

# RIAP

immunologia  
pediatrica  
rivista  
Allergologia



Organo Ufficiale della Società Italiana di Allergologia ed Immunologia Pediatrica

*Direttore Editoriale e Scientifico*

Giampaolo Ricci

*Co-Direttore Editoriale e Scientifico*

Salvatore Barberi

*Comitato di Redazione*

Raffaele Badolato, Ahmad Kantar, Massimo Landi,  
Alberto Martelli, Diego Peroni, Caterina Rizzo

*Direttore Responsabile*

Patrizia Alma Pacini

*Editore*

Pacini Editore S.p.A. - Via Gherardesca - 56121 Pisa

*Copyright by*

Società Italiana di Allergologia ed Immunologia Pediatrica



CONSIGLIO DIRETTIVO SIAIP

*Presidente*

Roberto Bernardini

*Vice Presidente*

Michele Miraglia del Giudice

*Tesoriere*

Giovanni Battista Pajno

*Consiglieri*

Giuseppe Baviera, Mauro Calvani, Gian Luigi Marseglia,  
Annarosa Soresina

*Segretario*

Salvatore Barberi

*Revisori dei conti*

Luigi Calzone, Nunzia Maiello

## Supplemento 4

# 04

2014 • anno XXVIII

PACINI  
EDITORE  
MEDICINA



# Sommario

## **Immunoterapia con allergeni (AIT): Consensus della Società Italiana di Allergologia e Immunologia Pediatrica (SIAIP) per la pratica clinica in pediatria**

Prefazione.....	2
1. Introduzione .....	3
2. AIT .....	3
2.1. L’AIT per trattamento delle allergie respiratorie: asma e rinite.....	6
2.1.1. SCIT .....	6
2.1.2. SLIT .....	7
2.2. Selezione dei pazienti .....	7
2.3. Durata dell’AIT e aderenza alla terapia .....	8
2.4. La sicurezza dell’AIT.....	8
2.5. Gli effetti preventivi e a lungo termine dell’AIT .....	9
3. Immunoterapia sperimentale.....	11
3.1. L’AIT per il trattamento dell’allergia alimentare.....	11
3.2. L’AIT per il trattamento della Dermatite Atopica estrinseca .....	13
4. L’immunoterapia nella pratica clinica pediatrica .....	13
4.1. La comunicazione .....	13
4.2. Conduzione della terapia .....	14
4.3. Monitoraggio dell’efficacia .....	14



# Immunoterapia con allergeni (AIT): Consensus della Società Italiana di Allergologia e Immunologia Pediatrica (SIAIP) per la pratica clinica in pediatria

## Estensori:

Giovanni B. Pajno<sup>1</sup>, Roberto Bernardini<sup>2</sup>, Luigi Terracciano<sup>3</sup>, Marzia Duse<sup>4</sup>,  
Luciana Indinnimeo<sup>4</sup>, Elisabetta Calamelli<sup>5</sup>, Lucia Caminiti<sup>1</sup>, Pasquale Comberiatì<sup>6</sup>,  
Arianna Dondi<sup>7</sup>, Paolo Maria Matricardi<sup>8</sup>, Michele Miraglia del Giudice<sup>9</sup>,  
Antonella Muraro<sup>10</sup>, Giovanni Passalacqua<sup>11</sup>, Diego Peroni<sup>12</sup>, Giampaolo Ricci<sup>5</sup>,  
Salvatore Barberi<sup>13</sup>

