Immunology celebration: review of unanswered questions. *Allergy* 2012; 67: 462-76.
6. Bilò BM, Bonifazi F. Hymenoptera venom immunotherapy. *Immunotherapy* 2011; 3: 229-46.
7. Patella V, Florio G, Giuliano A, et al. Hymenoptera Venom Immunotherapy: Tolerance and Efficacy of an Ultrarush Protocol versus a Rush and a Slow Conventional Protocol. *J Allergy (Cairo)* 2012; 2012: 192192.
8. Senti G, Prinz Vavricka BM, Erdmann I, et al. Intralymphatic allergen administration renders specific immunotherapy faster and safer: A randomized controlled trial. *Proceedings National Academy of Sciences* 2008; 105: 17908-12.
9. Senti G, von Moos S, Tay F, Graf N, Sonderegger T, Johansen P, Kündig TM. Epicutaneous allergen-specific immunotherapy ameliorates grass pollen-induced rhinoconjunctivitis: A double-blind, placebo-controlled dose escalation study. *J Allergy Clin Immunol* 2012; 129: 128-35.

5. Problematiche relative alla difformità degli schemi terapeutici utilizzati nella SLIT

Ad esclusione dei prodotti registrati in Europa non vi sono al momento dati conclusivi su quale sia la modalità di raggiungimento del dosaggio di mantenimento più idonea e il dosaggio ottimale da raggiungere (1, 2).

I risultati di efficacia appaiono tuttavia sovrapponibili usando diversi schemi di induzione (updosing), sebbene lo schema breve offra maggiori garanzie di compliance (3).

Per ciò che riguarda il problema della pre-costagionalità del trattamento, alcuni studi indicano una efficacia paragonabile di schemi stagionali e pre-costagionali (4-6).

Un regime di somministrazioni continuativo (perenne) sembra determinare risultati clinici migliori nel primo anno di trattamento rispetto a quello stagionale, mentre negli anni successivi i due regimi danno risultati equivalenti (7).

La SLIT per pollini sembra possa essere avviata sia all'inizio della stagione pollinica che durante, con eguale profilo di tolleranza rispetto alla convenzionale stagionale (8).

Gli schemi veloci rush e ultra-rush nelle riniti stagionali da pollini si sono dimostrati sicuri e ben tollerati, anche nei bambini (9-11), così come nelle riniti perenni da acari (12).

RISULTATO DELLA DISCUSSIONE

1. Necessità di ulteriori dati sul regime migliore e sul dosaggio efficace della SLIT.
2. Indispensabilità di studi di confronto tra schemi terapeutici di tipo continuativo (perenne) e schemi pre-costagionali, anche in relazione ai possibili risvolti di tipo economico.
3. Le conclusioni relative ad uno specifico prodotto non sono utilizzabili per altri prodotti.

2. Bordignon V, Burastero SE. Multiple daily administrations of low-dose sublingual immunotherapy in allergic rhinoconjunctivitis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2006; 97: 158-63.
3. Sambugaro R, Puccinelli P, Burastero SE, Di Rienzo V. The efficacy of sublingual immunotherapy for respiratory allergy is not affected by different dosage regimens in the induction phase. *Allergol Immunopathol* 2003; 31: 329-37.
4. Stelmach I, Kaluzi ska-Parzyszek I, Jerzynska J, Stelmach P, Stelmach W, Majak P. Comparative effect of pre- and continuous grass sublingual immunotherapy in children. *Allergy* 2012; 2012; 67: 312-20.
5. Quercia O, Bruno ME, Compalati E, Falagiani P, Mistrello G, Stefanini GF. Efficacy and safety of sublingual immunotherapy with grass monomeric allergoid: comparison between two different treatment regimens. *Eur Ann Allergy Clin Immunol* 2011; 43: 176-83.
6. Lombardi C, Incorvaia C, Braga M, Senna G, Canonica GW, Passalacqua G. Administration regimens for sublingual immunotherapy to pollen allergens: what do we know? *Allergy* 2009; 2009; 64: 849-54.
7. Pajno GB, Caminiti L, Crisafulli G, Vita D, Valenzise M, De Luca R, Passalacqua G. Direct comparison between continuous and seasonal regimen for sublingual immunotherapy in children with grass allergy: a randomized controlled study. *Pediatr Allergy Immunol* 2011; 22: 803-7.
8. Ariano R, Incorvaia C, La Grutta S, et al. Safety of sublingual immunotherapy started during the pollen season. *Cur Med Res Opin* 2009; 25: 103-7.
9. Seidenberg J, Pajno GB, Bauer CP, La Grutta S, Sieber J. Safety and tolerability of seasonal ultra-rush, high-dose sublingual-swallow immunotherapy in allergic rhinitis to grass and tree pollens: an observational study in 193 children and adolescents. *J Investig Allergy Clin Immunol* 2009; 19: 125-31.
10. Rossi RE, Monasterolo G. A pilot study of feasibility of ultra-rush (20-25 minutes) sublingual-swallow immunotherapy in 679 patients (699 sessions) with allergic rhinitis and/or asthma. *Int J Immunopathol Pharmacol* 2005; 18: 277-85.
11. Smith H, White P, Annala I, Poole J, André C, Frew, A. Randomized controlled trial of high-dose sublingual immunotherapy to treat seasonal allergic rhinitis. *J Allergy Clinical Immunol* 2004; 114: 831-7.
12. Roger A, Justicia J-L, Navarro LA, Eserverri JL, Ferrès J, Malet A, Alva V. Observational study of the safety of an ultra-rush sublingual immunotherapy regimen to treat rhinitis due to house dust mites. *Int Arch Allergy Immunol* 2011; 154: 69-75.

BIBLIOGRAFIA

1. Rask C, Brimnes J, Lund, K. Shorter dosing intervals of sublingual immunotherapy lead to more efficacious treatment in a mouse model of allergic inflammation. *Scand J Immunol* 2010; 71: 403-12.

6. ITS e polisensibilizzazione: efficacia e sicurezza

Immunoterapia con allergeni inalanti

Studi epidemiologici e trials clinici indicano che il 51-81% dei pazienti allergici è polisensibile; in questo contesto si inserisce il dato italiano di riscontro di polisensibilizzazione in circa il 72% dei soggetti esaminati (1). In realtà una polisensibilizzazione può essere legata alla condivisione di allergeni cross-reattivi (es. proteine leganti il calcio, marker di cross-reattività tra pollini), identificabili mediante diagnosi basata sul componente molecolare (CRD) (2). Inoltre non tutte le sensibilizzazioni "genuine" riscontrate possono essere clinicamente significative.

L'approccio immunoterapico predominante nel Nord America è quello che contempla l'utilizzo di mix di allergeni sulla base del profilo di sensibilizzazione mentre in Europa in genere si sceglie un singolo allergene o più allergeni della stessa famiglia (es. graminacee) sulla base della predominanza della sintomatologia allergica. In realtà anche in Europa sono disponibili ed utilizzati estratti contenenti mix di allergeni la cui composizione viene richiesta dal medico direttamente ad alcune ditte produttrici.

I pochi studi che hanno valutato l'efficacia e la sicurezza della SCIT e della SLIT con singolo allergene nel paziente polisensibile (nella maggior parte degli studi sono infatti inclusi pazienti monosensibili o polisensibili con sintomatologia riferibile a singolo allergene) hanno dato esito favorevole (3-5). Non è comunque possibile estrapolare i dati relativi ad uno specifico allergene per altri allergeni. Non vi sono al momento dati sufficienti a favore della efficacia della ITS con utilizzo di più di due allergeni (6).

Infine, in alcuni paesi europei è frequente pratica clinica la somministrazione di due o tre diversi vaccini per via iniettiva in giorni diversi oppure la combinazione tra SCIT per un allergene e SLIT per un altro, sebbene l'efficacia di questi protocolli non sia mai stata valutata in studi clinici controllati.

Immunoterapia con veleno di imenotteri

Il paziente polisensibile con anamnesi di reazione anafilattica da puntura di imenottero imprecisato, qualora non fosse possibile eseguire accertamenti ulteriori allo scopo di individuare l'insetto responsabile della reazione (es. CRD, test di attivazione dei basofili - BAT, RAST-inibizione),

può essere vaccinato con più di un veleno (6), allo scopo di garantire una maggiore protezione. Nel nord America è prassi vaccinare con ogni veleno risultato positivo ai test cutanei; per tale motivo molto frequentemente i pazienti vengono trattati con un dosaggio complessivo compreso tra i 200 mcg e i 400 mcg di veleno (6).

RISULTATO DELLA DISCUSSIONE

ITS INALANTI:

- Necessità di porre una diagnosi corretta (avvalendosi se possibile della CRD) allo scopo di ridurre il rischio delle "false" polisensibilizzazioni. Gli eventuali maggiori costi della diagnosi possono essere compensati da una più corretta individuazione del vaccino da prescrivere. Al contempo si ribadisce il ruolo integrante della clinica nel formulare la diagnosi.

- Necessità di eseguire ulteriori studi in pazienti polisensibili in "real life" con diversi tipi di allergeni, dal momento che non è possibile estrapolare i dati relativi ad uno specifico allergene per altri allergeni.

- Necessità di risolvere la problematica relativa alla persistente abitudine da parte di alcuni medici di prescrivere miscele di vaccini con allergeni non cross-reattivi e da parte di alcune ditte di produrli.

ITS VELENO di IMENOTTERI:

- Necessità di affinare la diagnosi, soprattutto nel caso di polisensibilizzazioni con anamnesi di unica reazione, per una più corretta prescrizione dell'immunoterapia.

BIBLIOGRAFIA

1. Ciprandi G, Alesina R, Ariano R, Aurnia P, Borrelli P, Cadario G, et al. Characteristics of patients with allergic polysensitization: the POLISMAIL study. *Eur Ann Allergy Clin Immunol* 2008; 40: 77-83.
2. Sastre J, Landivar ME, Ruiz-García M, Andregnette-Rosigno MV, Mahillo I. How molecular diagnosis can change allergen-specific immunotherapy prescription in a complex pollen area. *Allergy* 2012; 67: 709-11.
3. Frew AJ, Powell RJ, Corrigan CJ, Durham SR. UK Immunotherapy Study Group. Efficacy and safety of specific immunotherapy with SQ allergen extract in treatment-resistant seasonal allergic rhinoconjunctivitis. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 117: 319-25.
4. Malling HJ, Montagut A, Melac M, et al. Efficacy and safety of 5-

grass pollen sublingual immunotherapy tablets in patients with different clinical profiles of allergic rhinoconjunctivitis. Clin Exp Allergy 2009; 39: 387-93.

5. Ciprandi G, Incorvaia C, Puccinelli P, Dell'albani I, Frati F. What should drive the choice of allergen for immunotherapy in polysensitized patients? *Ann Allergy Asthma Immunol* 2012; 109: 148-9.
6. Calderón MA, Cox L, Casale TB, Moingeon P, Demoly P. Multiple-allergen and single-allergen immunotherapy strategies in polysensitized patients: looking at the published evidence. *J Allergy Clin Immunol* 2012; 129: 929-34.
7. Bilò BM, Bonifazi F. Hymenoptera venom immunotherapy. *Immunotherapy* 2011; 3: 229-46.

7. Allungamento dell'intervallo tra le somministrazioni: un modo per migliorare la compliance e ridurre i costi?

Immunoterapia con allergeni inalanti

Per la SCIT i dosaggi e gli intervalli da utilizzare per la dose di mantenimento dovrebbero essere decisi sia sulla base delle indicazioni suggerite dalle rispettive ditte produttrici dell'estratto utilizzato (variabili dalle 3 fino alle 6 settimane) (1) che sulla esperienza dello specialista che deve tenere conto del tipo di allergene, del tipo di estratto (ritardo, acquoso, allergoide), del grado di sensibilità e dell'età del paziente e del tipo di patologia per cui è stata prescritta la vaccinazione.

Queste indicazioni sono riproponibili anche per la SLIT, nella quale tuttavia gli intervalli tra le dosi di mantenimento sono più brevi e possono variare da una somministrazione giornaliera ad intervalli di 2-3 o 4-7 gg, con dosaggi a volte raddoppiabili.

Immunoterapia con veleno di imenotteri

Le linee guida europee suggeriscono un intervallo tra le iniezioni di 4 settimane per il primo anno, di 6 settimane per il secondo anno e di 8 settimane dal terzo anno in poi (2).

Alcuni autori hanno anche suggerito un intervallo di 12 settimane (3), che è risultato sicuro ed efficace; tali studi tuttavia sono stati eseguiti prevalentemente con veleno di Vespidi e con dimostrazione della efficacia mediante puntura sul campo. Sono sconsigliati intervalli maggiori (es. ogni 6 mesi) per gli attuali risultati contrastanti sulla persistenza della efficacia (4).

Non vi sono al momento dati sull'intervallo di mantenimento ottimale da applicare ai pazienti affetti da malattie dei mastociti, nei quali è per il momento preferibile mantenere un atteggiamento di prudenza.

RISULTATO DELLA DISCUSSIONE

ITS INALANTI:

- Si auspica che gli intervalli riportati nella scheda tecnica derivino da studi controllati e pubblicati dalla ditta produttrice.
- Impossibilità di estrapolare i dati (laddove esistenti) relativi ad un singolo estratto per altri prodotti.
- Necessità per la SLIT di valutare la persistenza dell'efficacia riducendo il numero di somministrazioni settimanali.

ITS VELENO di IMENOTTERI:

- Necessità di ulteriori studi che confermino la persistenza dell'efficacia e la tolleranza della VIT allungando gli intervalli, soprattutto con il veleno di api, ed utilizzando lo sting challenge come strumento di verifica.
- È evidente che i costi si riducono, mentre la compliance va studiata con attenzione in quanto l'allungamento eccessivo dell'intervallo tra le somministrazioni potrebbe incidere sui drop-out.

BIBLIOGRAFIA

1. Zielen S, Kardos P, Madonini E. Steroid-sparing effects with allergen-specific immunotherapy in children with asthma: a randomized controlled trial. *J Allergy Clin Immunol* 2010; 126: 942-9.
2. Bonifazi F, Jutel M, Bilò BM, Birnbaum J, Muller U. Prevention and treatment of hymenoptera venom allergy: guidelines for clinical practice. *Allergy* 2005; 60: 1459-70.
3. Goldberg A, Confino-Cohen R. Maintenance venom immunotherapy administered at 3-month intervals is both safe and efficacious. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 107: 902-6.
4. Goldberg A, Confino-Cohen R. Effectiveness of maintenance bee venom immunotherapy administered at 6-month intervals. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2007; 99: 352-7.

8. Esiste una reale evidenza dell'effetto carry-over dell'ITS?

Immunoterapia con allergeni inalanti

La persistenza dell'efficacia clinica della ITS dopo la sua sospensione rappresenta uno dei valori aggiunti della ITS rispetto alla terapia farmacologica.

L'EMA definisce l'efficacia a lungo termine (effetto carry-over) della ITS come la capacità, documentata in studi clinici controllati, di ridurre in modo significativo i sintomi e l'uso dei farmaci rispetto al placebo per almeno due anni dopo la sua sospensione.

Alcuni studi (1-3) indicano che l'effetto carry-over sia della SCIT che della SLIT può durare a lungo dopo la sua sospensione (fino a 12 anni) ed è solo parzialmente dipendente dalla sua durata (3). Nonostante i problemi metodologici riscontrati negli studi più datati (variabilità di outcome, alto numero di drop-out, assenza di gruppo di controllo trattato con placebo, assenza di randomizzazione), la persistenza prolungata dei vantaggi clinici dopo la ITS appare sufficientemente consistente (tabella 1).

Gli studi più recenti effettuati con SLIT, randomizzati e

controllati (4, 5), hanno confermato l'effetto a lungo termine, (ad uno e due anni dalla sospensione); alcuni di questi hanno anche fornito il supporto immunologico correlabile a tale effetto (6).

La capacità di prevenire nuove sensibilizzazioni (7, 8) e la progressione della rinite allergica ad asma bronchiale (9-11) rappresentano ulteriori caratteristiche della immunoterapia specifica che la differenziano dalla terapia farmacologica.

Una volta terminato il ciclo standard di ITS (3-5 anni) il paziente dovrebbe essere regolarmente controllato con visite di follow-up almeno una volta all'anno, con effettuazione di valutazioni, quali ad esempio "asthma control test" (ACT), "visual analog scale" (VAS), spirometria, consumo di farmaci sintomatici.

Immunoterapia con veleno di imenotteri

Dopo un ciclo di 3-5 anni di VIT, la maggior parte dei pazienti (circa il 83-100%) con reazioni sistemiche medio-moderate e persistenza della cutipositività rimane protetta per molti anni dopo la sua interruzione, come dimostrato sia dallo sting challenge che dalla puntura sul campo; per questo motivo viene generalmente suggerito un periodo di trattamento minimo di 3-5 anni (12).