## Approvato dal Gruppo di Lavoro AIT della SIAIP:

Sergio Arrigoni<sup>3</sup>, Giuseppe Baviera<sup>14</sup>, Attilio Boner<sup>6</sup>, Carlo Caffarelli<sup>15</sup>,  
Angelo Capristo<sup>16</sup>, Carlo Capristo<sup>9</sup>, Mauro Calvani<sup>17</sup>, Luigi Calzone<sup>18</sup>,  
Fernanda Chiera<sup>1</sup>, Claudio Cravidi<sup>19</sup>, Giuseppe Crisafulli<sup>1</sup>, Giovanna De Castro<sup>4</sup>,  
Monica De Simone<sup>20</sup>, Elena Galli<sup>21</sup>, Francesco Guglielmo<sup>22</sup>, Iride dello Iacono<sup>23</sup>,  
Stefania La Grutta<sup>24</sup>, Massimo Landi<sup>25</sup>, Nunzia Maiello<sup>9</sup>, Gianluigi Marseglia<sup>26</sup>,  
Alberto Martelli<sup>27</sup>, Paolo Meglio<sup>14</sup>, Domenico Minasi<sup>28</sup>, Girolamo Panasci<sup>29</sup>,  
Francesco Paravati<sup>30</sup>, Umberto Pelosi<sup>31</sup>, Giuseppe Pingitore<sup>32</sup>, Guglielmo Scala<sup>33</sup>,  
Mariangela Tosca<sup>34</sup>, Salvatore Tripodi<sup>35</sup>, Maria Carmen Verga<sup>36</sup>

<sup>1</sup> Clinica Pediatrica, Università di Messina; <sup>2</sup> UOC Pediatria, Nuovo Ospedale "S. Giuseppe", Empoli; <sup>3</sup> Dipartimento Materno Infantile Az. Ospedaliera Fatebenefratelli e Oftalmico, Milano; <sup>4</sup> Dipartimento di Pediatria e Neuropsichiatria Infantile, Sapienza Università di Roma; <sup>5</sup> Clinica Pediatrica, Università di Bologna; <sup>6</sup> Clinica Pediatrica, Università di Verona; <sup>7</sup> AUSL Modena, Ospedale "Ramazzini, Carpi"; <sup>8</sup> Klinik für Pädiatrie mit Schwerpunkt Pneumologie und Immunologie, Campus Virchow-Klinikum Charité, Universitätsmedizin Berlin; <sup>9</sup> Dipartimento della Donna, del Bambino e di Chirurgia Generale e Specialistica, Il Università di Napoli; <sup>10</sup> Dipartimento di Pediatria, Università di Padova; <sup>11</sup> Clinica di Malattie dell'Apparato Respiratorio e Allergologia IRCCS San Martino-IST, Università di Genova; <sup>12</sup> Clinica Pediatrica, Università di Ferrara; <sup>13</sup> Clinica Pediatrica Azienda Ospedaliera "San Paolo", Università di Milano; <sup>14</sup> Pediatra di Libera Scelta, AUSL Roma C; <sup>15</sup> Clinica Pediatrica, Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Università di Parma; <sup>16</sup> Professore di Pediatria, Università di Napoli; <sup>17</sup> UOC di Pediatria ed Ematologia Pediatrica Azienda Ospedaliera "S. Camillo Forlanini", Roma; <sup>18</sup> UO di Pediatria, Ospedale di Vaio, AUSL di Parma; <sup>19</sup> Pediatra di Libera Scelta, ASL Pavia; <sup>20</sup> Federasma e Allergie ONLUS - Federazione Italiana Pazienti; <sup>21</sup> UOS Immuno-Allergologia dell'Età Evolutiva, Ospedale San Pietro - Fatebenefratelli, Roma; <sup>22</sup> Pediatra di Libera Scelta, Enna; <sup>23</sup> UOS di Pediatria Ospedale Sacro Cuore di Gesù Fatebenefratelli di Benevento; <sup>24</sup> Istituto di Biomedicina ed Immunologia Molecolare "A. Monroy", CNR di Palermo; <sup>25</sup> Pediatra di Libera Scelta, ASL 1 Torino, Distretto 9; <sup>26</sup> Dipartimento di Scienze Clinico-Chirurgiche, Diagnostiche e Pediatriche Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo, Università di Pavia; <sup>27</sup> UOC Pediatria, Azienda Ospedaliera Guido Salvini, Garbagnate Milanese; <sup>28</sup> UOC Pediatria, Ospedale "Santa Maria degli Ungheresi", Polistena; <sup>29</sup> Ospedale dei Bambini, Palermo; <sup>30</sup> UOC Pediatria, Neonatologia e TIN, Ospedale Civile "San Giovanni di Dio", Crotone; <sup>31</sup> UOC Pediatria, Azienda USL 7, Carbonia; <sup>32</sup> UOC Salute della Donna e del Bambino, Ospedale "G.B. Grassi", ASL Roma D; <sup>33</sup> UOSD Allergologia, Ospedale Loreto Crispi, Napoli; <sup>34</sup> UOC Pediatria ad indirizzo Pneumologico ed Allergologico, Istituto "Giannina Gaslini", Genova; <sup>35</sup> UOC Pediatria, Ospedale "Sandro Pertini", Roma; <sup>36</sup> Pediatra di Libera Scelta, ASL Salerno

## Prefazione

L'immunoterapia con allergeni (nell'acronimo inglese AIT) rappresenta l'unico trattamento eziologico delle malattie respiratorie allergiche IgE-mediate.

Particolarmente in età pediatrica essa rappresenta una opzione terapeutica idonea per intervenire precocemente durante le fasi iniziali delle malattie respiratorie allergiche come asma e rinite. Nell'ultimo decennio, nella pratica clinica dell'AIT, è stata utilizzata la via di somministrazione sublinguale (SLIT) che è considerata, accanto alla via tradizionale sottocutanea (SCIT) una nuova possibilità terapeutica, efficace ed idonea per l'età pediatrica.

Inoltre recentemente in Europa e in USA sono stati curati tramite l'immunoterapia con alimenti come latte, uovo, arachidi, anche i bambini con allergia alimentare IgE-mediata che non sono stati in grado di acquisire, nel tempo e in maniera spontanea, la tolleranza per tali alimenti. Questo trattamento attivo della allergia alimentare viene attualmente nominato: immunoterapia orale per alimenti (OIT).

Anche per altre patologie come la Dermatite Atopica IgE-associata è stato sperimentato questo approccio terapeutico.

In base a queste considerazioni pediatri italiani, esperti di AIT si sono riuniti a Lipari (Messina) il 4-5 Ottobre 2013, ed hanno discusso ed appro-

fondito i temi riguardanti l'immunoterapia in età pediatrica.

Il documento pubblicato sulla RIAP è il risultato di un ampio confronto e di un lavoro comune di tutti. Esso pertanto diventa il Documento Ufficiale della SIAIP, Società Italiana di Allergologia ed Immunologia Pediatrica, riguardante l'AIT.

Il manoscritto sarà diffuso in Italia e all'estero. A tale proposito ringrazio gli Esperti europei che hanno partecipato all'incontro di Lipari e il cui nome non è stato incluso nel testo italiano: Cezmi Akdis, Mubeccel Akdis, Ulrich Wahn. Un particolare ringraziamento al Consiglio Direttivo della SIAIP e al suo Presidente che hanno sempre incoraggiato questa iniziativa con impegno.

Abbiamo insieme "creato" questo documento per migliorare l'esperienza e la pratica clinica dei pediatri e per migliorare la qualità della vita dei bambini allergici e delle loro famiglie.

Pertanto siamo certi che questo documento basandosi sulla evidenza scientifica, permetterà di diffondere la competenza allergologica. Rappresenta dunque un ulteriore passo che, con la collaborazione di tutti, ci porterà a migliorare la conoscenza e le indicazioni della terapia eziologica delle malattie allergiche IgE-mediate e a considerare l'immunoterapia come un trattamento fondamentale nel bambino allergico.

*Giovanni B. Pajno, Roberto Bernardini*

## 1. Introduzione

Questo documento è stato sviluppato a seguito della riunione del Gruppo di Lavoro Italiano sull'Immunoterapia allergene specifica (AIT) promosso dalla Società Italiana di Allergologia e Immunologia Pediatrica (SIAIP).