Tabella 1 - Studi che hanno documentato l'efficacia a lungo termine dell'ITS dopo la sua sospensione

Autore	Paz	Allergene	ITS	Durata effetto dopo sospens.	Bibliografia
Grammer	42	Ambrosia	SCIT	2 anni	J Allergy Clin Immunol 1984; 73: 484-9
Mosbech	38	Graminacee	SCIT	6 anni	Allergy 1988; 43: 523-9
Hedlin	32	Cane/gatto	SCIT	5 anni	J Allergy Clin Immunol 1995; 96: 879-85
Jacobsen	36	Alberi	SCIT	6 anni	Allergy 1997; 52: 914-20
Shaikh	51	Acari	SCIT	1 anno	Clin Exp Allergy 1997; 27: 1279-84
Ariano	25	Parietaria	SCIT	4 anni	Allergy 1999; 54: 313-9
Durham	47	Graminacee	SCIT	4 anni	N Engl J Med 1999; 341: 468-75
Di Rienzo	60	Acari	SLIT	5 anni	Clin Exp Allergy 2003; 33: 206-10
Eng	22	Graminacee	SCIT	12 anni	Allergy 2006; 61: 198-201
Ott	183	Graminacee	SLIT	1 anno	Allergy 2009; 64: 1394-401
Marogna	78	Acari	SLIT	5-7 anni	J Allergy Clin Immunol 2010; 126: 969-75
Durham	238	Graminacee	SLIT	2 anni	J Allergy Clin Immunol 2012; 129: 717-725

RISULTATO DELLA DISCUSSIONE**ITS INALANTI**

- Necessità di adeguarsi alle direttive EMA per singolo allergene (i dati attuali sono disponibili solo per pochi allergeni) e di eseguire studi in età pediatrica.

ITS con veleni DI IMENOTTERI

- Necessità di ulteriori studi sulla durata ideale della VIT che garantisca il più lungo effetto carry-over possibile.

BIBLIOGRAFIA

1. Durham SR, Walker SM, Varga EM, et al. Long-term clinical efficacy of grass-pollen immunotherapy. *N Engl J Med* 1999; 341: 468-75.
2. Eng PA, Borer-Reinhold M, Heijnen LA, Gnehm HP. Twelve-year follow-up after discontinuation of preseasonal grass pollen immunotherapy in childhood. *Allergy* 2006; 61: 198-201.
3. Marogna M, Spadolini I, Massolo A, Canonica GW, Passalacqua G. Long-lasting effects of sublingual immunotherapy according to its duration: a 15-year prospective study. *J Allergy Clin Immunol* 2010; 126: 969-75.
4. Ott H, Sleber J, Brehler R, et al. Efficacy of grass pollen sublingual immunotherapy for three consecutive seasons and after cessation of treatment: the ECRIT study. *Allergy* 2009; 64:1394-401.
5. Durham SR, Emminger W, Kapp A, et al. SQ-standardized sublingual grass immunotherapy: confirmation of disease modification 2 years after 3 years of treatment in a randomized trial. *J Allergy Clin Immunol* 2012; 129: 717-725.e5.
6. James LK, Shamji MH, Walker SM, et al. Long-term tolerance after allergen immunotherapy is accompanied by selective persistence of blocking antibodies. *J Allergy Clin Immunol* 2011; 127: 509-516.e1-5.
7. Pajno GB, Barberio G, De Luca F, Morabito L, Parmiani S. Prevention of new sensitizations in asthmatic children monosensitized to house dust mite by specific immunotherapy. A six-year follow-up study. *Clin Exp Allergy* 2001; 31: 1392-7.
8. Purello-D'Ambrosio F, Gangemi S, Merendino RA, Isola S, Puccinelli P, Parmiani S, Ricciardi L. Prevention of new sensitizations in monosensitized subjects submitted to specific immunotherapy or not. A retrospective study. *Clin Exp Allergy* 2001; 31: 1295-302.
9. Jacobsen L, Niggeman B, Dreborg S, et al. Specific immunotherapy has long-term preventive effect of seasonal and perennial asthma: 10-year follow-up on the PAT study. *Allergy* 2007; 62:943-948.
10. Marogna M, Tomassetti D, Bernasconi A, et al. Preventive effects of sublingual immunotherapy in childhood: an open randomized controlled study. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2008; 101: 206-11.
11. Novembre E, Galli E, Landi F, et al. Coseasonal sublingual im-

munotherapy reduced the development of asthma in children with allergic rhinoconjunctivitis. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 114: 851-7.

12. Bilò BM, Bonifazi F. Hymenoptera venom immunotherapy. *Immunotherapy* 2011; 3: 229-46.

9. Controindicazioni: è ora di cambiare qualcosa nelle linee guida?

Le controindicazioni ad iniziare l'immunoterapia specifica sia verso allergeni inalanti che veleni, condivise dalla maggior parte delle linee guida disponibili in letteratura, sono le seguenti: mancanza di collaborazione (es. malattie psichiatriche), malattie gravi a patogenesi autoimmune o extraimmunologica, neoplasie maligne, terapia con beta-bloccanti, alcuni fasce di età, asma non controllata dalla terapia, gravidanza.

Immunoterapia con allergeni inalanti (1-4)

La gravidanza non complicata non costituisce una controindicazione durante la fase di mantenimento con SLIT. Non sono segnalate controindicazioni di alcun tipo durante l'allattamento.

Il trattamento con beta-bloccanti dovrebbe essere sostituito, laddove possibile.

Alcune linee guida suggeriscono anche la sostituzione dell'ACE-inibitore.

Se la SCIT non viene consigliata prima dei 5-6 anni, per la SLIT alcune linee guida indicano la possibilità di iniziarla anche in età inferiore.

Possono essere considerate controindicazioni temporanee per iniziare o continuare una ITS: riacutizzazione della allergopatia di base; malattie intercorrenti febbrili, infiammatorie o infettive di breve durata, valore di FEV1 <70% del teorico nei pazienti con asma bronchiale allergico (se migliorabile con terapia farmacologica).

Immunoterapia con veleno di imenotteri (2, 5, 6)

Una VIT tollerata a dosaggio protettivo in fase di mantenimento può essere proseguita durante la gravidanza.

In casi particolari, laddove non sia possibile la sostituzione del beta-bloccante, la vaccinazione può essere eseguita con particolari precauzioni.

Le linee guida inglesi recentemente pubblicate sulla allergia al veleno di imenotteri sono le uniche ad enfatizzare la necessità di sostituire gli antidepressivi triciclici a motivo della loro potenziale interazione con l'adrenalina (aritmia ed ipertensione).

L'assenza di dati significativi su una possibile interferenza della ITS in caso di concomitanti malattie autoimmuni o neoplastiche suggerisce una rivalutazione di queste malattie, come controindicazioni, nel caso di pazienti con reazioni allergiche gravi a rischio per la vita o specifici fattori di rischio per ulteriore gravità della reazione.

RISULTATO DELLA DISCUSSIONE

ITS INALANTI:

1. Alcune delle attuali controindicazioni appaiono troppo restrittive in specifiche situazioni (SLIT, pazienti rinitici).
2. Per ciò che riguarda i beta-bloccanti, è emersa la necessità di specificare sia nel caso degli allergeni inalanti che dei veleni, la preferenza per quelli cardioselettivi, laddove indispensabili.

ITS VELENO di IMENOTTERI:

Necessità di eseguire studi multicentrici per valutare se la VIT possa interferire con la malattia di base (malattie autoimmuni, infettive croniche, neoplastiche ecc.) e se quest'ultima possa incidere sulla efficacia e sicurezza della VIT.

Bibliografia

1. Walker SM, Durham SR, Till SJ, et al. Immunotherapy for allergic rhinitis. *Clin Exp Allergy, Special Issue: Special Centenary Edition on Immunotherapy* 2011; 41, 9: 1177-12002.
2. Joint Task Force on Practice Parameters; American Academy of Allergy, Asthma and Immunology; American College of Allergy, Asthma and Immunology; Joint Council of Allergy, Asthma and Immunology. *Allergen immunotherapy: a practice parameter second update. J Allergy Clin Immunol.* 2007; 120 (3 Suppl): S25-85.
3. Blaiss MS. Management of rhinitis and asthma in pregnancy. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2003; 90: 16-22.
4. Shaikh WA, Shaikh SW. A prospective study on the safety of sublingual immunotherapy in pregnancy. *Allergy* 2012; 67: 741-3.
5. Bonifazi F, Jutel M, Bilo BM, Birnbaum J, Muller U. Prevention and treatment of hymenoptera venom allergy: guidelines for clinical practice. *Allergy* 2005; 60: 1459-70.
6. Krishna MT, Ewan PW, Diwakar L, Durham SR, Frew AJ, Leech SC, Nasser SM; British Society for Allergy and Clinical Immunology. *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.

Disease management del paziente in trattamento immunoterapico

1. Aderenza all'ITS e suo monitoraggio

Le allergopatie respiratorie sono malattie croniche e l'immunoterapia allergene-specifica una "long-term therapy". Pertanto l'aderenza ad un trattamento che deve essere proseguito per 3-5 anni secondo le linee guida rappresenta un aspetto fondamentale (1).

L'immunoterapia sottocutanea riconosce come principale ostacolo all'aderenza solo gli effetti collaterali. Tali effetti rappresentano la prima causa di sospensione nei pazienti rinitici (55%), mentre la percentuale si riduce al 22% nei rinitici affetti anche da asma poiché si ha la percezione che la terapia farmacologica sia più efficace. Altri motivi di abbandono sono la non percezione di miglioramento, le errate aspettative (miglioramento dopo poche settimane),

la scarsa educazione del paziente, la durata e il costo diretto/indiretto (2). Nonostante le aspettative sull'aderenza ad una terapia somministrata sotto controllo medico, i dati nella pratica clinica non sono confortanti in alcuni studi di più lungo follow-up (4 anni) (Tabella 1). L'aderenza alla SCIT sembra comunque essere migliorata nelle ultime due decadi: dal 40-60% negli anni '90 al più recente 75-90%. La maggior aderenza è da attribuire a: miglioramento degli estratti, dose ottimale meglio individuata, riduzione del numero di dosi da somministrare, migliore educazione del paziente e dei familiari.

Per l'immunoterapia sublinguale sono disponibili alcuni dati da indagini post-marketing che nel complesso appaiono favorevoli (tasso di aderenza >75%), sia in popolazioni pediatriche che in adulti (Tabella 2) (1). Secondo tali studi, il costo risulta il motivo più comune per la so-

Tabella 1 - Aderenza alla SCIT negli studi post-marketing

Autore	N pazienti	Età	Follow-up	Aderenza
Lower	315	Bambini	4 anni	44%
Cohn & Pizzi	217	Adulti	4 anni	48%
Tinkelman	3349	Adulti	18 mesi	65%
Ruiz	247	Adulti	18 mesi	62%
Donahue	603	Adulti	4 anni	33%
More & Hagan	381	Adulti	3 anni	77%
Rhodes	1033	Adulti	3 anni	88%
Pajno	1886	Bambini	3 anni	89%

Tabella 2 - Aderenza alla SLIT negli studi post-marketing

Autore	N pazienti	Età	Follow-up	Aderenza
Marogna	319	Adulti	3 anni	80%
Lombardi	86	Adulti	2 anni	75-97%
Pajno	806	Bambini	3 anni	79%
Passalacqua	443	Adulti/adolescenti	6 mesi	76%
Passalacqua	71	Bambini	6 mesi	85%
Roder	154	Adolescenti	2 anni	77%

Tabella 3 - Drop-out all'immunoterapia sublinguale e sottocutanea nei "big trials"

Autore	Paz	Età	SIT	Allergene	Drop out%
Dahl	316	Adulti	SLIT	Graminacee	14
Durham	153	Adulti	SLIT	Graminacee	8
Didier	155	Adulti	SLIT	Graminacee	11
Worm	94	Adulti	SLIT	Graminacee	18
Bufe	126	Bambini	SLIT	Graminacee	9,5
Wahn	131	Bambini	SLIT	Graminacee	5,8
Frew	203	Adulti	SCIT	Graminacee	15

sensione, seguito da sensazione soggettiva di inefficacia e dagli effetti collaterali (prevalentemente locali). Nei cosiddetti "big trials" si sono ottenuti ottimi risultati, con pochi drop-out (Tabella 3), pur essendo questi dati non comparabili alla "real life".

Tuttavia, secondo le stime dei produttori, oltre il 70% dei pazienti non è più aderente alla SLIT dopo 3 anni dalla prescrizione (3).

Sono disponibili in letteratura anche alcuni studi comparativi (4, 5). Nel primo studio (4) le percentuali di interruzione per SLIT e SCIT nel follow-up a 1, 2 e 3 anni sono state di: 8,2% vs 5,6%, 7,7% vs 4,5%, 5,6% vs 0,8%. Nel secondo studio (5) la SLIT ha dimostrato, al 3° anno di follow-up, una migliore aderenza rispetto alla SCIT (51% vs 34%).

I motivi della scarsa aderenza sono stati valutati sistematicamente solo di recente e solo per la SLIT. In uno studio che ha valutato il punto di vista degli allergologi, tra i motivi connessi alla migliore o peggiore aderenza alla SLIT sono emersi l'efficacia percepita, il tipo di rimborso (totale, parziale, assente), la tollerabilità, gli aspetti educazionali e di training, la facilità d'uso, la tollerabilità (6). È stata recentemente ribadita sia l'importanza degli aspetti educazionali (7) che la necessità di un follow-up ravvicinato (8).

RISULTATO DELLA DISCUSSIONE

1. L'aderenza terapeutica implica l'accettazione da parte del paziente della esistenza della malattia e delle problematiche legate alla terapia proposta. Nella vita reale, i costi e l'educazione del paziente rappresentano quindi elementi cruciali per l'aderenza. Una più stretta osservazione del paziente da parte dello Specialista e/o del Medico di Medicina Generale, con strumenti di valutazione da concordare, potrebbe portare a migliori risultati.

2. Una proposta operativa potrebbe prevedere interventi di natura premiale per i medici e per i pazienti (es. esenzione dalla compartecipazione alla spesa) che raggiungano e mantengano una buona continuità di cure, da concordare con le relative strutture sanitarie. L'adozione di tale scelta costituirebbe non una spesa, bensì un investimento, come *pay for performance* strategico.

BIBLIOGRAFIA

1. Senna G, Ridolo E, Calderon M, Lombardi C, Canonica GW, Passalacqua G. Evidence of adherence to allergen-specific immunotherapy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2009; 9: 544-8.
2. Hankin CS, Cox L, Bronstone A. The health economics of allergen immunotherapy. *Immunol Allergy Clin North Am* 2011; 31: 325-41.
3. Senna G, Lombardi C, Canonica GW, Passalacqua G. How adherent to sublingual immunotherapy prescriptions are patients? The manufacturers' viewpoint. *J Allergy Clin Immunol* 2010; 126: 668-9.
4. Pajno GB, Vita D, Caminiti L, Arrigo T, Lombardo F, Incorvaia C, Barberio G. Children's compliance with allergen immunotherapy according to administration routes. *J Allergy Clin Immunol* 2005; 116: 1380-1.
5. Sieber J, Shah-Hosseini K, Mösges R. Specific immunotherapy for allergic rhinitis to grass and tree pollens in daily medical practice-symptom load with sublingual immunotherapy compared to subcutaneous immunotherapy. *Ann Med* 2011; 43: 418-24.
6. Scurati S, Frati F, Passalacqua G, et al. Adherence issues related to sublingual immunotherapy as perceived by allergists. *Patient Preference and Adherence* 2010; 4: 141-5.
7. Incorvaia C, Rapetti A, Scurati S, et al. Importance of patient's education in favouring compliance with sublingual immunotherapy. *Allergy* 2010; 26.
8. Vita D, Caminiti L, Ruggeri P, Pajno GB. Sublingual immunotherapy: adherence based on timing and monitoring control visits. *Allergy* 2010; 65: 668-9.

2. Valutazione dell'efficacia dell'ITS e suo monitoraggio

L'efficacia dell'immunoterapia allergene-specifica può essere valutata considerando differenti *end-points*: clinici, immunologici e funzionali. L'EMA nella "Guideline on the clinical development of products for specific immunotherapy for the treatment of allergic diseases" li differenzia in endpoints (outcomes) primari e secondari (1), ribadendo che l'efficacia clinica intesa come riduzione dei sintomi e del consumo di farmaci rimane al momento il gold standard di ogni valutazione (1-5).

Endpoints primari

I parametri clinici comprendono:

- 1) la valutazione combinata (2,6,7) della misurazione dell'intensità dei sintomi, che può utilizzare uno score semiquantitativo (0-3: assente, lieve, moderato, grave; più o meno dettagliato) o il metodo del VAS (visual analog scale) e della misurazione del consumo dei farmaci (applicando uno score a seconda della potenza dei farmaci prescritti)

Endpoints secondari

I parametri clinici comprendono:

- 1) la misurazione dell'intensità dei sintomi (vedi sopra)
- 2) la misurazione del consumo dei farmaci (vedi sopra)
- 3) la qualità della vita ed in generale i patient reported outcome (ACT, RHINASTHMA RAPP, o ACQ)
- 4) "Well days" ovvero giorni senza assunzione di farmaci al bisogno e con uno score sintomatologico al di sotto di una soglia prestabilita e clinicamente giustificata (1)
- 5) "Worst days" ovvero giorni con sintomi severi (8)

I parametri funzionali comprendono:

- 1) A livello nasale: la rinometria, la rinomanometria ed il test di decongestione nasale
- 2) A livello bronchiale: spirometria semplice e/o con broncodilatazione e/o stimolazione specifica (allergene) o aspecifica (metacolina, istamina, mannitolo). Nella valutazione dell'ITS sull'evoluzione dell'asma bronchiale allergico, isolato o concomitante a rinite allergica, potrebbe essere utile la misurazione dell'ossido nitrico esalato (FENO), sebbene i pochi dati disponibili in letteratura siano discordanti (9).