L'obiettivo è implementare e ottimizzare la pratica clinica dell'AIT per i pazienti in età pediatrica con malattie allergiche.

Questo documento costituisce una guida per un efficace e sicuro utilizzo dell'AIT nei bambini allergici, allo scopo di supportare lo specialista, per quanto possibile, nella pratica clinica (Fig. 1). Per la preparazione di questo documento, il Gruppo di Lavoro ha eseguito un'approfondita ricerca nella letteratura medica, con l'ausilio di Pub-Med.

Gli studi clinici pubblicati sono stati valutati per categorie di evidenza e utilizzati per stabilire la forza della raccomandazione (Tab. I).

## 2. AIT

Le specifiche raccomandazioni indicano come selezionare i soggetti pediatrici per i quali l'AIT è appropriata.

L'AIT deve essere considerata per i pazienti che hanno sintomi di rinite/congiuntivite allergica e/o asma allergico durante la naturale esposizione allergenica e che dimostrano anticorpi specifici IgE per uno o più allergeni rilevanti. Gli effetti a lungo termine e le capacità preventive dell'AIT sono stati studiati anche in età pediatrica con risultati che suggeriscono un prolungato effetto del trattamento dopo la sospensione e la possibilità di prevenire la comparsa di nuove sensibilizzazioni in bambini allergici monosensibili agli acari della polvere. La possibilità di prevenire l'asma allergico in pazienti con rinite è stata evidenziata in alcuni studi; tuttavia l'asma bronchiale è una malattia multi fattoriale con una notevole variabilità di fenotipi ed endotipi che determinano il decorso clinico e l'evoluzione della malattia.

L'AIT è stata studiata nella popolazione pediatrica, per la terapia attiva dell'allergia alimentare IgE mediata. Nonostante recenti studi abbiano dimostrato che nella maggior parte dei pazienti questo nuovo approccio terapeutico dell'allergia alimentare sia efficace nell'indurre tolleranza clinica, essa è in questo momento considerata una terapia sperimentale.

Analogamente, ci sono oggi evidenze che i pazien-

ti con Dermatite Atopica estrinseca IgE mediata, con sensibilità agli allergeni inalanti potrebbero avere beneficio dall'AIT. Pertanto, con le attuali conoscenze, non è possibile inserire l'AIT nella terapia della Dermatite Atopica estrinseca.

Questo documento contiene anche specifiche raccomandazioni per la prevenzione e la gestione terapeutica degli effetti indesiderati causati dall'AIT. Entrambe le vie di somministrazione, la sottocutanea (SCIT) e la sublinguale (SLIT), sono considerate in Italia e in Europa modalità di somministrazione efficaci per il trattamento dei bambini allergici. Di recente la SLIT è stata approvata per il trattamento dei pazienti con allergie respiratorie anche negli USA.

Il presente documento rimanda alle recenti e specifiche linee guida per l'adulto<sup>1</sup> e al documento SIAIP del 2010<sup>2</sup> per l'AIT per il trattamento dell'allergia al veleno di imenotteri e per i meccanismi d'azione e i biomarker. Il documento è stato scritto per fornire agli specialisti raccomandazioni per la valutazione e il trattamento dei pazienti allergici in età pediatrica, senza sostituire il giudizio clinico dello specialista, e non vuole stabilire un protocollo valido per tutti i pazienti.

Questa Consensus rappresenta il documento ufficiale della SIAIP sull'AIT in età pediatrica.