I parametri immunologici comprendono:

- 1) Dosaggio IgE ed IgG4 specifiche sieriche
- 2) Inibizione da parte di IgG4 della presentazione IgE-facilitata dell'allergene
- 3) Conta delle cellule T Reg1
- 4) Dosaggio IgA specifiche mucosali (solitamente salivari)
- 5) Dosaggio citochine sieriche (IL-4, IL-5, IL-10, IL-17)
- 6) Allergometria cutanea (skin prick test con reazione immediata e ritardata)
- 7) Test di provocazione (congiuntivale o nasale) allergene-specifico con dosaggio di mediatori e citochine
- 8) Dosaggio di markers biologici (ECP, HLA-G, CTLA-4, osteopontina, PTX3, etc)
- 9) Valutazione dell'espressione di markers e/o mediatori su biopsia (nasale o bronchiale)

Va sottolineato che ad oggi non esistono biomarkers adeguati né tests strumentali i cui risultati siano correlabili all'efficacia clinica dell'ITS. Inoltre la maggior parte di quelli proposti dalla letteratura è scarsamente applicabile nella routine (3), per cui i parametri clinici rimangono al momento i più utilizzabili (1, 2).

Il follow-up del paziente dovrebbe essere effettuato almeno ogni 6-12 mesi nel caso della SLIT, ma può essere più ravvicinato nel caso di reazioni locali e/o sistemiche, di cambiamento dell'estratto allergenico, di necessità di modificare la terapia per la gestione della patologia allergica sottostante o delle comorbidità. Nel follow-up occorre valutare sia l'efficacia clinica (4-Point Rating Scale, Visual Analogue Scale, Asthma Control Test) sia il consumo dei farmaci sintomatici/relievers con metodiche simili nella popolazione sia adulta che pediatrica.

Di seguito vengono riportate alcune metodiche strumentali che potrebbero essere utili per il follow up.

1. Indagini strumentali delle vie aeree superiori:

Analisi della Citologia Nasale: Potrebbe essere utilizzata nei casi in cui la risposta alla terapia è insoddisfacente e/o si sospetta una complicanza (10).

Endoscopia nasale: Dovrebbe essere utilizzata preliminarmente alla prescrizione della immunoterapia e successivamente utilizzata nei casi in cui la risposta alla terapia appare insoddisfacente o si sospetta una complicanza o la presenza di altre condizioni patologiche (deviazione del setto, rinosinusite, poliposi) (11).

2. Indagini strumentali delle vie aeree inferiori:

Spirometria: È il gold standard per identificare e quantificare l'ostruzione e monitorare quindi la risposta alla terapia (12).

Ossido Nitrico esalato (FeNO): Test utile per valutare in generale l'andamento clinico, ma meritevole di ulteriore verifica prima di essere considerato appropriato nel monitoraggio della efficacia della ITS (9).

Nel follow-up del paziente in ITS, il mancato miglioramento clinico può essere anche imputato a: mancata attuazione di norme di prevenzione ambientale, esposizione ad elevati livelli allergenici, esposizione a trigger aspecifici (es. fumo di sigaretta), bassa dose allergenica somministrata con l'immunoterapia nonché scarsa compliance del paziente.

RISULTATO DELLA DISCUSSIONE

1. Utilizzo combinato nella pratica clinica della valutazione dei sintomi e dell'uso dei farmaci (come suggerisce l'EMA per la valutazione dell'efficacia dell'ITS nei trials clinici).
2. Necessità di validazione "indipendente" degli endpoints primari, tuttora carente.
3. Necessità di individuare biomarkers utilizzabili nella pratica clinica.

BIBLIOGRAFIA

1. EMEA/CHMP/EWP/18504/2006 "Guideline on the clinical development of products for specific immunotherapy for the treatment of allergic diseases" 20 November 2008.
2. Canonica GW, Baena Cagnani CE, Bousquet J, et al. Recommendations for standardization of clinical trials with allergen specific immunotherapy for respiratory allergy. A statement of a World Allergy Organization (WAO) taskforce. *Allergy* 2007; 62: 317-24.
3. Senna G, Calderon M, Makatsori M, Ridolo E, Passalacqua G. An evidence-based appraisal of the surrogate markers of efficacy of allergen immunotherapy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2011; 11: 365-80.
4. Pfaar O, Kleine-Tebbe J, Hörmann K, Klimek L. Allergen-specific immunotherapy: which outcome measures are useful in monitoring clinical trials? *Immunol Allergy Clin North Am* 2011; 31: 289-309.
5. Calderon MA, Eichel A, Makatsori M, Pfaar O. Comparability of subcutaneous and sublingual immunotherapy outcomes in allergic rhinitis clinical trials. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2012; 12: 249-56.

6. Grouin JM, Vicaut E, Jean-Alphonse S, Demoly P, Wahn U, Didier A, de Beaumont O, Montagut A, Le Gall M, Devillier P. The average Adjusted Symptom Score, a new primary efficacy end-point for specific allergen immunotherapy trials. *Clin Exp Allergy* 2011; 41: 1282-8.
7. Häfner D, Reich K, Matricardi PM, Meyer H, Kettner J, Narkus A. Prospective validation of Allergy-Control-SCORE(TM): a novel symptom-medication score for clinical trials. *Allergy* 2011; 66: 629-36.
8. Durham SR, Birk AO, Andersen JS. Days with severe symptoms: an additional efficacy endpoint in immunotherapy trials. *Allergy* 2011; 66: 120-3.
9. Prieto L, Palacios R, Aldana D, Ferrer A, Perez-Frances C, Lopez V, Rojas R. Effect of allergen-specific immunotherapy with purified Alt a1 on AMP responsiveness, exhaled nitric oxide and exhaled breath condensate pH: a randomized double blind study. *Allergy Asthma Clin Immunol* 2010; 6: 27 (1-11).
10. Gelardi M, Incorvaia C, Passalacqua G, Quaranta N, Frati F. The classification of allergic rhinitis and its cytological correlate. *Allergy* 2011; 66: 1624-1625.
11. Wallace DV, Dykewicz MS, Bernstein DI, et al. The diagnosis and management of rhinitis: An updated practice parameter. *J Allergy Clin Immunol* 2008; 122: S1-S84.
12. Laszlo G. Standardisation of lung function testing: helpful guidance from the ATS/ERS Task Force. *Thorax* 2006; 61: 744-6.

3. Valutazione e monitoraggio delle reazioni avverse a SCIT

Immunoterapia con inalanti

La sicurezza dell'immunoterapia specifica è un parametro di grande interesse per la valutazione globale del trattamento. La maggior parte dei dati sulle reazioni avverse (RA) proviene dai grandi surveys statunitensi, che riportano in media una reazione fatale ogni 2-2,5 milioni di iniezioni (1), sebbene nell'ultimo decennio le morti da ITS siano praticamente scomparse. I dati Europei sono più frammentari. Una recente survey italiana (2) ha concluso che la SCIT per allergeni inalanti è un trattamento sicuro, considerando l'incidenza del 3,6% di reazioni sistemiche (0,15% delle iniezioni) in 1738 pazienti sottoposti al trattamento e il verificarsi di una sola reazione di IV grado su 60785 iniezioni effettuate.

È importante sottolineare che la pratica della SCIT è profondamente diversa negli USA, dove si utilizzano estratti mediamente più concentrati e si usano miscele di numerosi allergeni iniettati spesso contemporaneamente (3).

Gli eventi avversi più comuni sono quelli locali (dolore, edema, eritema in sede di iniezione). Le rare reazioni sistemiche (orticaria/angioedema, edema glottideo, rinite, asma, anafilassi) molto spesso sono dovute ad errore umano (errata tecnica, scambio di estratti, ritardo nella terapia di emergenza) (4) anche se talvolta per la reazione non vi è una apparente spiegazione. Poiché la maggior parte delle reazioni sistemiche è immediata, è indispensabile mantenere in osservazione il paziente per almeno trenta minuti dopo l'iniezione (5) e prescrivere la terapia da effettuare a domicilio nel caso di reazioni ritardate (6). Fattori di rischio comprovati per le reazioni sistemiche sono l'asma grave, l'asma non controllato dalla terapia sintomatologia o presenza di sintomatologia in atto, e le reazioni sistemiche a precedenti iniezioni. Il trattamento con betabloccanti non cardioselettivi può ridurre l'efficacia dell'adrenalina, ma non è di per sé fattore di rischio per lo sviluppo di reazioni avverse. Elementi di allarme per possibile anafilassi sono l'interessamento di più distretti contemporaneamente (respiratorio, cutaneo, addominale) e l'ipotensione (7). In tutti questi casi, la somministrazione di adrenalina intramuscolo non deve essere ritardata in quanto i rischi connessi all'utilizzo dell'adrenalina sono inferiori a quelli di un'anafilassi in atto. Chi somministra la SCIT dovrebbe avere a disposizione set per accesso venoso, soluzione fisiologica, adrenalina, broncodilatatori beta2 agonisti inalatori a rapida azione, steroidi ed antistaminici iniettabili e per os, glucagone, ossigeno, e pallone di Ambu (5). La gravità delle reazioni sistemiche da SCIT viene tradizionalmente valutata secondo la classificazione WHO (5), ma di recente è stata introdotta una nuova classificazione da parte della World Allergy Organization (8), che dovrebbe essere preferita, per uniformare e facilitare i monitoraggi su larga scala. Per buona pratica clinica ogni reazione sistemica deve essere segnalata su apposita scheda al servizio di farmacovigilanza.

Immunoterapia con veleno di imenotteri

Durante l'immunoterapia specifica per veleno di imenotteri si possono verificare sia reazioni locali (locali estese fino al 50% dei pazienti) sia reazioni sistemiche (2-20%), con utilizzo di adrenalina nello 0,2-5% dei pazienti (9). Una review della letteratura dal 1980 al 2011 ha dimostrato un'incidenza globale di reazioni sistemiche durante VIT dell'11,8%, confermando la maggiore frequenza delle reazioni sistemiche durante VIT con veleno di ape (25%) rispetto a VIT con veleni di vespidi (5,8%) (10). Altri fattori di rischio per insorgenza di reazioni indesiderate in

corso di VIT sono stati identificati nella fase di build-up (rispetto a quella di mantenimento), nel tipo di schema utilizzato per l'incremento, nell'età anziana (verosimilmente in relazione alla presenza di malattie cardiovascolari) e nella concomitante presenza di malattie dei mastociti o di elevati livelli basali di triptasi (quest'ultimi limitatamente alla fase di incremento) (9).

RISULTATO DELLA DISCUSSIONE

1. I dati relativi alla sicurezza devono essere allargati, dal momento che quelli riportati in Europa si riferiscono a pochi studi e soprattutto sono studi che raggruppano brands e estratti diversi.
2. Per ciò che attiene i veleni, si conferma la necessità di validare o studiare nuove strategie per la VIT con veleno di ape.

BIBLIOGRAFIA

1. Windom H, Lockey R. An update on the safety of specific immunotherapy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2008; 8: 571-6.
2. Schiappoli M, Ridolo E, Senna G, et al. A prospective Italian survey on the safety of subcutaneous immunotherapy for respiratory allergy. *Clin Exp Allergy* 2009; 39: 1569-74.
3. Cox L, Jacobsen L. Comparison of allergen immunotherapy practice patterns in the United States and Europe. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2009; 103: 451-59.
4. Bernstein DI, Wanner M, Borish L, Liss GM. Twelve-year survey of fatal reactions to allergen injections and skin testing: 1990-2001. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 113: 1129-36.
5. Allergen immunotherapy: therapeutic vaccines for allergic diseases. *Allergy* 1998; 53: 1-42.
6. Winther L, Arnved S, Malling HJ, Nolte H, Mosbech M. Side-effects of allergen-specific immunotherapy: a prospective multi-centre study. *Clin Exp Allergy* 2006; 36: 254-60.
7. Sampson HA, Munoz-Furlong A, Campbell RL, et al. Second symposium on the definition and management of anaphylaxis: summary report. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 117: 391-7.
8. Cox L, Larenas-Linnemann D, Lockey RF, Passalacqua G. Speaking the same language: The World Allergy Organization Subcutaneous Immunotherapy Systemic Reaction Grading System. *J Allergy Clin Immunol*. 2010; 125: 569-74.
9. Bilò MB, Bonifazi F. Hymenoptera venom immunotherapy. *Immunotherapy* 2011; 3: 229-46.
10. Incorvaia C, Frati F, Dell'Albani I, et al. Safety of hymenoptera venom immunotherapy: a systematic review. *Expert Opin Pharmacother* 2011; 12: 2527-32.

4. Valutazione e monitoraggio della reazioni avverse a SLIT

La valutazione e il monitoraggio delle reazioni avverse a SLIT sono tra gli outcomes secondari raccomandati per i trials clinici con Immunoterapia specifica (SIT); tuttavia tale aspetto non sempre è adeguatamente riportato. Sulla base dei dati disponibili, le RA sistemiche (orticaria generalizzata, angioedema, asma) hanno un'incidenza tra l'1 e il 10% dei pazienti; sembrano essere dose-dipendenti e allergene-dipendenti. Molto rari (1 caso su 100 milioni di somministrazioni) i casi di anafilassi, nessuno fatale (1), e comunque spesso occorsi con pratiche di somministrazione non ottimali. Le RA locali (prurito al cavo orale, edema della lingua/labiale, sintomi gastrointestinali), manifestazioni in genere immediate, di breve durata e a risoluzione spontanea, possono intervenire nel 60-85% dei pazienti (adulti e pediatrici). Contrastanti sono i dati sulla dose-dipendenza e sulla correlazione con il tipo di schema terapeutico (2); tuttavia l'incidenza è maggiore alla prima dose e nella fase di induzione (3). Le RA condizionano negativamente la treatment satisfaction del paziente e sono tra le più comuni cause di scarsa aderenza al trattamento. È dunque di cruciale importanza monitorare le RA durante l'intera durata della ITS, informare il paziente della possibilità di RA, educarlo a riconoscerle, valutarle ed eventualmente trattarle adeguatamente. Per limitare l'insorgenza di RA può essere utile: valutare i fattori di rischio del paziente (aspecifici: patologie cardiovascolari, terapie croniche con beta-bloccanti non cardioselettivi; specifici: asma non controllato, pregresse reazioni avverse a SCIT, lesioni della mucosa orale) (1), sovradosaggio, miscele estemporanee di allergeni. La gravità non rappresenta controindicazione alla SLIT (4). Analogamente alla SCIT, per buona pratica clinica ogni reazione sistemica da SLIT deve essere segnalata su apposita scheda al servizio di farmacovigilanza.

2. Va discusso con più attenzione il problema della tollerabilità locale nella SLIT che può essere critica in ottica di compliance.
3. Necessità di un sistema di classificazione delle RA specificamente disegnato per la SLIT (includendo tempo di latenza tra ingestione e insorgenza delle manifestazioni; durata; gravità; frequenza)
4. Necessità di linee guida condivise sulla gestione della SLIT in caso di RA, in base alla loro gravità e frequenza (premedicazione, aggiustamento della dose, interruzione, modalità di ripresa, adrenalina auto-somministrata)
5. Individuazione e classificazione dei fattori di rischio specifici per RA.
6. Necessità di valutare la sicurezza e tollerabilità della SLIT negli asmatici gravi o non controllati.

BIBLIOGRAFIA

1. Calderon MA, Simons FE, Malling HJ, Lockett RF, Moingeon P, Demoly P. Sublingual allergen immunotherapy: mode of action and its relationship with the safety profile. *Allergy* 2012; 67: 302-11.
2. Calderon MA, Larenas B, Kleine-Tebbe J, et al. European Academy of Allergy and Clinical Immunology task force on "dose-response relationship in allergen-specific immunotherapy". *Allergy* 2011; 66: 1345-59.
3. Passalacqua G, et al. Specific Immunotherapy in asthma: efficacy and safety. *Clin Exp Allergy* 2011; 41: 1247-55.
4. Shaikh WA, Shaikh SW. A prospective study on the safety of sublingual immunotherapy in pregnancy. *Allergy* 2012; 67: 741-3.

RISULTATO DELLA DISCUSSIONE

1. La sicurezza della SLIT è maggiore della SCIT. Tuttavia appare necessaria la realizzazione di un registro nazionale di segnalazione delle reazioni avverse.

5. Valutazione della qualità di vita

Immunoterapia con inalanti

L'impatto delle allergopatie respiratorie sulla qualità della vita (QoL) è ampiamente dimostrato ed esistono numerosi strumenti (questionari) per la valutazione specifica (1). Di recente è stato introdotto, anche nell'ambito delle allergie, il concetto di Patient Reported Outcomes (PROs) a indicare comprensivamente tutto ciò che nell'ottica del paziente è collegato al suo stato di salute/benessere, senza l'interpretazione o l'"interferenza" del medico. Aspetti considerati come PROs riguardano ad esempio: sintomi, Health Related QoL, percezione della malattia, soddisfazione e aderenza nei confronti del trattamento terapeutico (1). Le più recenti linee guida internazionali prevedono la valutazione della QoL e degli altri PROs tra gli outcomes (primari o secondari) dei trials clinici disegnati per determinare l'efficacia della ITS nell'allergia respiratoria, mentre il documento EMA considera la valutazione del parametro QoL come endpoint secondario (2). In particolare si raccomanda l'utilizzo di strumenti validati, coerenti con lo specifico outcome dichiarato, età-specifici e patologia-specifici data la maggior sensibilità di questi ultimi rispetto a questionari generici, necessari invece per il confronto

di popolazioni diverse (sani vs malati, rinitici vs asmatici). Alcuni degli strumenti attualmente in uso sono riportati in Tabella 1.

L'interpretazione dei risultati deve considerare le variabili paziente-correlate che potrebbero influenzare i PROs, come alessitimia, ansietà e depressione, coping, stress (1). Da vari recenti trials randomizzati e controllati emerge come la ITS (SCIT e SLIT) migliori significativamente la QoL (il RQLQ è lo strumento più diffuso) (3-5); in alcuni casi è stato chiaramente registrato un effetto dose-risposta. I dati presenti in letteratura si riferiscono per lo più a pazienti rinitici con mono/poli sensibilizzazione a pollini.