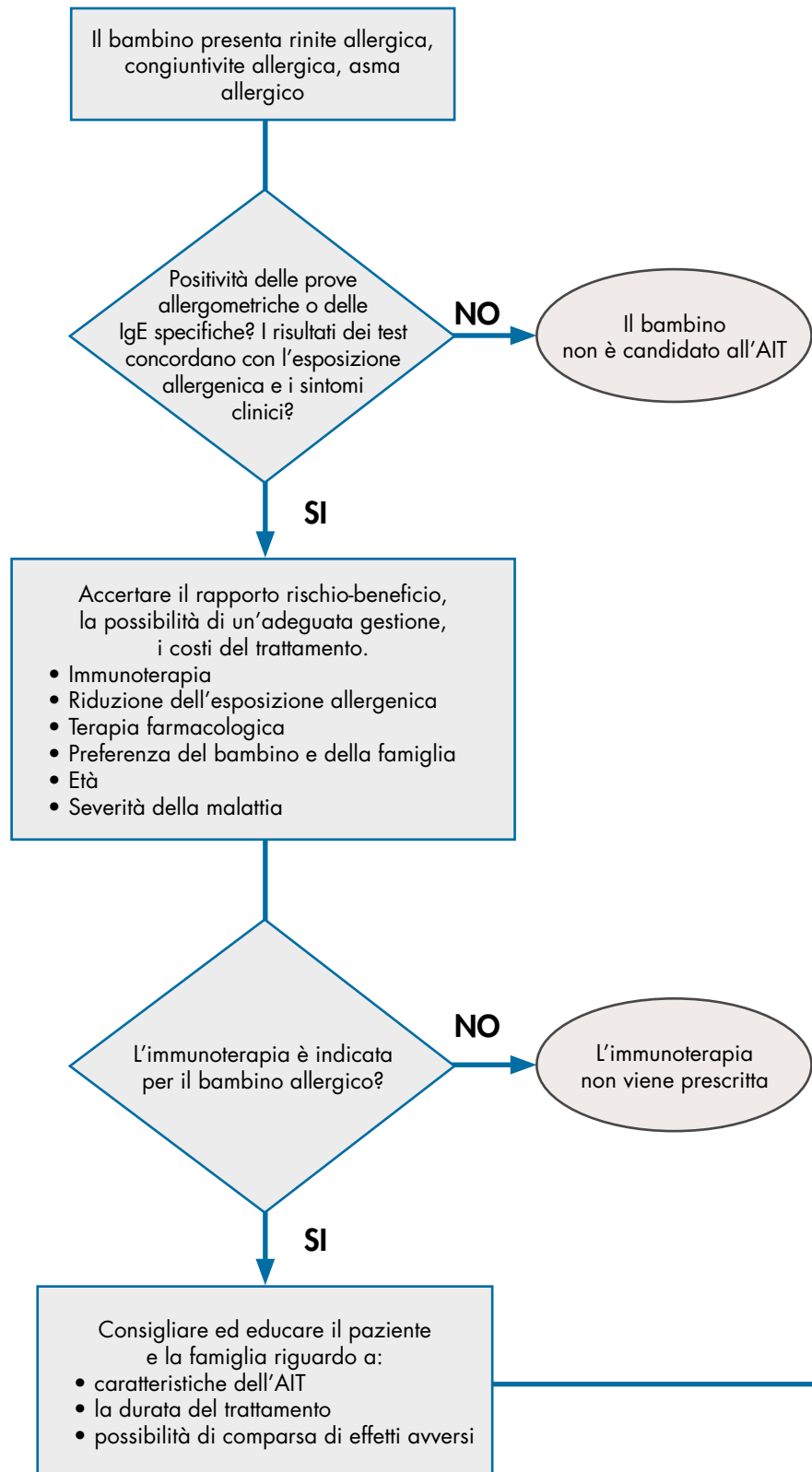
**Tab. I.** Classificazione delle evidenze di efficacia per l'AIT.