Immunoterapia con veleno di imenotteri

Una reazione anafilattica da puntura di imenottero costituisce un evento traumatico per il paziente, con condizionamento del carattere, della vita sociale e a volte dell'attività lavorativa.

Con l'utilizzo di un questionario specifico e validato è stato possibile confermare che l'allergia al veleno di Vespidi, indipendentemente dalla gravità della reazione, è in grado di incidere pesantemente sulla QoL dei soggetti che ne soffrono (6).

Tabella 1 - Esempi di strumenti "Patient-Reported Outcomes" (PROs)

PROs	Tool	Voce Bibliografica
Aderenza	AI4-scale ASK-20 Medication Adherence Scale	Jank, 2009 Matza, 2008 Morisky, 1986
Percezione di malattia	Illness Perception Questionnaire (IPQ-R)	Weinman, 1996
Sintomi e scores compositi	Visual Analog Scale (VAS) Urticaria Activity Score (UAS) Asthma Control Test (ACT) Asthma Control Questionnaire (ACQ)	Bousquet, 2007 Bousquet, 2009 Mlynek, 2008 Nathan, 2004 Juniper, 1999
Soddisfazione	Satisfaction for Medicine - Questionnaire (SATMED-Q) Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication (TSQM) Satisfaction Profile (SAT-P)	Ruiz, 2008 Atkinson, 2004 Majani, 2001
Preferenze	Patient Satisfaction and Preference Questionnaire (PASAPQ) Clinical Trial Patient Preference Questionnaire (CTPPQ) Sensory Perceptions Questionnaire (SPQ)	Kozma, 2005 Meltzer, 2005 Lennox, 2004
Propensione a pagare la terapia	Willingness-to-pay questionnaire	Lloyd, 2008 Keith, 2000

L'immunoterapia specifica per via iniettiva migliora la QoL dei pazienti allergici al veleno delle vespe (7), in confronto alla adrenalina autoiniettabile, il cui possesso è stato invece percepito dalla maggiore parte dei pazienti come una soluzione inadeguata ed opprimente.

RISULTATO DELLA DISCUSSIONE

1. Necessità di correlazione tra PROs e symptom-medication score (dati contrastanti in letteratura) così come tra PROs e stato di malattia (PNIF/citologia nasale nella rinite; funzionalità respiratoria/FeNO nell'asma).
2. Necessità di valutazione dei PROs nei trials con pazienti asmatici e nei trials con pazienti pediatrici, con particolare attenzione ad aspetti quali disturbi del sonno, resa scolastica ecc.
3. Validazione dei tools disponibili in altre lingue
4. Valutazione della "treatment satisfaction" tramite strumenti specificamente disegnati per la ITS.

BIBLIOGRAFIA

1. Baiardini I, Bousquet PJ, Brzoza Z, et al; Global Allergy and Asthma European Network. Recommendations for assessing patient-reported outcomes and health-related quality of life in clinical trials on allergy: a GA(2)LEN taskforce position paper. *Allergy* 2010; 65: 290-5.
2. EMEA/CHMP/EWP/18504/2006 "Guideline on the clinical development of products for specific immunotherapy for the treatment of allergic diseases" 20 November 2008.
3. Durham SR, Emminger W, Kapp A, et al. SQ-standardized sublingual grass immunotherapy: confirmation of disease modification 2 years after 3 years of treatment in a randomized trial. *J Allergy Clin Immunol* 2012; 129: 717-25
4. Didier A, Worm M, Horak F, et al. Sustained 3-year efficacy of pre- and coseasonal 5-grass-pollen sublingual immunotherapy tablets in patients with grass pollen-induced rhinoconjunctivitis. *J Allergy Clin Immunol* 2011; 128: 559-66.
5. Powell RJ, Frew AJ, Corrigan CJ, Durham SR. Effect of grass pollen immunotherapy with Alutard SQ on quality of life in seasonal allergic rhinoconjunctivitis. *Allergy* 2007; 62: 1335-8.
6. Oude Elberink JNG, de Monchy JGR, Brouwer JLP, Golden DBK, Guyatt GH, Dubois AEJ. Development and validation of the vespil allergy quality of life questionnaire (VQLQ). *J Allergy Clin Immunol* 2002; 109: 162-70.
7. Oude Elberink JN, de Monchy J, van der Heide S, et al. Venom immunotherapy improves health related quality of life in patients allergic to yellow jacket venom. *J Allergy Clin Immunol* 2002; 110: 174-82.

6. Il trattamento farmacologico in associazione all'ITS

Non c'è incompatibilità tra ITS e terapie farmacologiche; pertanto, laddove necessario, possono essere assunte contemporaneamente (1,2). Nessuno dei farmaci utilizzati per asma e/o rinite è controindicato durante l'immunoterapia. Poiché la terapia farmacologica svolge di fatto un'attività di controllo dei sintomi e/o della flogosi allergica e non esercita effetti sostanziali e long-term sui meccanismi patogenetici, uno degli obiettivi dell'ITS è anche quello di ridurre il consumo dei farmaci sintomatici (3). Pertanto durante l'ITS l'uso dei farmaci, una volta ottenuto il controllo della patologia di base, andrebbe limitato al bisogno, anche perché il loro consumo rappresenta un parametro di valutazione dell'efficacia dell'ITS. Inoltre un loro uso continuo ed indiscriminato non consente di comprendere l'efficacia clinica dell'ITS.

In conclusione: a) farmacoterapia e immunoterapia hanno meccanismi diversi; b) i farmaci e l'ITS non sono mutuamente esclusivi; c) il loro effetto è additivo; d) l'ITS consente un risparmio di farmaci sintomatici; e) l'ITS, a differenza dei farmaci sintomatici, ha effetti preventivi e a lungo termine.

RISULTATO DELLA DISCUSSIONE

1. Identificazione della tipologia di paziente che necessita più frequentemente di terapia farmacologica in aggiunta all'ITS.
2. Valutazione della durata dei cicli di terapia farmacologica eventualmente necessaria.

BIBLIOGRAFIA

1. *Allergen immunotherapy: therapeutic vaccines for allergic diseases.* Geneva: January 27-29 1997. *Allergy* 1998; 53: 1-42.
2. Canonica GW, Bousquet J, Casale T, et al. Sub-lingual immunotherapy: World Allergy Organization Position Paper 2009. *Allergy* 2009; 64 Suppl 91: 1-59.
3. Zielen S, Kardos P, Madonini E. Steroid-sparing effects with allergen-specific immunotherapy in children with asthma: a randomized controlled trial. *J Allergy Clin Immunol* 2010, 126: 942-9.

7. Ruolo delle co-morbilità nella prescrizione dell'ITS

Le co-morbilità possono avere o meno un comune meccanismo fisiopatologico o rappresentare una complicanza della malattia di base (come ad es. la rinosinusite) (1). Schematicamente le co-morbilità che riconoscono lo stesso meccanismo fisiopatologico presenti sia in età pediatrica che nell'età adulta sono la congiuntivite e l'asma bronchiale. L'immunoterapia specifica (SLIT e SCIT) si è dimostrata efficace nella rinocongiuntivite allergica, associata o meno all'asma bronchiale, e nel ridurre l'insorgenza e/o i sintomi asmatici nei soggetti con rinite (2, 3). Altre possibili co-morbilità possono essere la sindrome orale allergica (SOA), la dermatite atopica (in particolare con la coesistenza di sensibilizzazione agli acari maggiori della polvere) e l'esofagite eosinofila. Per la dermatite atopica e la SOA si rimanda ai relativi capitoli. Non vi sono al momento dati sul possibile ruolo della ITS nella esofagite eosinofila.

Tra le co-morbilità che rappresentano una complicanza della patologia di base in età adulta, va annoverata la rinosinusite, con e senza poliposi, mentre, in età pediatrica, rivestono un ruolo importante sia la rinosinusite che l'otite media catarrale. Esiste un solo studio che dimostrerebbe l'utilità della ITS in pazienti pediatrici con rinite associata a otite media catarrale (4).

È compito dell'Allergologo valutare la presenza di co-morbilità e l'impatto clinico che queste potenzialmente possono avere sulla rinite nel contesto del risultato clinico perseguibile con l'introduzione dell'ITS (5).

RISULTATO DELLA DISCUSSIONE

Necessità di studi volti a verificare l'effetto dell' ITS sulle complicanze della rinite allergica, come ad esempio la possibilità di ridurre le riacutizzazioni di tipo sinusitico.

BIBLIOGRAFIA

1. Sun HL, Yeh CJ, Ku MS, Lue KH. Coexistence of allergic diseases: patterns and frequencies. *Allergy Asthma Proc* 2012; 33: 1-4.
2. Radulovic S, Calderon MA, Wilson D, Durham S. Sublingual immunotherapy for allergic rhinitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; 12:CD002893.
3. Calderon MA, Alves B, Jacobson M, Hurwitz B, Sheikh A, Durham S. Allergen injection immunotherapy for seasonal allergic rhinitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; 1: CD001936.
4. Hurst DS. Efficacy of allergy immunotherapy as a treatment for patients with chronic otitis media with effusion. *Int J Pediatr Otorinolaryngol* 2008; 72: 1215-23.
5. Cox L, Nelson H, Lockey R, et al. Allergen immunotherapy: a practice parameter third update. *J Allergy Clin Immunol* 2011; 127(1 Suppl): S1-55.

Aspetti regolatori, farmaco-economia ed accesso alle cure

1. La situazione regolatoria in Europa

L'elevata prevalenza delle malattie allergiche e la loro cronicità, insieme alla disponibilità sul mercato di un elevato numero di prodotti, conferiscono all'immunoterapia specifica con allergeni una particolare priorità nell'agenda regolatoria europea e nazionale.

La normativa europea sull'ITS si basa su : a) Leggi (1, 2) e Pharmacopea Europea (3), obbligatorie per tutti gli Stati Membri; b) Direttive (4-7), non obbligatorie ma che impongono agli Stati Membri di promulgare una propria legislazione ad esse aderente; c) Linee Guida dell'Agenzia Europea del Farmaco –EMA– (8-10), di puro orientamento, ma che richiedono una giustificazione in caso di non aderenza; d) Linee Guida o Position Statements di Società Scientifiche, quale quella dell'EAACI (11), di sicura utilità per una buona pratica clinica ma prive di valore regolatorio.

Per garantire un più sicuro impiego dei farmaci in età pediatrica il 26/01/2007 è entrato in vigore un nuovo regolamento in base al quale la richiesta di autorizzazione alla commercializzazione di nuovi farmaci deve comprendere i risultati degli studi condotti in età pediatrica in accordo con il cosiddetto Piano di Investigazione Pediatrica (PIP), a meno che l'EMA non abbia concesso un differimento per proroga dello sviluppo farmacologico o una deroga ritenendo tale sviluppo non necessario o inappropriato in età pediatrica.

I PIP approvati da un apposito comitato pediatrico dell'EMA sono vincolanti per le aziende e comprendono la documentazione necessaria per lo sviluppo e l'autorizzazione dei medicinali in età pediatrica per garantire la qualità, la sicurezza e l'efficacia degli stessi relativamente alla specifica patologia.

BIBLIOGRAFIA

1. Regulation No. 726/2004/ec laying down Community Procedures for the authorization and supervision of medicinal products for human and veterinary use and establishing a EMA. O J 2004; 136: 1-3.
2. Regulation No. 1901/2001/EC on medicinal products for pediatric use and amending Regulation EEC No. 1768/92, Directive 2001/83/EC and Regulation No. 726/2004/EC O J 2006; 378: 1-19
3. Monograph on allergen products.01/2010:1063
4. Directive 2001/83/EC of the European Parliament and of the Council on the community Code relating to medicinal products for human use. O J 2004;1,341:67-12.
5. Directive 2001/20/EC of the European Parliament and of the Council on the approximation of the laws, regulations and administrative provisions of the Member States relating to the implementation of good clinical practice (GCP) in the conduct of clinical trials on medicinal products for human use. O J 2001; 1, 121: 24-44.
6. Commission Directive 2003/63/EC amending Directive 2001/83/EC. O J 2003/1.159: 46-94.
7. Commission Directive 2003/94/EC laying down the principles and guidelines of good manufacturing practice in respect of medicinal products for human use and investigational medicinal products for human use. O J 2003; 262: 22-6.
8. EMA Guideline on allergen products: production and quality issues. CHMP/BWP/304831/2007
9. EMA Guideline on the Clinical Development of Product for SIT for the treatment of allergic Diseases. 2008. CHMP/EWP/18504/2006.
10. EMA Standard Pediatric Investigation Plan. EMA/PDCO/737605/2009. Revision 2, 3-3-2010.
11. Malling HJ, Weeke B. EAACI Immunotherapy position paper. Allergy 1993; 48 (Suppl. 14): 9-45.

2. La situazione regolatoria in Italia

In Italia la prima regolamentazione sull'ITS risale al 1991 (D.L. 178 del 29-5-1991 e successivo D.M. 13-12-1991) che ne regolava l'Autorizzazione all'Immissione in Commercio (AIC) come Named-Patient Products (NPP), sulla base di requisiti di produzione in Good Clinical Practice (GCP), tracciabilità e farmacovigilanza.

Il quadro normativo ha successivamente subito una sostanziale modifica a seguito delle Direttive Comunitarie 2001/83/CE e 2003/94/CE, recepite nel D.L. 219 del 24-4-2006 e successive modifiche.

Tali Direttive Comunitarie e il D.L. 219 sanciscono due aspetti fondamentali per gli estratti allergenici utilizzati nell'ITS:

1. Gli allergeni sono "medicinali immunologici" che hanno lo scopo di individuare o indurre una modificazione acquisita specifica della risposta immunitaria verso un agente allergizzante.
2. Tutti i medicinali prodotti con un processo industriale – e quindi anche gli estratti allergenici – richiedono una AIC secondo le norme previste per tutti i farmaci (centralizzata, con mutuo riconoscimento, decentralizzata o nazionale).

Pertanto, a seguito di tali normative, gli estratti allergenici devono avere l'AIC. Gli estratti allergenici in commercio grazie al D.M. 13-12-1991 dovrebbero essere sottoposti ad iter registativo (1,2).

In realtà, l'Art. 5 della Direttiva 2001/83 (e il D.L. 219, Art.5, GU n.142 del 21-6-2006) prevedono alcune eccezioni che hanno consentito in alcuni Paesi europei di continuare l'impiego della ITS come NPP (1,2).

In Italia, tuttavia, la situazione è più complessa in quanto il citato art. 5 del D.L.219 fa riferimento, ai fini della prescrizione, alle disposizioni previste dall'art.5 del D.L. 17-2-1998 n.23 convertito con modificazioni dalla legge 8-4-1998 n.94, legge "recante disposizioni urgenti in materia di sperimentazioni cliniche in campo oncologico e altre misure in materia sanitaria", nota anche come legge Di Bella, che stabilisce che i medici possono prescrivere preparazioni magistrali sotto la propria responsabilità, ma "esclusivamente a base di principi attivi descritti nella farmacopea dei Paesi dell'Unione Europea o contenuti in medicinali prodotti industrialmente di cui è autorizzato il commercio in Italia o in altro Paese dell'Unione Europea".

È evidente che, in assenza di una modifica legislativa del D.L. 219, la possibilità di una prescrizione di ITS come preparazione magistrale sia in Italia molto più controversa che in altri Paesi come la Germania o la Francia.

Per tali motivi l'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) nell'ottobre del 2009 ha istituito un Gruppo di Lavoro sugli Allergeni, con l'obiettivo di:

- Stabilire e verificare, in via transitoria, l'esistenza di requisiti minimi di qualità, efficacia e sicurezza per i prodotti attualmente in commercio come NPP con AIC grazie al D.M. 13-12-1991
- Definire l'iter registrativo per gli estratti allergenici (iter peraltro già seguito da alcune case produttrici per alcuni allergeni).

Per agevolare tale processo regolatorio, l'AIFA ha inserito l'immunoterapia allergene-specifica tra le tematiche oggetto di finanziamento per studi di ricerca indipendente (3).

BIBLIOGRAFIA

1. Kaul S, May S, Luttkopf D, Vieths S. Regulatory environment for allergen-specific immunotherapy. *Allergy* 2011; 66: 753-64.
2. Kroon AM. The EAMG position on the regulation of existing products for treatment with special reference to named-patient products. *Arch Paul Ehrlich Inst* 2003; 94: 7-14.
3. Bonini S. Regulatory aspects of Allergen Specific Immunotherapy, *WAO J* 2012.

3. Le linee guida EMA sulla qualità degli estratti

Essendo considerati "medicinali immunologici" (1) gli estratti allergenici utilizzati sia per la diagnosi che per la terapia devono soddisfare caratteristiche di qualità analoghe a quelle richieste per altri farmaci.

Norme di buona fabbricazione garantiscono la qualità degli estratti naturali purificati o eventualmente modificati (allergoidi/coniugati). Gli allergeni ricombinanti sono sottoposti ad una differente normativa secondo le linee guida per i prodotti biotecnologici. (2).

Estratti preparati da specie, generi o famiglie differenti sono raggruppabili in "gruppi omologhi" in base alle 1) proprietà chimico-fisiche e biologiche, 2) cross-reattività e omologia strutturale 3) identica composizione e 4) medesima procedura di fabbricazione dell'estratto o del prodotto finito. Un membro di ogni gruppo è selezionato come rappresentante della specie; qualità, efficienza ed efficacia dell'estratto sono tarati su questo allergene secondo le indicazioni EMA (allegato 1 a CHMP/BWP/304831/2007) (3).