### CATEGORIE DI EVIDENZA

- Ia Prove ottenute dalle meta-analisi e da più studi clinici controllati e randomizzati
- Ib Prove ottenute da almeno uno studio controllato e randomizzato
- IIa Prove ottenute da almeno uno studio controllato senza randomizzazione
- IIb Prove ottenute da almeno uno studio sperimentale
- III Prove ottenute da studi descrittivi non sperimentali, come studi comparativi, studi di correlazione, studi caso-controllo, studi retrospettivi
- IV Prove basate sull'opinione di esperti o di comitati di esperti, o di autorità regolatorie

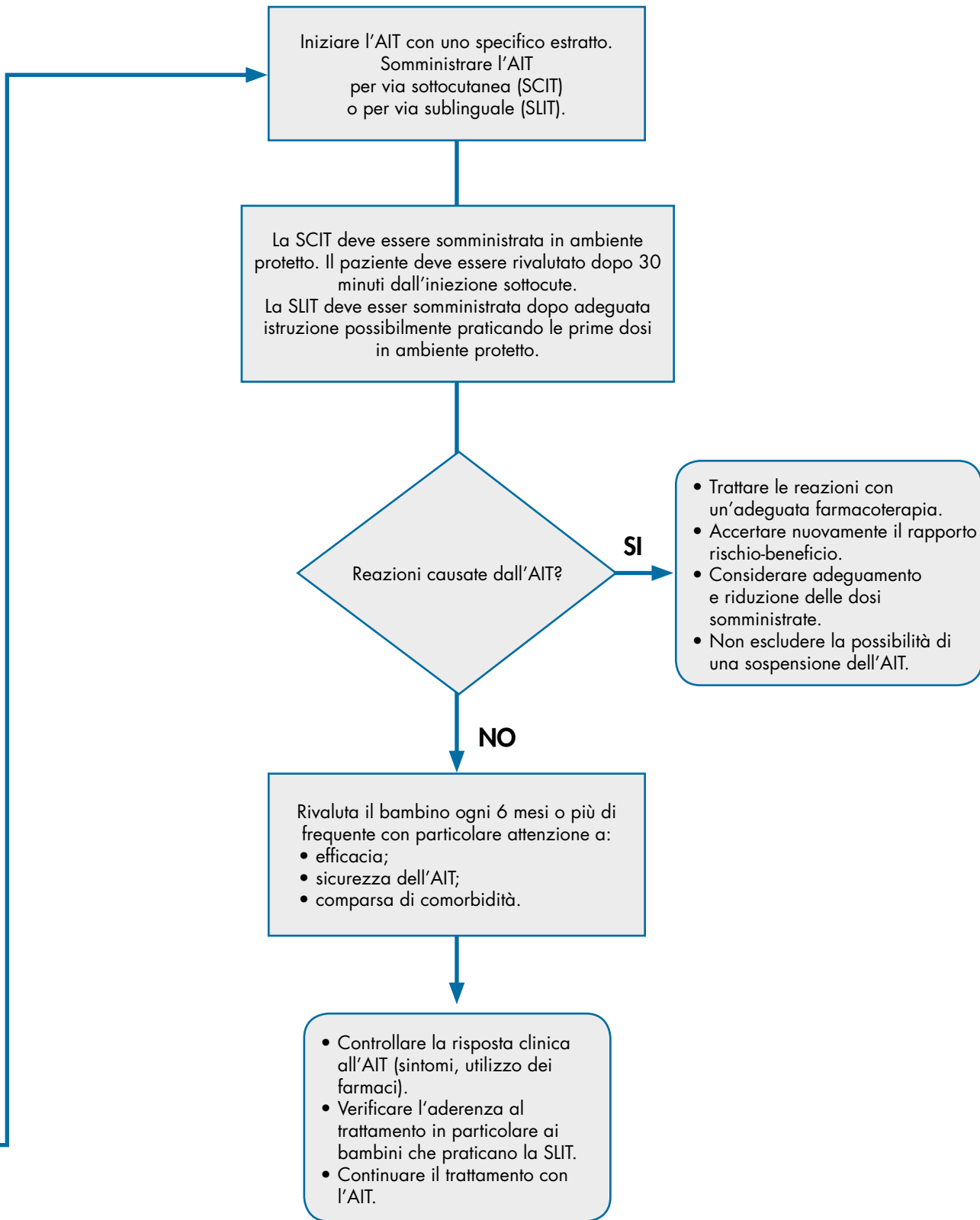
### FORZA DELLE RACCOMANDAZIONI

- A. Direttamente basata sulle categorie di evidenza I. L'esecuzione di un particolare intervento terapeutico è fortemente raccomandata
- B. Direttamente basata sulla categoria II di evidenza oppure estrapolata dalla categoria I. L'esecuzione di un particolare intervento terapeutico deve essere attentamente considerato
- C. Direttamente basata sulla categoria III e IV o estrapolata dalle categorie di livello superiore. Esiste una sostanziale incertezza a favore o contro l'esecuzione di un particolare intervento terapeutico



**Fig. 1.** Algoritmo decisionale per la prescrizione della immunoterapia con allergeni.





## 2.1. L'AIT per trattamento delle allergie respiratorie: asma e rinite

L'AIT rappresenta allo stato attuale l'unica terapia in grado di modificare la risposta biologica causata da singoli allergeni. Allo scopo di posizionare l'AIT nella gestione delle allergie respiratorie verranno trattate separatamente SCIT e SLIT per asma e rinite e verranno formulate indicazioni per la pratica clinica. I principali allergeni per gli estratti utilizzati per l'AIT sono elencati in Tabella II.

### 2.1.1. SCIT

Gli studi che dimostrano l'efficacia della SCIT nell'asma e nella rinite sono stati numerosi negli ultimi venticinque anni. Questi studi sono già stati adeguatamente analizzati con meta-analisi e revisioni della letteratura.

Per quanto riguarda la rinite allergica<sup>3</sup> sono stati analizzati i dati di quindici studi per un totale di 2.871 partecipanti, per una durata di terapia compresa fino a cinque anni. È stata rilevata una riduzione nel punteggio dei sintomi e nell'uso dei farmaci. Inoltre è stato rilevato un miglioramento in una serie di parametri immunologici e di qualità della vita. Il disegno della meta-analisi escludeva i dati pediatrici, ma in nove studi erano presenti pazienti di età inferiore a diciotto anni, anche se non sono stati valutati specifici "outcome" per la popolazione pediatrica.

Per quanto riguarda l'asma, gli effetti della SCIT sono stati valutati in una meta-analisi che ha considerato gli studi effettuati in adulti e bambini; non sono presenti sub-analisi di "outcome" nella popolazione pediatrica<sup>4</sup>.

Sono stati considerati in totale centouno studi per un totale di 3792 pazienti. In particolare quarantadue studi riguardavano gli acari, ventisette i pollini (in prevalenza Graminacee), dieci i derivati animali, due il *Cladosporium*, due il lattice e sei aeroallergeni multipli. È stata riportata una significativa riduzione dei sintomi per gli acari e per i pollini, mentre non vi era significatività per i derivati animali o per le miscele allergeniche. La riduzione dei sintomi "combinata" (per tutti gli allergeni studiati) era significativa SMD-59 (95%-0,83/-0,35), nonostante la rilevante eterogeneità. Il consumo dei farmaci e l'iper-reattività bronchiale sono risultati significativamente ridotti. Sui soggetti arruolati, in maggioranza con asma lieve-moderato con i parametri spirometrici basali nella norma, non sono stati rilevati effetti significativi sulla funzionalità polmonare.