L'EMA precisa le norme e le modalità per validare ogni step della fabbricazione e, per i ricombinanti, come indicare le linee cellulari che producono la proteina. In particolare è richiesto di specificare l'origine dell'estratto grezzo (origine geografica, metodi di coltivazione/allevamento), la misura di altri allergeni inquinanti (<1%) e i metodi di raccolta. Le aziende produttrici devono dimostrare di ottenere gli stessi risultati analitici batch to batch e dimostrare la validità delle procedure di controllo di qualità (pool di sieri ben caratterizzati).

Tutte le preparazioni sono sottoposte a test di "potenza biologica" prima della miscelazione dei singoli allergeni di gruppo omologo, alla misurazione dell'allergenicità del prodotto finito per singolo allergene o totale e alle prove di stabilità, parte essenziale per l'autorizzazione al commercio.

Una serie di test di laboratorio determina l'attività allergenica (specifici ELISA, inibizione del RAST). Gli allergeni da DNA ricombinante devono essere caratterizzati e quantificati considerando che le loro caratteristiche dipendono dal modo di coltivazione della linea cellulare che li produce.

Ogni produttore stabilisce lo standard interno (IHRP), riproducibile e in grado di definire l'allergenicità del singolo allergene (identificato da nomenclatore internazionale), le caratteristiche strutturali e biochimiche, il peso molecolare e la potenza allergenica. Il Nordic Council of Medicines e la FDA hanno fissato le regole per la standardizzazione in vivo a completamento di quelle in vitro. Il produttore deve inoltre fornire la flow chart con gli step che generano il prodotto finito specificando la lista delle sostanze attive presenti, i metodi e i risultati dei controlli utilizzati, le modalità di confezionamento e le tecniche di sterilizzazione. L'EMA precisa per ogni tipologia di prodotto allergenico (non modificato, allergoide, miscele, ricombinanti, etc) le metodologie di controllo previste. Particolare attenzione è posta al controllo della stabilità nel tempo reale e alla garanzia della sterilità del prodotto.

BIBLIOGRAFIA

1. DL 24 aprile 2006, n. 219. "Attuazione della direttiva 2001/83/CE (e successive direttive di modifica) relativa a un codice comunitario concernente i medicinali per uso umano, nonché della direttiva 2003/94/CE.
2. EMEA/CHMP/BWP/157653/2007 "Guideline On Development, Production, Characterization And Specifications For Monoclonal Antibodies And Related Products" 18/12/2008.
3. EMEA/CPMP/BWP/243/96 and "CHMP/BWP/304831/2007 "Guideline On Allergen Products: Production And Quality Issues" 20/11/2008.

4. Le linee guida EMA sui clinical trials

Alcuni limiti riconosciuti dei trials sono: la scelta di misure di outcome di scarso rilievo clinico, il mancato coinvolgimento di operatori e pazienti nel definire gli obiettivi del trattamento e la mancata presa d'atto delle evidenze già disponibili. Una rilevante parte dei lavori non è inoltre pubblicata per errori metodologici, mancato dettaglio delle procedure, interpretazione dei dati difforme dall'analisi statistica e/o risultati non graditi dagli sponsor (sovrastima dei benefici).

Metanalisi ben condotte e mega-trials sono invece strumenti accurati per misurare l'efficacia dei trattamenti sanitari. Il sistema CONSORT (Consolidated Standards of Reporting Trials) è lo strumento internazionale in continuo aggiornamento che assiste autori, revisori, esperti di metanalisi e lettori nell'approccio critico alla ricerca, proponendo una "check list" delle informazioni che devono essere incluse nel report.

L'EMA ha esaminato i molteplici fattori che condizionano l'interpretazione dei dati di un trial fin dal 2001 (1) e fornito indicazioni, in continuo aggiornamento, su come utilizzare gli studi clinici per definire il miglior rischio/beneficio dei processi di diagnosi e terapie correlate. La corretta impostazione di uno studio controllato, numerosità del campione, indicazione degli obiettivi primari e secondari e l'elaborazione statistica sono punti irrinunciabili.

Le Linee Guida di buona pratica clinica (2) forniscono indicazioni di comportamento nella diagnosi e nella cura, che hanno la loro base nella meta-analisi dei trials clinici impostati ad "hoc" e svolgono un ruolo etico, sociale ed economico molto importante. Pertanto ogni indicazione deve essere valutata per la qualità delle informazioni fornite che, pesando le evidenze misurabili (livelli di evidenza), proponga delle "raccomandazioni" con diversi gradi di "forza". L'approccio GRADE (Grades of Recommendation, Assessment, Development, and Evaluation) (3) è un ulteriore passo avanti condiviso dalla comunità scientifica che consente di migliorare la trasparenza delle raccomandazioni confrontando l'importanza dei risultati attesi con la popolazione trattata, il miglioramento della qualità di vita, l'efficacia di cure alternative e la qualità delle evidenze sperimentali disponibili.

BIBLIOGRAFIA

1. EMEA/CPMP/2330/99 "Point to consider on Application with 1) Meta-analyses and 2) One pivotal study" 31/5/2001 & EMEA/

CMP/EWP/908/99 "Point to consider on multiplicity issues in clinical trials" 18/09/2002.

2. CPMP/ICH/135/95 "Note For Guidance On Good Clinical Practice" July 2002.
3. Guyatt GH, Oxman AD, Vist G, Kunz et al., for the GRADE Working Group. Rating quality of evidence and strength of recommendations GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ* 2008; 336: 924-6.

5. Aspetti farmaco-economici in Europa

L'immunoterapia specifica con allergeni è l'unico trattamento ad oggi in grado di prolungare l'effetto terapeutico oltre la sua sospensione e di interferire con il naturale decorso della malattia allergica modificandone di conseguenza i costi diretti ed indiretti.

Una ricerca bibliografica su Medline, utilizzando le parole chiave 'specific-allergen-immunotherapy-costs-pharmacoeconomics' variamente combinate ed escludendo le analisi condotte interamente in Italia e fuori dall'Europa, mostra un numero piuttosto esiguo di analisi di tipo farmaco-economico, nonostante i più recenti modelli di sviluppo di linee guida (GRADE) ne suggeriscano l'importanza. Pur tuttavia i risultati appaiono incoraggianti.

I primi studi che documentarono la convenienza dell'ITS erano basati sulla raccolta retrospettiva dei dati. In Germania negli anni '90 fu evidenziato un risparmio sui costi totali di rinite ed asma pari al 54%, in un arco di tempo di 10 anni, nel gruppo trattato con SCIT, con un risparmio finale per paziente di 500 marchi per la rinite e 1.000 per l'asma (1, 2).

In Danimarca una valutazione su un'ampia casistica dal 1996 al 2002 ha evidenziato che l'iniziale investimento in SCIT determinava un successivo risparmio globale sul lungo termine (3). Recentemente in Polonia è stato stimato un risparmio del 70% dei costi legati all'uso di farmaci sintomatici, soprattutto nei soggetti asmatici, dopo 3 anni di terapia iniettiva (4). L'analisi costo-efficacia eseguita in parallelo in un trial clinico condotto nel 2001-2002 ha concluso che la SCIT incide in maniera sostanziale sui costi diretti e indiretti della rinocongiuntivite stagionale in diversi paesi europei, con differenze regionali legate principalmente ai diversi schemi di induzione (5).

Un altro sistema di valutazione è basato sull'osservazione prospettica di un campione nel tempo. Nel 2000 uno studio tedesco evidenziò che la SCIT appariva conveniente rispetto alla sola farmacoterapia dal sesto anno di follow-

up, cioè dopo tre anni dalla sospensione, con un risparmio finale a dieci anni di circa 1000 marchi per paziente (6). Per contro, uno studio condotto in Francia aveva evidenziato la comparsa del vantaggio economico già dal secondo anno di trattamento (7). Nel 2007 due valutazioni prospettiche a 9 anni su un trattamento sublinguale in compresse per graminacee, condotte separatamente per il nord (UK, Germania, Olanda, Svezia, Danimarca, Norvegia, Finlandia) e per il sud Europa (Spagna, Francia, Italia, Austria), tenendo conto delle differenze socioeconomiche delle due aree, evidenziarono che la SLIT è un trattamento con favorevole rapporto costo/efficacia (8, 9), anche quando la valutazione è eseguita nell'ambito di un singolo contesto nazionale (10). In uno studio randomizzato in aperto condotto nella Repubblica Ceca nel 2008 la SLIT è risultata più conveniente della SCIT sui costi globali di trattamento (11). Un trial inglese, controllato con placebo, ha dimostrato i vantaggi della SLIT in termini di ricorso all'uso di risorse sanitarie e alla perdita di produttività (12). Tuttavia nel 2010 una revisione sistematica degli studi randomizzati e controllati ha sottolineato la necessità di una maggiore durata dei follow-up per poter esprimere conclusioni definitive sul rapporto costo-efficacia dell'immunoterapia (13).

Con l'utilizzazione di modelli matematici di analisi decisionale è stato possibile valutare il risparmio sui costi tenendo conto della possibile evoluzione della patologia e delle conseguenti variazioni di terapia. Lo studio più recente proviene dalla Francia e riporta un risparmio di 393 euro con la SCIT per l'acaro della polvere e di 1.327 con la SCIT per pollini in un periodo di 6 anni per il ridotto rischio di sviluppare asma (14). Ancora più vantaggiosa è apparsa la stima di risparmio con SLIT, pari a 3158 euro per l'acaro e 1708 per i pollini. Nei bambini l'effetto è risultato ancora maggiore con entrambi i trattamenti (14). In un trial condotto in Germania utilizzando un altro modello matematico è risultato un risparmio di 140 euro annuali a paziente quando alla terapia sintomatica viene associata la SCIT, anche se il grado di convenienza è fortemente legato ai costi diretti della immunoterapia e all'età della popolazione trattata (15).

In conclusione i dati riportati suggeriscono che l'ITS appare globalmente vantaggiosa dal punto di vista farmaco-economico rispetto alle tradizionali terapie farmacologiche delle malattie allergiche con un vantaggio che si evidenzia dopo alcuni anni di trattamento, cioè quando il risparmio sui costi diretti ed indiretti della malattia iniziano a superare l'ammontare dei costi del trattamento desensibilizzante.

BIBLIOGRAFIA

1. Büchner K, Siepe M. Nutzen der hyposensibilisierung unter wirtschaftlichen aspekten. *Allergo J Vol 4* 3/95: 156-163.
2. Fischer P. Therapie des allergisches Asthma. Die spezifische Hyposensibilisierung kann helfen Kosten in Milliardenhöhe einzusparen. *Laryngo-Rhino-Otologie* 1995; 74: 28.
3. Petersen KD, Gyrd-Hansen D, Dahl R. Health-economic analyses of subcutaneous specific immunotherapy for grass pollen and mite allergy. *Allergol Immunopathol* 2005; 33: 296-302.
4. Targowski T, Jabnz-Rózyk K, Przekora P, Kucharczyk A, Owczarek W. Clinical efficacy and costs of three-year specific allergen immunotherapy-retrospective study. *Pol Merkur Lekarski* 2011; 31: 106-10.
5. Keiding H, Jorgensen KP. A cost-effective analysis of immunotherapy with SQ allergen extract for patients with seasonal allergic rhinoconjunctivitis in selected European countries. *Curr Med Res Opin* 2007; 23: 113-20.
6. Schadlich PK, Brecht JG. Economic evaluation of specific immunotherapy vs. symptomatic treatment of allergic rhinitis in Germany. *Pharmacoeconomics* 2000; 17: 37-52.
7. Le Pen C, Rumeau-Pichen C, Lillin H. L'impact de l'immunothérapie spécifique sur le couts directs de la maladie allergique: une etude pragmatique. *Rev Franc All Immunol Clin* 1997; 37: 11-4.
8. Bachert C, Vestenbaek U, Christensen J, Griffiths UK, Poulsen PB. Cost-effectiveness of grass allergen tablet (GRAZAX) for the prevention of seasonal grass pollen induced rhinoconjunctivitis - a Northern European perspective. *Clin Exp Allergy* 2007; 37: 772-9.
9. Canonica GW, Poulsen PB, Vestenbaek U. Cost-effectiveness of GRAZAX(R) for prevention of grass pollen induced rhinoconjunctivitis in Southern Europe. *Respir Med* 2007; 101: 1885-94.
10. Poulsen PB, Pedersen KM, Christensen J, Vestenbaek U. Economic evaluation of a tablet-based vaccination against hay fever in Denmark. *Ugesk Laeger* 2008; 170: 138-42.
11. Pokladnikova J, Krcmova I, Vlcek J. Economic evaluation of sublingual vs subcutaneous allergen immunotherapy. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2008; 100: 482-9.
12. Nasser S, Vestenbaek U, Beriot-Mathiot A, Poulsen PB. Cost-effectiveness of specific immunotherapy with Grazax in allergic rhinitis co-existing with asthma. *Allergy* 2008; 63: 1624-9.
13. Hagen A, Gorennoi V, Schönermark MP. Specific immunotherapy (SIT) in the treatment of allergic rhinitis. *GMS Health Technol Assess* 2010 Mar 16; 6: Doc01.
14. Omnes IF, Bousquet J, Scheinmann P, neukirch F. Pharmacoeconomic assessment of specific immunotherapy vs. current symptomatic treatment for allergic rhinitis and asthma in France. *Eur Ann Allergy Clin Immunol* 2007; 39: 148-56.
15. Brüggjenjürgen B, Reinhold T, Brehler R, Laake E, Wiese G, Machate U, Willich SN. Cost-effectiveness of specific subcutaneous immunotherapy in patients with allergic rhinitis and allergic asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2008;101: 316-24.

6. Aspetti farmaco-economici in Italia

Nonostante anche in Italia la rinite allergica e l'asma abbiano un'alta prevalenza e rappresentino quindi un rilevante problema sia sul piano clinico che economico (1, 2), la mancanza di una legislazione che regoli la rimborsabilità dell'ITS rende le analisi economiche difficili da attuare per cui i dati appaiono contrastanti e poco omogenei a seconda delle diverse aree di provenienza.

Nel nostro Paese sono ancora pochi gli studi disponibili. Uno di questi, condotto su pazienti allergici alla Parietaria, ha dimostrato una differenza significativa a favore dell'ITS se aggiunta per tre anni al trattamento farmacologico. In particolare lo studio ha evidenziato una riduzione dei costi a partire dal 2° anno di trattamento, raggiungendo una riduzione del 48% al 3° anno e mantenendo una differenza significativa fino al 6° anno, cioè 3 anni dopo la conclusione del ciclo di ITS, con un risparmio netto di 623 euro all'anno (3).

Un altro studio retrospettivo condotto in campo pediatrico con immunoterapia sublinguale ha evidenziato una riduzione annua dei costi per paziente da 2672 euro prima dell'inizio dell'immunoterapia a 629 euro dopo i 3 anni di trattamento (4).

Guardando alle future generazioni nelle quali il numero degli allergici sarà sempre maggiore (5), si calcola che in Italia circa due milioni e mezzo di bambini e adolescenti asmatici e rinitici potrebbero usufruire dell'ITS con una conseguente riduzione dei costi globali della loro patologia.

BIBLIOGRAFIA

1. Incorvaia C, Ariano R, Berto P, Ciprandi G, Leo G, Boccardo R, Scurati S, Frati F. Economic aspects of sublingual immunotherapy. *Int J Immunopathol Pharmacol* 2009; 22 (4 Suppl): 27-30.
2. Berto P, Frati F, Incorvaia C, et al. Comparison of costs of sublingual immunotherapy and drug treatment in grass-pollen induced allergy: results from the SIMAP database study. 2008 *Current Med Res Opin*; 248: 261-6.
3. Ariano R, Berto P, Tracci D, Incorvaia C, Frati F. Pharmacoeconomics of allergen immunotherapy compared with symptomatic drug treatment in patients with allergic rhinitis and asthma. *Allergy Asthma Proc* 2006; 27: 159-63.
4. Berto P, Bassi M, Incorvaia C, et al. Cost effectiveness of sublingual immunotherapy in children with allergic rhinitis and asthma. *Eur Ann Allergy Clin Immunol* 2005; 37: 303-8.
5. Patel SP, Järvelin MR, Little MP. Systematic review of worldwide variations of the prevalence of wheezing symptoms in children. *Environ Health* 2008; 7: 57.

7. Accesso alle cure in Italia e in Europa

L'incertezza e l'eterogeneità della normativa sull'ITS si riflettono in una notevole difformità dei criteri di rimborsabilità e, conseguentemente, di pari opportunità di accesso alle cure per i pazienti sia in Italia (Tab. 1) che in Europa (Tab. 2). A ciò consegue inevitabilmente una sproporzione tra domanda e offerta (1, 2).

In Italia in particolare vi è scarsa chiarezza sui punti di riferimento allergologici territoriali ed una tendenza alla marginalizzazione e privatizzazione della pratica allergologica

a discapito della qualità del servizio potenzialmente erogabile. Ciò principalmente a causa della mancanza di un sistema di accreditamento e di una rete allergologica nazionale.

L'ITS è uno strumento terapeutico proprio dell'allergologia e costituisce un modello di terapia sistemica con notevoli evidenze a proprio favore (3) ma il finanziamento dei Servizi Sanitari Regionali, basato su un modello d'allocazione territoriale delle risorse con l'attribuzione di quote pro-capite per ciascun cittadino residente, consente attualmente alle Regioni stesse la facoltà di disporre sull'erogazione del rimborso o di un co-payment dell'ITS (Tab. 1).

Tabella 1 - Rimborso ITS: situazione italiana

Regione	Rimborso ITS Aeroallergeni	Rimborso ITS Veleno Imenotteri **
Piemonte	50% copayment in "Allergy Network"	50% copayment in "Allergy Network"
Valle d'Aosta	30% copayment per pz <14aa 50% copayment per pz >14aa	100% diretto
Lombardia	100% diretto (pollini SLIT 4-6 mesi)	100% diretto
Trentino AA	50% copayment	100% diretto
Veneto	Nessun Rimborso	100% diretto
Friuli VG	Rimborso indiretto (50 euro)	Rimborso indiretto (50 euro)
Emilia R	Nessun Rimborso (tranne Prov. Modena/Piacenza per pz asmatici)	100% diretto
Liguria	50% Indiretto (speriment. e/o reddito)	100% diretto
Toscana	Solo AIC con tetto di spesa	100% diretto
Umbria	Nessun Rimborso	100% diretto
Marche	Nessun Rimborso	100% diretto
Abruzzo	Nessun Rimborso	100% diretto
Lazio	Nessun Rimborso	Nessun Rimborso
Puglia	100% indiretto (sc reddito)	100% Rimborso indiretto (sc reddito)
Campania	Nessun Rimborso	Nessun Rimborso (tranne Prov. Caserta)
Calabria	Nessun Rimborso	Nessun Rimborso
Basilicata	Rimborso solo per SCIT	100% indiretto
Molise	Nessun rimborso	100% indiretto
Sicilia	100% Rimborso indiretto (Palermo per pz asmatici)	100% indiretto
Sardegna	Nessun Rimborso	Nessun Rimborso

** Veleno di Imenotteri: Situazione variegata rispetto alle delibere regionali. Tuttavia anche nelle regioni dove non esiste un rimborso con delibera regionale le terapie a volte vengono fornite gratuitamente poiché riconosciute "salvavita" (es. in casi di particolare gravità, gli Ospedali acquistano il vaccino, come da budget ospedaliero, e lo erogano ai pazienti attraverso gli ambulatori allergologici).

Tabella 2 - Rimborso ITS: situazione europea

Paese	Rimborso
Gran Bretagna:	Rimborso al 100% ma solo in alcune regioni con fornitura diretta dell'ITS da parte della farmacia ospedaliera
Danimarca:	Co-payment: 80% Stato e 20% a carico del paziente
Norvegia:	Co-payment: 85% Stato e 15% a carico del paziente
Irlanda:	Rimborso al 100% ma solo per le prescrizioni provenienti da Centri Allergologici Accreditati per ITS. Nei restanti casi rimborsi assicurativi o a carico del paziente
Svezia:	Co-payment: 83% Stato e 17% a carico del paziente
Olanda:	Rimborso diretto del 100% con rivalsa delle farmacie su Compagnia di Assicurazione (pacchetto assicurativo standard: obbligatorio dal 2008).
Finlandia:	Co-payment: tra 42 e 60% Stato (a seconda delle regioni) e resto a carico del paziente
Germania:	Rimborso diretto del 100% con rivalsa delle farmacie su budget di spesa assegnano allo specialista proscrittore
Austria	Rimborso diretto del 100%
Svizzera:	Co-payment: 90% Stato e 10% a carico del paziente
Spagna:	Co-payment: 60% Stato e 40% a carico del paziente
Francia	Co-payment: 65% Stato e 35% Assicurazioni private o paziente (variazioni regionali possibili)
Portogallo:	Ex-Co-payment: 50% Stato, ora interamente a carico del paziente
Grecia:	Co-payment: 60% Stato e 40% a carico del paziente

RISULTATO DELLA DISCUSSIONE

1. Creazione in seno all'IFIACI di un Gruppo di Lavoro sugli "Aspetti Regolatori e Farmacoeconomici dell' Immunoterapia Allergene-Specifica" che, attraverso il confronto con tutti gli altri stakeholders (associazioni di pazienti, industrie produttrici di allergeni, enti regolatori nazionali e internazionali), si proponga di identificare i problemi tuttora irrisolti e le possibili strategie per superarli in Italia.
2. Urgente necessità, in tale contesto, di elaborare una proposta di rimborso/co-payment per le terapie attualmente in commercio per le quali sia stata dimostrata l'efficacia clinica, con l'obiettivo, sulla base delle risorse disponibili, di indurre comportamenti uniformi da parte delle varie regioni e favorire uguali opportunità di accesso alle cure sul territorio nazionale per tutti i pazienti allergici.

BIBLIOGRAFIA

1. WHO White Book on Allergy, 2011
2. Manifesto of the European Allergy Patient. From EFA. EFA, 2011 www.efanet.org
3. Canonica GW, Bousquet J, Casale T, et al. Sub-lingual immunotherapy: World Allergy Organization Position Paper 2009. *Allergy* 2009; 64 Suppl 91: 1-59.

Implementazione dell'ITS

1. Immunoterapia specifica, Scuole di Specializzazione, Società Scientifiche e attività formativa

Le Scuole di Specializzazione

L'esecuzione e la sorveglianza dell'immunoterapia specifica è compresa nell'elenco delle competenze specifiche che, secondo la comunità scientifica internazionale, lo specialista allergologo in formazione deve acquisire (1, 2). Questa specifica competenza deve essere affiancata dall'acquisizione della capacità di condurre l'iter diagnostico delle malattie allergiche attraverso la richiesta o l'esecuzione dei test appropriati: test cutanei, dosaggio delle IgE specifiche, test di funzione dell'organo bersaglio, markers di flogosi. Lo specialista in formazione deve altresì saper collocare l'immunoterapia specifica nella strategia di cura delle malattie allergiche, che comprende la farmacoterapia e le eventuali modificazioni ambientali per ridurre l'esposizione agli allergeni. Nel programma delle Scuole italiane non è previsto specificamente di testare l'acquisizione della competenza nel proporre e condurre l'ITS da parte dello specialista in formazione. Il cenno all'ITS presente nel documento ministeriale, laddove vengono precisati gli obiettivi formativi (ref. 3 pagg. 23 e 24), recita *"conoscenza delle caratteristiche dei farmaci... antiallergici e dei principi dell'immunoterapia specifica per le allergopatie IgE-mediate"*. Tale cenno, certamente limitativo e insufficiente, rende necessaria una revisione degli obiettivi.

Attualmente la preparazione teorico-pratica su questo specifico settore risulta essere quanto mai diversa a seconda delle Scuole di Specializzazione per cui è necessario assicurare che nella rete formativa di ogni Scuola vi siano centri, sia universitari che ospedalieri, dove si pratica l'ITS, inclusa quella per veleno di imenotteri, e sia previsto un periodo di formazione specifica per ogni specializzando.

Di analogo primaria importanza è il ruolo che spetta alle Società Scientifiche sia nel favorire e promuovere la formazione continua degli specialisti che nello sviluppare il concetto di "acquisizione di responsabilità professionale", concetto particolarmente importante nella pratica dell'immunoterapia specifica. L'EAACI ha promulgato, in occasione del Congresso di Istanbul, un documento tradotto in molte lingue dal titolo "Una dichiarazione Europea sull'immunoterapia. Combattere l'allergia oltre i sintomi" (4). Il documento termina con importanti asserzioni: "L'immunoterapia è un trattamento altamente specialistico che può essere somministrato soltanto da allergologi. I sistemi sanitari europei differiscono largamente per ciò che riguarda i servizi erogati e il tipo di professionisti sanitari che si occupano di allergie. Tuttavia, l'enorme numero di pazienti allergici richiede che un ampio spettro di professionisti sanitari sia costantemente addestrato e informato". La WAO ha pubblicato un importante documento sulla SLIT (5) e nel Libro Bianco (6) dedica ampio spazio all'ITS (capitolo 4.3), al costo-beneficio del consulto allergologico anche in relazione all'indicazione al trattamento con ITS (capitolo 6.3) e alla necessità quindi di attività formativa specifica (capitolo 6.2). L'AAAAI promuove corsi online sull'ITS: a) Immunotherapy: the basics b) Immunotherapy: alternative routes c) Immunotherapy: changing the allergic response.

RISULTATO DELLA DISCUSSIONE

1. Incrementare le conoscenze sulla disciplina di Allergologia ed Immunologia già a livello dei corsi di Laurea in Medicina e Chirurgia.
2. Revisione degli obiettivi formativi e controllo della loro attuazione a livello delle varie Scuole di Specializzazione.

3. Organizzazione di corsi pratici sull'ITS in occasione dei principali Congressi e offerta di mini-fellowship per giovani allergologi presso i Centri (universitari ed ospedalieri) dove si pratica l'ITS, inclusa quella per veleno di imenotteri.
4. Promuovere un "Maintenance of Certification" (MOC) cioè un processo di apprendimento volontario e continuo per mantenere alta la qualità delle competenze specialistiche con una particolare attenzione nei confronti dell'immunoterapia specifica.

BIBLIOGRAFIA

1. Leung D, Schatz M. Consultation and referral guidelines citing the evidence: how the allergist-immunologist can help. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 117: S495-523
2. WAO Position Paper: what is an allergist? *WAO Journal* 2008; 19-20.
3. Riassetto Scuole di Specializzazione di Area Sanitaria – Decreto Ministeriale 1 agosto 2005, G.U. del 5 novembre 2005 n. 285 – suppl. ord. n. 176. *Allegati Ordinamenti S.S. Area Sanitaria: pagg 9, 21, 22, 23, 24.*
4. Calderon MA et al. EAACI: A European Declaration on Immunotherapy. Designing the future of allergen specific immunotherapy. *Clin Transl Allergy* 2012; 2: 20.
5. Canonica GW, Bousquet J, Casale T, Lockey R, Baena-Cagnani C et al. Sublingual Immunotherapy: World Allergy Organization Position Paper 2009. *WAO Journal* 2009; 2: 223-81
6. World Allergy Organization (WAO) White Book on Allergy. Eds Parwankar R, Canonica GW, Holgate ST, Lockey RF.

2. Immunoterapia specifica, Medici di Medicina Generale e Farmacisti

Nonostante i dati basati sulla evidenza scientifica, la maggior parte dei Medici di Medicina Generale (MMG) esprime tutt'ora un parere compreso tra lo scetticismo e la convinzione di uno scarso rapporto costo/beneficio. Una maggiore divulgazione dei dati scientifici sia in forma estesa che attraverso materiali didattici più sintetici può contribuire alla trasmissione di messaggi più chiari e convincenti sulla validità e sul valore aggiunto della immunoterapia specifica rispetto alla terapia farmacologica. Il materiale divulgativo per i Medici di Medicina Generale e per i Farmacisti è in genere rappresentato da opinioni di esperti, proposte anche sotto forma di articoli pubblicati su riviste mediche ad ampia tiratura (1-5). In alcuni di essi si sottolinea ad esempio il ruolo del MMG nel moni-

toraggio dei pazienti in trattamento con immunoterapia specifica per via sublinguale e la necessità di dare adeguate informazioni sui costi e sull'impegno, oltre che sui possibili effetti indesiderati (1).

In accordo con le iniziative internazionali sull'ITS, momento fondamentale deve essere la condivisione dei progetti educazionali tra MMG e Allergologi (6,7).

RISULTATO DELLA DISCUSSIONE

1. Eventi Congressuali: L'organizzazione deve essere condotta (anche con attività ECM) dalle associazioni dei MMG, con l'obiettivo di sottolineare l'effetto preventivo della ITS, con l'ausilio delle Società Scientifiche di Allergologia ed Immunologia.
2. Media campaign: La conoscenza dell'ITS deve essere disseminata attraverso tutti i mezzi (riviste, websites, blogs di MMG e Farmacisti e su Stampa laica), ma con azioni coordinate da parte degli Opinion Leaders individuati dalle Società Scientifiche
3. Tutte le Società Scientifiche di Settore dovranno fare uno sforzo aggiuntivo e sinergico per interagire con i Servizi Sanitari Nazionali, Regionali e le Aziende ASL, per poter ottenere una maggior disponibilità a trattare i Pazienti allergici con Immunoterapia Specifica nel pieno rispetto della "sustainability".
4. Indispensabilità di interagire con le Associazioni dei Farmacisti per una corretta e capillare educazione tramite eventi e diffusione scientifica mediante stampa dedicata.

BIBLIOGRAFIA

1. Bettoncelli G, G. Passalacqua G. Immunoterapia sublinguale. *Rivista della Società Italiana di Medicina Generale* n. 2, aprile 2007.
2. Bettoncelli G, et al. Studio ACTIS: controllo dell'asma in Pazienti affetti allo studio del MMG. *Rivista della Società Italiana di Medicina Generale* n. 5, ottobre 2010.
3. Rossi G. Immunoterapia Specifica nelle Allergie Respiratorie. *Bollettino di Informazione sui Farmaci*, n. 2, 2007.
4. Nobili S. Starnuti: non solo primavera - *Primo Piano Medicina* n. 7, 31-33, 2008
5. Radzik D. Quanto è efficace la SLIT nell'ambulatorio del medico generico? *Medico e Bambino - Vol 10, n. 4, aprile 2007.*
6. Canonica GW, Bousquet S, Casale T, et al. WAO SLIT Position Paper, *Allergy Dic.* 2009.
7. Canonica GW, Baena-Cagnani CE, Compalati E, et al. MONACO Charter on Allergen Specific Immunotherapy. *Int Arch All Immunol* 2013; 160: 346.

3. Immunoterapia specifica, pazienti allergici e popolazione generale

Da un'analisi della situazione emerge con chiarezza come comunicazione e corretta informazione scientifica sul tema dell'immunoterapia siano quasi del tutto assenti per i pazienti allergici, per la popolazione generale e le Istituzioni Sanitarie.

In realtà la stampa laica ridonda di articoli sull'argomento "allergie" specie in periodo primaverile, ma ciò è quasi sempre sviluppato con il singolo Opinion Leader. Manca una strategia unitaria e armonizzata delle Società Scientifiche che possano compiere un'opera efficace di divulgazione e sensibilizzazione.

L'educazione del paziente, è una parte essenziale della gestione delle malattie croniche (1, 2). I pazienti che si sottopongono ad immunoterapia dovrebbero avere una comprensione della sua natura, dei suoi benefici e rischi. Uno studio prospettico ha affrontato il ruolo dell'istruzione dei pazienti dimostrando che molti di loro non comprendevano concetti importanti relativi alla sicurezza ed efficacia (3). Un altro studio ha messo in evidenza la grave mancanza di conoscenza e la presenza di numerosi equivoci in molti pazienti trattati con immunoterapia concludendo che una educazione più sostanziale è necessaria per aumentare la conoscenza da parte dei pazienti (4).

Altri studi hanno affrontato il ruolo dell'istruzione nel migliorare la compliance del paziente, elemento fondamentale per rendere l'immunoterapia più efficace. Migliore è l'approccio educativo da parte dell'allergologo, maggiore è la probabilità di successo dell'immunoterapia (5). È emerso che la maggior parte dei pazienti sottoposti a SLIT aderisce alla terapia e che l'aderenza migliora nettamente in presenza di dettagliate informazioni fornite attraverso un programma educativo. In particolare, nei pazienti non abbastanza informati, banali effetti collaterali come reazioni locali orali e gastrointestinali possono portare ad una inopportuna interruzione dell'immunoterapia (6).

ITS e programmi educazionali per le scuole, associazioni sportive e comunità

Molti programmi educazionali sono attualmente disponibili sia per l'asma bronchiale che per l'allergia alimentare (7, 8). Purtroppo tali programmi, indirizzati sia agli specialisti Allergologi che ai Medici di Medicina Generale, trovano ancora una insufficiente applicazione. Un obiettivo

importante è rappresentato pertanto dalla diffusione di informazioni nelle diverse comunità (scuole, palestre, associazioni), dove il messaggio sul ruolo dell'ITS nel trattamento delle allergopatie respiratorie può diventare oltre che un elemento culturale anche uno strumento per aumentare la conoscenza e la consapevolezza. In tal senso si sono dimostrati utili anche i programmi informatici (come quelli sull'asma) che potrebbero rivelarsi importanti ed efficaci anche per l'immunoterapia specifica (9). Sicuramente interessante sarebbe una ricerca sugli effetti a lungo termine determinati dall'aumento della conoscenza, in particolare per ciò che riguarda i cambiamenti di comportamento.

Pocket Guides su ITS per i pazienti e la popolazione generale

Sono disponibili alcuni opuscoli sulle allergie e sull'immunoterapia proposti dalle case farmaceutiche del settore, mentre i testi indipendenti sono pochi in Italia. Alcune Società Scientifiche hanno prodotto del materiale educativo, anche sull'immunoterapia specifica per veleno di imenotteri.

Gli opuscoli della Federfarma di Torino su Asma e Allergia ("Le Allergie, conoscerle per curarle") sono molto dettagliati e sono stati preparati in collaborazione con la rete allergologica regionale del Piemonte.

L'iniziativa ARIA ha nel suo contesto sviluppato "Il progetto ARIA in Farmacia", con l'obiettivo di implementare l'educazione del farmacista anche tramite eventi ECM su tutto il territorio nazionale

RISULTATO DELLA DISCUSSIONE

1. Necessità di incrementare la conoscenza e l'educazione del paziente e della popolazione generale sull'ITS a motivo di una informazione distorta dell'ITS, che adduce scarsa scientificità, efficacia e sicurezza dell'ITS stessa.
2. Identificare messaggi chiari e diretti per raggiungere efficacemente sia la popolazione generale che i pazienti allergici (attraverso Radio, TV, Giornali e riviste), rassicurando riguardo l'efficacia e la sicurezza dell'ITS. Tali messaggi devono essere reiterati, aggiornati e convincenti.
3. Necessità di incrementare il numero e la qualità dei Programmi Educazionali specifici

BIBLIOGRAFIA

1. WHO Working group. *Therapeutic Patient Education Report*. Geneva Switzerland: World Health Organization; 1998.
2. Couturaud F, Proust A, Frachon I, et al. *Education and self-management: a one-year randomized trial in stable adult asthmatic patients*. *J Asthma* 2002; 39: 493-500.
3. Quinn JM. *The role of patient education in immunotherapy*. Society of Air Physicians; March 1998; Oakland, CA.
4. Sade K, Berkun Y, Dolev Z, Shalit M, Kivity S. *Knowledge of patients receiving aeroallergen immunotherapy*. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2003; 91: 444-8.
5. Lower T, Henry J, Mandik L, Janosky J, Friday GA. *Compliance with allergen immunotherapy*. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1993; 70: 480-2.
6. Incorvaia C, Rapetti A, Scurati S, Puccinelli P, Capecce M, Frati F. *Importance of patient's education in favouring compliance with sublingual immunotherapy*. *Allergy* 2010; 65: 1341-2.
7. P Sudre, S Jacquemet, C Uldry, T Perneger *Objectives, methods and content of patient education programmes for adults with asthma: systematic review of studies published between 1979 and 1998*. *Thorax*, 1999; 54: 681-7.
8. FM Wolf, JP Guevara, CM Grum, NM Clark, CJ Cates. *Educational interventions for asthma in children*. *Cochrane Database Syst Rev* (1) (2003) CD000326.
9. Nabors LA, Kockritz JL, Ludke RL, Bernstein JA. *Enhancing school-based asthma education efforts using computer-based education for children*. *J Asthma* 2012; 49: 209-12.

4. Immunoterapia specifica e internet

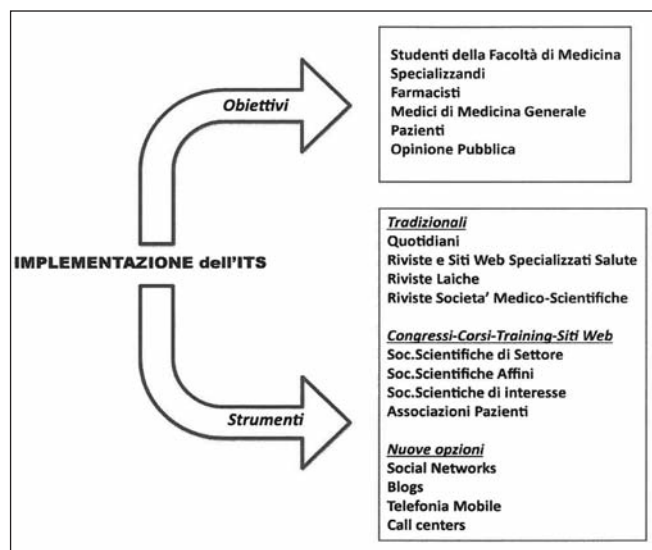
Il sempre più diffuso uso dei social network in particolare tra le nuove generazioni (secondo il 43° rapporto annuale del CENSIS il 90,3% dei giovani tra i 14 e i 29 anni usa facebook) suggerisce un potenziale utilizzo di questa nuova dimensione comunicativa e relazionale al fine di migliorare la consapevolezza e la conoscenza dell'immunoterapia specifica. Una ricerca sui principali social network (Facebook, Twitter, etc.) utilizzando come parola chiave "vaccino per allergia" e "immunoterapia specifica" e considerando solo le opinioni dei pazienti, ha evidenziato che nella maggior parte dei casi i concetti espressi sono risultati aderenti alle attuali conoscenze mediche sull'argomento, in particolare riguardo alle indicazioni, alle modalità di effettuazione e alla tollerabilità, pur emergendo alcuni aspetti contrastanti con le conoscenze attuali. Tra questi la prevalenza dell'allergia, stimata a volte al 40-50%, quindi ben al di sopra dei dati epidemiologici reali, o

la natura del "vaccino", a volte ritenuto un siero contro le reazioni allergiche o simile ad un trattamento omeopatico.

I websites

Il sito italiano più citato a livello internazionale riguardante allergia e ITS è federasma.org ma la ricerca nel sito dell'associazione del termine "immunoterapia specifica" ha permesso di trovare una sola frase dedicata all'argomento. Di maggiore utilità il sito della SIAIC (1) (dove vengono elencate tutte le associazioni di pazienti) e il sito allergia.pazienti.org (2) in cui sono citati i centri allergologici cui il paziente può rivolgersi con la possibilità anche di un confronto medico-paziente. Le società scientifiche spagnole SEAIC e SEICAP con il supporto delle aziende che commercializzano ITS hanno realizzato un sito web per i pazienti allergici con pagine dedicate all'illustrazione dei benefici dell'ITS, alla ricerca rapida dei Centri, alla sezione "chiedi all'esperto" e quella in cui è possibile visionare il calendario pollinico delle varie regioni (3). Interessante il sito dell'AAAAI dove la parte dedicata al paziente comprende videogiochi per bambini, videoconferenze per adulti e l'allergologo virtuale da interrogare sui sintomi accusati (4). Attualmente ci sono in Italia alcuni siti gestiti da singoli specialisti che spiegano in modo didattico le problematiche generali dell'allergia con un piccolo spazio dedicato anche all'ITS ma senza una partecipazione diretta dei pazienti.

Figura 1 - Possibili modalità di implementazione dell'ITS



I blogs delle associazioni di pazienti

Sicuramente funzionali all'obiettivo di migliorare la conoscenza dell'ITS potrebbero essere i siti delle associazioni di pazienti e i diari in rete (blogs o web blogs) che nascono dall'esigenza di non sentire solo la voce dell'esperto ma di raccontare, condividere e commentare con un linguaggio informale esperienze e notizie relative all'argomento di principale interesse. Il coinvolgimento di opinion leaders nei blogs di queste associazioni con lo scopo di fornire chiarimenti e dare risposte ai più comuni quesiti sull'ITS potrebbe servire a fare chiarezza su pregiudizi ed errati convincimenti.

RISULTATO DELLA DISCUSSIONE

1. Aumentare l'awareness dell'ITS attraverso la creazione sui social network di gruppi di amici (ad esempio "gli amici dell'immunoterapia") coordinati e supportati da esperti della materia.
2. Creazione di siti gestiti dalle Società Scientifiche ed interamente dedicati ai pazienti.
3. Favorire la nascita di nuove associazioni di pazienti fornendo counselling attraverso supporti informativi, riunioni e dibattiti.

BIBLIOGRAFIA

1. www.siaic.net
2. www.allergia.pazienti.org
3. www.saberdealergias.com
4. www.AAAAI.org

Prospettive oltre le allergopatie respiratorie e gli imenotteri: alimenti, lattice, nichel, dermatite atopica

1. Immunoterapia e allergie alimentari

L'immunoterapia specifica può essere indicata nei pazienti affetti da allergia alimentare IgE-mediata con storia di pregresse reazioni moderate/gravi indotte da alimenti non facilmente eliminabili. L'obiettivo è quello di ridurre il potenziale rischio di reazioni conseguenti all'ingestione involontaria di tali alimenti, migliorando allo stesso tempo la qualità di vita del paziente e della sua famiglia.

I soggetti di età pediatrica rappresentano i candidati ideali all'ITS per alimenti, ma tenuto conto della naturale tendenza alla guarigione nel tempo di gran parte delle allergie alimentari, occorre considerare attentamente il rapporto rischio/beneficio.

Strategie di induzione della tolleranza orale/desensibilizzazione

Nelle allergie alimentari primarie, non essendo possibile effettuare una ITS iniettiva per le gravi reazioni verificatesi in studi sperimentali condotti in passato, sono state adottate strategie di desensibilizzazione orale e sublinguale (1).

A) Immunoterapia orale (SOTI/OIT)

Consiste nella somministrazione orale dell'alimento implicato a dosi crescenti fino al dosaggio massimo tollerato, stabilito mediante challenge orale in ambiente ospedaliero (2); il paziente potrà poi proseguire con l'assunzione quotidiana a domicilio della dose massima tollerata. Le dosi massime tollerate di alimento sono maggiori utilizzando la OIT rispetto alla SLIT (3).

La procedura deve essere preceduta da un adeguato periodo di esclusione dalla dieta dell'alimento e dalla determinazione delle IgE specifiche (4) e riservata esclusivamente a centri specialistici per la elevata incidenza di reazioni avverse sistemiche (nel 20-50% dei casi) che spesso costringono ad interrompere il trattamento (1).

L'efficacia del trattamento in termini di aumento della soglia di scatenamento o di induzione di totale tolleranza (fino al 70-90% dei casi), mediamente entro 1 anno, è dimostrata da diversi studi condotti soprattutto in ambito pediatrico, utilizzando i seguenti alimenti (5-9): latte, uovo, arachide, pesce (studi non controllati con placebo), grano (studi non controllati con placebo), mais (studi non controllati con placebo).

B) Immunoterapia sublinguale (SLIT)

Consiste nella somministrazione sublinguale di estratti dell'alimento, contenenti possibilmente quantità note di proteine allergeniche, seguita dall'ingestione (sublingual-swallow) o dall'eliminazione per os (sublingual-spit) dell'allergene. La tecnica SLIT-swallow presenta i medesimi problemi di sicurezza della SOTI/OIT, anche se in misura ridotta, data la minore quantità di allergene ingerita (4).

Da un punto di vista teorico, l'immunoterapia specifica per via sublinguale pura (SLIT-spit) dovrebbe essere la via di somministrazione preferenziale nel trattamento delle allergie alimentari, in quanto la cavità orale ha un'elevata quantità di cellule presentanti l'antigene di tipo tollerogenico (10), l'allergene non viene ingerito e quindi non viene degradato nello stomaco e soprattutto non viene assorbito riducendo quindi la possibilità di reazioni sistemiche (11).

La SLIT è stata finora utilizzata con successo nel trattamento dell'allergia a kiwi, nocciola, latte, pesca, e arachide (3, 12-15). Negli studi controllati (13, 14), peraltro differenti per dose somministrata, si è rilevato un significativo aumento della dose provocativa e varie modificazioni immunologiche a fronte di reazioni sistemiche infrequenti e di lieve entità. In uno studio randomizzato comparativo in bambini con allergia al latte vaccino (3), dopo 60 settimane di trattamento la SLIT aveva indotto un aumento della dose provocativa di 60 volte contro le 159 volte della OIT, con una minore percentuale di reazioni sistemiche. Pertanto la SLIT appare una terapia più sicura della OIT, ma meno efficace.

Effetti immunologici di SLIT e SOTI/OIT

La SOTI/OIT e la SLIT con alimenti inducono modificazioni simili della risposta immune allergene-specifica: aumento IgG4 sieriche allergene-specifiche, aumento delle cellule T CD4+, aumento delle IL-10 e riduzione della IL-5, riduzione (incostante) delle IgE specifiche, riduzione dell'attivazione dei basofili allergene specifica (BAT) (quest'ultima valutata mediante espressione di markers di attivazione CD 63/203 o rilascio di sulfidoleucotrieni).

RISULTATO DELLA DISCUSSIONE

1. SOTI/OIT: necessità di standardizzazione della procedura; migliore definizione dei protocolli di induzione e mantenimento; accordo sulle forme dell'alimento da utilizzare per la desensibilizzazione.
2. SLIT-Swallow/SLIT-Spit: definizione dei dosaggi ottimali per ciascun determinante allergenico; identificazione della tecnica di somministrazione più adeguata.
3. Valutazione dei fattori esterni (alcolici, sforzo, ASA, infezioni, etc) in grado di aumentare la velocità di assorbimento degli alimenti e di determinare una riduzione della soglia di tolleranza ottenuta.
4. Valutazione dell'efficacia a lungo termine (attualmente l'ingestione quotidiana dell'alimento, alla dose massima tollerata, deve continuare a tempo indeterminato).

C) Allergie alimentari secondarie

Negli ultimi anni diversi studi hanno indagato gli effetti della ITS con allergeni inalanti nell'induzione di tolleranza immunologica verso molecole alimentari cross-reattive.

SCIT

Gli studi più numerosi riguardano l'ITS sottocutanea con polline di betulla in pazienti con allergia alla mela Bet v 1-correlata (16-18), con risultati positivi in una percentuale variabile di pazienti. Esistono anche segnalazioni relative all'effetto positivo della desensibilizzazione iniettiva con estratti pollinici sull'allergia alimentare crociata in soggetti sensibilizzati alle profiline (19). Per contro, sono controversi i risultati inerenti l'efficacia dell'ITS con estratti di acari nei pazienti con allergia alimentare crociata a crostacei, molluschi e lumache, verosimilmente legata

alla sensibilizzazione al panallergene tropomiosina (20-22).

SLIT

La SLIT con pollini ha dato risultati più deludenti rispetto alla ITS iniettiva sull'allergia alimentare crociata (18,23), mentre ad oggi vi è un unico studio (positivo) sull'efficacia della SLIT con estratto di acari sull'allergia ai crostacei (24).

La Tabella n. 1 sottolinea alcune possibili strategie atte a ridurre il rischio di reazioni avverse e migliorare i risultati della desensibilizzazione a breve e lungo termine (25-29).

Tabella 1 - Prospettive future

- OIT in combinazione con Omalizumab
- Associazione con peptidi o plasmidi (CpG)
- Via epicutanea
- Via intralinfatica
- OIT con molecole ricombinanti di alimenti o allergeni modificati
- Adjuvanti batterici (L monocytogenes; E coli)
- ITS iniettiva e/o orale con proteine ricombinanti modificate

BIBLIOGRAFIA

1. Land MH, Kim EH, Burks AW. Oral desensitisation for food Hypersensitivity. *Immunol Allergy Clin N Am* 2011; 31: 367-76.
2. Longo G, Berti I, Barbi E, et al. Diagnosed child, treated child: food challenge as the first step toward tolerance induction in cow milk protein allergy. *Eur Ann Allergy Clin Immunol* 2012; 34: 54-60.
3. Keet CA, Frischmeyer-Guerriero PA, Thyagarajan A, Schroeder J, et al. The safety and efficacy of sublingual and oral immunotherapy for milk allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2012; 129: 448-55.
4. Fiocchi A, Brozek J, Schunemann H, et al. World Allergy Organization (WAO). *Diagnosis and Rationale for action against Cow's milk Allergy (DRACMA) Guidelines*. *Ped Allergy Immunol* 2010; 21 (suppl 21): 1-125.
5. Burks Wesley A, Jones M, Stacie et al. Oral immunotherapy for treatment of egg allergy in children. *N Engl J Med* 2012; 367: 233-43.
6. Longo G, Barbi E, Berti I, et al. Specific oral tolerance induction in children with very severe cow's milk-induced reactions. *J Allergy Clin Immunol* 2008; 121: 343-7.
7. Varshney P, Jones SM, Scurlock AM, et al. A randomized controlled study of peanut oral immunotherapy: clinical desensitization and modulation of the allergic response. *J Allergy Clin Immunol* 2011; 127: 654-60.
8. Patriarca G, Nucera E, Pollastrini E, et al. Oral specific desensitization in food-allergic children. *Dig Dis Sci*. 2007; 52: 1662-72
9. Patriarca G, Nucera E, Roncallo C, et al. Oral desensitizing treat-

- ment in food allergy: clinical and immunological results. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 17: 459-65. <http://dx.doi.org/10.4104/pcrj.2011.00071>
10. Allam JP, Stojanovski G, Friedrichs N, et al. Distribution of Langerhans cells and mast cells within the human oral mucosa: new application sites of allergens in sublingual immunotherapy? *Allergy* 2008;63: 720-7.
 11. Untersmayr E, Jensen-Jarolim E. The role of protein digestibility and antacids on food allergy outcomes. *J Allergy Clin Immunol* 2008; 121: 1301-8.
 12. Kim EH, Bird JA, Kulis M, et al. Sublingual immunotherapy for peanut allergy: clinical and immunologic evidence of desensitization *J Allergy Clin Immunol* 2011; 127: 640-6.
 13. Fernandez-Rivas M, Garrido-Fernandez S, Nadal JA, et al. Double-blind, placebo-controlled trial of sublingual immunotherapy with a Pru p 3 quantified peach extract. *Allergy* 2009; 64: 876-83.
 14. Enrique E, Pineda F, Malek T, et al. Sublingual immunotherapy for hazelnut food allergy: a randomized, double-blind, placebo-controlled study with a standardized hazelnut extract. *J Allergy Clin Immunol* 2005; 116: 1073-9.
 15. Mempel M, Rakoski J, Ring J, Ollert M. Severe anaphylaxis to kiwi fruit: immunologic changes related to successful sublingual allergen immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 111: 1406-9.
 16. Asero R. Effects of birch pollen-specific immunotherapy on apple allergy in birch pollen-hypersensitive patients. *Clin Exp Allergy* 1998; 28: 1368-73.
 17. Asero R. How long does the effect of the birch pollen SCIT on apple allergy last? *Allergy* 2003; 58: 435-8.
 18. Skamstrup Hansen K, Søndergaard Khinchi M, Stahl Skov P, et al. Food allergy to apple and specific immunotherapy with birch pollen. *Mol Nutr Food Res*. 2004; 48: 441-8.
 19. Asero R. Fennel, cucumber, and melon allergy successfully treated with pollen-specific injection immunotherapy. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2000; 84: 460-2.
 20. Van Ree R, Antonicelli L, Akkerdaas JH, et al. Possible induction of food allergy during mite immunotherapy *Allergy* 1996; 51: 108-13.
 21. Antonicelli L, Mariano M. Mite immunotherapy and food allergy to snail. *Allergy* 2003; 58: 821.
 22. Paino GB, La Grutta S, Barberio G, Canonica GW, Passalacqua G. Harmful effect of immunotherapy in children with combined snail and mite allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2002; 109: 627-9.
 23. Kinaciyan T, Jahn-Schmid B, Radakovics A, et al. Successful sublingual immunotherapy with birch pollen has limited effects on concomitant food allergy to apple and the immune response to the Bet v 1 homolog Mal d 1. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 119: 937-43.
 24. Cortellini G, Spadolini I, Santucci A, et al. Improvement of shrimp allergy after sublingual immunotherapy for house dust mites: a case report" *Eur Ann Allergy* 2011; 43: 162-4.
 25. Zuidmeer-Jongejan L, Fernandez-Rivas M, Poulsen LK, et al. Towards safe and effective subcutaneous immunotherapy of persistent life-threatening food allergies. *Clin Transl Allergy* 2012; 2: 5.
 26. Dupont C, Kalach N, Soulaines P, Legoue-Morillon S, Piloquet H, Benhamou PH. Cow's milk epicutaneous immunotherapy in children: a pilot trial of safety, acceptability, and impact on allergic reactivity. *J Allergy Clin Immunol* 2010; 125: 1165-7.
 27. Li XM, Srivastava K, Grishin A, et al. Persistent protective effect of heat-killed *Escherichia coli* producing "engineered," recombinant peanut proteins in a murine model of peanut allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 112: 159-67.
 28. Sampson HA. A Phase II, Randomized, DoubleBlind, Parallel-group, PlaceboControlled, Oral Food Challenge Trial of XOLAIR (omalizumab) in Peanut Allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2010; 127: 1309-11.
 29. Land MH, Kim EH, Burks A. Future of immunotherapy for food allergy. *Immunotherapy* 2012; 4: 13-15.

2. Immunoterapia specifica nell'allergia al lattice

I primi tentativi di immunoterapia con lattice sono stati eseguiti con la metodica sottocutanea che in alcuni casi si è dimostrata efficace ma responsabile di effetti collaterali importanti (1, 2).

Viceversa il trattamento desensibilizzante specifico sublinguale si caratterizza per la più modesta incidenza di reazioni avverse e un discreto tasso di successo. L'efficacia dell'immunoterapia specifica è comprovata da studi clinici condotti su singoli pazienti e da due studi controllati con placebo (3-12). Al termine della terapia la maggior parte dei pazienti è in grado di indossare guanti di lattice, soggiornare in ambienti ove è presente il lattice, sottoporsi a visite mediche e, in alcuni casi, ad interventi chirurgici (3-12). Le indicazioni al trattamento riguardano pazienti con anamnesi di reazioni sistemiche gravi o con compromissione della qualità della vita o con esposizione professionale.

L'efficacia dell'ITS sembra persistere per almeno 1 anno dopo la sospensione della stessa (7). Relativamente alle modificazioni immunologiche indotte dalla SLIT per il lattice, è stato osservato un aumento delle IgG4 specifiche tra i 6 e i 12 mesi di terapia (a differenza delle IgE specifiche), mentre il test di attivazione dei basofili per rHev b 6.01 e rHev b 6.02 ha mostrato una riduzione di reattività dopo 6 mesi (9).

Sono stati tuttavia descritti anche casi di mancata efficacia clinica della immunoterapia per via sublinguale (13, 14), pertanto la prevenzione primaria rimane ancora il trattamento di elezione per i pazienti che soffrono di allergia al lattice.

RISULTATO DELLA DISCUSSIONE

1. Necessità di ulteriori studi su tollerabilità, sicurezza, efficacia a lungo termine.
2. Schema di somministrazione idoneo (induzione e mantenimento).
3. Tipo di materiale utilizzato per valutare l'efficacia mediante challenge (possibili quantità variabili di allergene).

BIBLIOGRAFIA

1. Tabar Al, Anda M, Bonifazi F, Bilò MB, et al. Specific immunotherapy with standardized latex extract versus placebo in latex-allergic patients. *Int Arch Allergy Immunol* 2006; 141: 369-76.
2. Leynadier F, Herman D, Verploet D, Andre C. Specific immunotherapy with a standardized latex extract versus placebo in allergic healthcare workers. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 106: 585-90.
3. Nucera E, Schiavino D, Buonomo A, et al. Latex rush desensitization. *Allergy* 2001; 56: 86-7.
4. Patriarca G, Nucera E, Pollastrini E, et al. Sublingual Desensitization: a new approach to Latex Allergy Problem. *Anesth Analg* 2002; 95: 956-60.
5. Cisterò Bahima A, Sastre J, Enrique E, et al. Tolerance and effects on skin reactivity to latex of sublingual rush immunotherapy with a latex extract. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2004; 14: 17-25.
6. Bernardini R, Pecora S, Milani M, Burastero SE. Natural rubber latex allergy in children: clinical and immunological effects of 3-years sublingual immunotherapy. *Eur Ann Allergy Clin Immunol* 2008; 40: 142-7.
7. Nucera E, Schiavino D, Sabato V, et al. Sublingual immunotherapy for latex allergy: tolerability and safety profile of rush build-up phase. *Current Medical Research and Opinion* 2008; 24: 1147-54.
8. Pecora V, Aruanno A, Buonomo A, et al. Sublingual immunotherapy with natural rubber latex: a case report with 8-year follow-up. *Contact Dermatitis* 2010; 63: 53-4.
9. Nettis E, Di Leo E, Calogiuri G, et al. The safety of a novel sublingual rush induction phase for latex desensitization. *Curr Med Res Opin* 2010; 26: 1855-9.
10. Lasa Luaces EM, Tabar Purroy AI, García Figueroa BE, et al. Component-resolved immunologic modifications, efficacy, and tolerance of latex sublingual immunotherapy in children. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2012; 108: 367-72. Epub 2012 Mar 30.
11. Nettis E, Colanardi MC, Soccio AL, et al. Double-blind, placebo-controlled study of sublingual immunotherapy in patients with latex-induced urticaria: a 12-month study. *Br J Dermatol* 2007; 156: 674-81.
12. Bernardini R, Campodonico P, Burastero S, et al. Sublingual immunotherapy with a latex extract in paediatric patients: a double-blind, placebo-controlled study. *Curr Med Res Opin* 2006; 22: 1515-22.
13. Morfin Maciel BM, Castillo Morfin BM. Failure of sublingual immunotherapy to treat latex allergy. A report of a case. *Rev Alerg Mex* 2008; 55: 76-81.
14. Gastaminza G, Algorta J, Uriel O, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial of sublingual immunotherapy in natural rubber latex allergic patients. *Trials* 2011; 12: 191.

3. Immunoterapia specifica nella ipersensibilità al nichel

Il nichel, metallo ubiquitario, è il maggior responsabile di dermatite da contatto (1). Alcuni pazienti con dermatite allergica da contatto con nichel possono sviluppare sintomi sistemici (intestinali e /o cutanei) a seguito dell'ingestione di alimenti ricchi di nichel o dopo contatto con oggetti contenenti nichel. Tale condizione è definita Systemic Nickel Allergy Syndrome (SNAS) (2-6).

Evidenze sperimentali, sia nell'animale che nell'uomo, circa la possibilità di indurre tolleranza al nichel per via orale, sono presenti in letteratura fin dagli anni '80, con la dimostrazione del coinvolgimento di varie sottopopolazioni linfocitarie tra cui quelle proprie dei meccanismi regolatori (7,8). La via sublinguale (9) e quella sottocutanea sono state utilizzate in rari studi, ma abbandonate in favore della via orale, sulla quale si è accentrata l'attenzione di vari studiosi.

Nei pazienti con SNAS, diagnosticata mediante dieta di eliminazione e challenge positivo con nichel, o in quelli con DAC severa, in studi non controllati e confrontati con placebo è stato evidenziato un buon controllo dei sintomi attraverso una terapia iposensibilizzante effettuata mediante somministrazione orale di dosi ridotte di solfato di nichel (2,10). Per ciò che attiene gli effetti immunologici del trattamento sono stati riportati una significativa riduzione della proliferazione dei linfociti circolanti in risposta al nichel (11) e la riduzione del rilascio di IL-13, IL-5, IFN-gamma dopo il trattamento iposensibilizzante (12).

In conclusione, al momento attuale sono necessari ulteriori studi controllati per confermare l'efficacia di tale terapia.

RISULTATO DELLA DISCUSSIONE

1. Estrema variabilità delle diete nichel-free usate a scopo diagnostico e/o terapeutico.
2. Variabilità del contenuto in nichel dei singoli alimenti in base ai terreni di coltura.
3. Necessità di studi multicentrici per valutare l'efficacia clinica e per una migliore definizione dei dosaggi
4. Effetti immunologici ancora da definirsi.

BIBLIOGRAFIA

1. *The European Surveillance System of Contact Allergies (ESSCA): results of patch testing the standard series, 2004. J Eur Acad Dermatol Venereol 2008;22: 174-81.*
2. Schiavino D, Nucera E, Alonzi C, et al. *A clinical trial of oral hyposensitization in systemic allergy to nickel. Int J Immunopathol Pharmacol 2006; 19: 593-600.*
3. Guerra L, Rogkakou A, Massacane P, et al. *Role of contact sensitization in chronic urticaria. J Am Acad Dermatol. 2007; 56 :88-90.*
4. Levantine AV, Bettley FR. *Sensitivity to metal dental plate. Proc R Soc Med 1974; 67: 1007.*
5. Oleffe J, Wilmet J. *Generalized dermatitis from an osteosynthesis screw. Contact Dermatitis 1980; 6: 365.*
6. Mahdi G, Israel DM, Hassall E. *Nickel dermatitis and associated gastritis after coin ingestion. J Pediatr Gastroenterol Nutr 1996; 23: 74-6.*
7. Artik S, Haarhuis K, Wu X, et al. *Tolerance to nickel: oral nickel administration induces a high frequency of anergic T cells with persistent suppressor activity. J Immunol 2001; 167: 6794-803.*
8. Cavani A, Nasorri F, Ottaviani C, et al. *Human CD25+ regulatory T cells maintain immune tolerance to nickel in healthy, nonallergic individuals. J Immunol 2003; 171: 5760-8.*
9. Morris DL. *Intradermal testing and sublingual desensitization for nickel. Cutis 1998; 61: 129-32.*
10. Panzani RC, Schiavino D, Nucera E, et al. *Oral hyposensitization to nickel allergy: preliminary clinical results. Int Arch Allergy Immunol 1995; 107: 251-4.*
11. Bagot M, Terki N, Bacha S, et al. *Per os desensitization in nickel contact eczema: a double-blind placebo-controlled clinico-biological study. 1999 Ann Dermatol Venereol.*
12. Minelli M, Schiavino D, Musca F, et al. *Oral hyposensitization to nickel induces clinical improvement and a decrease in TH1 and TH2 cytokines in patients with systemic nickel allergy syndrome. Int J Immunopathol Pharmacol 2010; 23: 193-201.*
13. Bonamonte D, Cristaudo A, Nasorri F, et al. *Efficacy of oral hyposensitization in allergic contact dermatitis caused by nickel. Contact Dermatitis 2011; 65: 293-301.*

4. Effetti dell'immunoterapia specifica iniettiva o sublinguale con inalanti nella dermatite atopica

Attualmente sia le linee guida per la diagnosi ed il trattamento della dermatite atopica (DA) stilate negli USA e in Europa (1,2), sia recenti autorevoli consensus (3,4) non menzionano l'immunoterapia specifica tra le forme di trattamento di questa patologia. Tuttavia, negli ultimi anni è stato studiato l'uso sia della SCIT che della SLIT nella DA.

Un articolo di revisione del 2006 (5) ha concluso che gli studi sull'ITS nella DA hanno dato risultati contrastanti circa l'efficacia di tale trattamento. Successivamente, due studi non controllati, uno sulla SLIT (6) e uno sulla SCIT (7) per acari hanno evidenziato una riduzione dello SCORAD e delle IgE specifiche, del CCL17, dell'IL-16 e un aumento di IL-10. Uno studio randomizzato e controllato con SLIT per acari condotto in Italia (8) in una popolazione pediatrica stratificata in base alla severità (lieve-moderata o severa) della DA ha dimostrato a partire dal XI mese la diminuzione dello SCORAD del gruppo attivo (p=0.025), ma all'analisi per sottogruppi il miglioramento ha interessato solo i bambini con DA lieve-moderata. Infine, uno studio randomizzato in doppio cieco con SCIT per acari ha evidenziato un miglioramento significativo dello SCORAD solo per i pazienti adulti con DA grave (9).

Deve essere tuttavia sottolineato come negli studi più recenti esista un elevato rischio di bias dovuto al loro disegno di tipo osservazionale, alla scarsa numerosità dei campioni e alla frequente assenza del placebo (10). Pertanto nelle recenti linee guida per la diagnosi ed il trattamento della DA l'immunoterapia viene considerata tra i trattamenti da riservare a casi selezionati (11).

In conclusione l'utilizzo della immunoterapia specifica nella DA rimane tuttora un argomento controverso, sebbene la possibilità di caratterizzare i pazienti in specifici sottogruppi che possano beneficiare del trattamento può aprire nuove prospettive in questo ambito (10).

RISULTATO DELLA DISCUSSIONE

1. Definizione dei criteri di selezione dei pazienti con DA da trattare con ITS (età, sensibilizzazione, gravità).
2. Valutazione di possibili differenti schemi terapeutici.

BIBLIOGRAFIA

1. Eichenfield LF. Consensus guidelines in diagnosis and treatment of atopic dermatitis. *Allergy* 2004; 59 (Suppl 78): 86-92.
2. Hanifin JM, Cooper KD, Ho VC, et al. Guidelines of care for atopic dermatitis, developed in accordance with the American Academy of Dermatology (AAD)/American Academy of Dermatology Association "Administrative Regulations for Evidence-Based Clinical Practice Guidelines". *J Am Acad Dermatol* 2004; 50: 391-404.
3. Akdis CA, Akdis M, Bieber T, et al. Diagnosis and treatment of atopic dermatitis in children and adults: European Academy of Allergy and Clinical Immunology/American Academy of Allergy, Asthma and Immunology/PRACTALL Consensus Report. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 118: 152-69.
4. Krakowski AC, Eichenfield LF, Dohil MA. Management of atopic dermatitis in the pediatric population. *Pediatrics* 2008; 122: 812-24.
5. Bussmann C, Böckenhoff A, Henke H, Werfel T, Novak N. Does allergen-specific immunotherapy represent a therapeutic option for patients with atopic dermatitis? *J Allergy Clin Immunol* 2006; 118: 1292-8.
6. Cadario G, Gallucci AG, Pezza M, et al. Sublingual immunotherapy efficacy in patients with atopic dermatitis and house dust mites sensitivity: a prospective pilot study. *Curr Med Res Opin* 2007; 10: 2503.
7. Bussmann C, Maintz L, Hart J, et al. Clinical improvement and immunological changes in atopic dermatitis patients undergoing subcutaneous immunotherapy with a house dust mite allergoid: a pilot study. *Clin Exp Allergy* 2007; 37: 1277-85.
8. Pajno GB, Caminiti L, Vita A, et al. Sublingual immunotherapy in mite-sensitized children with atopic dermatitis: A randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 120: 164-70.
9. Novak N, Bieber T, Hoffmann M. Efficacy and safety of subcutaneous allergen-specific immunotherapy with depigmented polymerized mite extract in atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2012; 130: 925-31.
10. Compalati E, Rogkakou A, Passalacqua G, Canonica GW. Evidences of efficacy of allergen immunotherapy in atopic dermatitis, an updated review. *Current Opinion in Allergy & Clinical Immunology* 2012; 12: 427-33.
11. Ring J, et al. Guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) Part I. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2012; 26: 1045-60.

Conclusioni

I risultati emersi dalla discussione tra gli Autori rappresentano il principale punto di forza e di novità del documento. Essi infatti forniscono una notevole quantità di spunti e di idee su cui sviluppare nei prossimi anni da un lato gli studi necessari a migliorare e sostenere con ulteriori evidenze il ruolo centrale del trattamento con i prodotti allergenici e dall'altro strategie atte ad incrementare, anche attraverso nuovi ed incisivi sistemi di comunicazione, conoscenza e consapevolezza sull'immunoterapia specifica non solo a livello dei medici, ma anche dei pazienti, dell'opinione pubblica e degli organismi politici.

In questo contesto è necessario che le Società Allergologiche elaborino strategie condivisibili, adatte ad identificare e superare i problemi di tipo regolatorio e farmaco-economico (what benefit at what costs?) e formulino una proposta unitaria di rimborso-copayment per le terapie per le quali sia stata dimostrata una reale "effectiveness".

E' infatti evidente che una ITS sostenibile necessita di un elevato profilo di qualità, presupposto indispensabile per motivare un atto prescrittivo la cui appropriatezza, che tenga conto dell'eleggibilità del paziente al trattamento, rappresenta un compito di alta specializzazione e non il

risultato di automatismi spesso dannosi all'immagine e alla credibilità della specialità stessa.

Ma la tutela dell'immunoterapia specifica necessita anche del pieno rispetto di un codice etico e deontologico. Solo tale impegno, condiviso tra prescrittori e produttori, può rappresentare una salvaguardia nei confronti di pericolose ed autolesionistiche forme di inquinamento culturale.

La possibilità offerta allo specialista di poter utilizzare la via di somministrazione sottocutanea o quella sublinguale, sulla base di considerazioni non solo cliniche ma anche socio/economiche/comportamentali, di corretta valutazione del rapporto costo/rischio/beneficio e del contesto gestionale/organizzativo in cui si opera, deve essere considerata una preziosa opportunità e non più motivo di competizione interna.

Infine è convinzione degli Autori che solo con un particolare e rinnovato impegno di tutti gli attori, in particolare aziende produttrici e Società Scientifiche, basato su un modello di "partner relationship management" responsabile che superi quelli tradizionalmente adottati, sarà possibile tracciare un futuro di sviluppo e valorizzazione dell'immunoterapia specifica in Italia.