Parallelamente e più di recente, sono state pubblicate meta-analisi che hanno analizzato solo studi condotti in età pediatrica. Una revisione degli studi pediatrici<sup>5</sup> ha analizzato trentuno studi riguardanti pazienti di età compresa tra 3 e 18 anni. La qualità degli studi è stata valutata utilizzando lo Jadad score e il sistema GRADE<sup>6</sup>. Gli allergeni valutati sono stati: acari, graminacee, betulla e alternaria. La revisione è stata effettuata con disegno particolare: una rassegna di studi condotta con metodo rigoroso (punteggio Jadad e GRADE), ma senza che sia stata eseguita una meta-analisi. Inoltre sono stati inseriti non solo studi in doppio cieco contro placebo (DBPC) e studi randomizzati (RCT), ma anche studi osservazionali. Per le graminacee sono stati valutati quattro studi che forniscono un'evidenza di qualità elevata: la SCIT ha indotto riduzione del punteggio dei sintomi, diminuzione della reattività cutanea e un aumento della soglia di provocazione specifica nasale e/o bronchiale. La durata degli effetti ha raggiunto i sette anni dopo la conclusione del trattamento. Anche per l'*Alternaria* (tre studi) sono stati ottenuti risultati simili. Per gli acari (ventidue studi) si è osservata una riduzione dei sintomi, dell'utilizzo dei farmaci, della reattività cutanea e delle visite al pronto soccorso con un'evidenza clinica di elevata qualità. Gli effetti sulla riduzione dell'iperattività bronchiale, sul miglioramento della funzionalità polmonare sono stati meno significativi. Una revisione sistematica ha esaminato studi clinici controllati (RCT) condotti in popolazioni esclusivamente pediatriche, per il trattamento dell'asma e della rinite<sup>7</sup>. Sono stati valu-

**Tab. II.** Principali allergeni presenti negli estratti allergenici utilizzati per l'immunoterapia.

Fonte dell'estratto allergenico	Estratto allergenico	Allergene Rilevante
Acari	D. Pteronyssinus D. Farinae	Der p1 Der p2 Der f1 Der f2
Animali domestici	Gatto Cane	Fel d1 Can f1
Graminacee	Codolina, Logliarello, Erba dei prati, Mazzolina, Bambagiona, Erba canina	Phl p1 Phl p5, Lol p1 Poa p1, Dac g1 Hol l1, Cyn d1
Alberi	Betulla Oливо	Bet v1 Ole e1
Erbacee	Ambrosia Artemisia Parietaria	Amb a1 Art v1 Par j1 Par j2
Muffe	Alternaria	Alt a1

tati tredici studi, per un numero totale di 920 bambini. La diagnosi era di asma in sette studi, asma e rino-congiuntivite in cinque studi e congiuntivite in cinque studi. Gli allergeni testati sono stati gli acari in otto studi, gli altri includevano pollini e muffe.

Sei RCT per un totale di 550 pazienti hanno valutato l'efficacia della SCIT sui sintomi dell'asma, rispetto al placebo o alla terapia farmacologica. Gli studi con mono-allergene hanno dimostrato efficacia nella riduzione dei sintomi (evidenza di grado moderato), mentre la SCIT condotta con allergeni multipli non ha migliorato i sintomi dell'asma in soggetti con asma moderato-grave, tranne che nei bambini più piccoli di età compresa tra cinque e otto anni. L'effetto sull'utilizzo di farmaci è stato valutato in quattro studi per l'asma e due per l'asma con rino-congiuntivite. In tutti è stata rilevata una riduzione dell'utilizzo di farmaci. Sono stati valutati anche tre studi condotti in soggetti con rinite per un totale di 285 pazienti. Gli studi hanno mostrato una riduzione dei sintomi rino-congiuntivali con un livello di evidenza moderato-elevato.

**Conclusione:** il livello di evidenza della SCIT in età pediatrica è la.

### 2.1.2. SLIT

Le meta-analisi che hanno esaminato l'efficacia della SLIT in età pediatrica<sup>8,9</sup> hanno evidenziato l'efficacia del trattamento per l'asma di grado lieve-moderato. Gli allergeni utilizzati sono stati soprattutto gli acari e l'effetto prevalente è stato sulla riduzione dei sintomi. Una meta-analisi più recente<sup>10</sup> ha analizzato nove studi per un totale di 441 soggetti di età compresa tra i tre e i diciotto anni affetti da asma bronchiale allergico con o senza rinite. Lo studio ha rilevato una significativa riduzione sia dei sintomi che dell'uso dei farmaci.

Una meta-analisi condotta su dieci studi<sup>11</sup>, nei quali sono stati valutati 484 bambini ha evidenziato che la SLIT migliora i sintomi e riduce l'utilizzo dei farmaci sintomatici. Le revisioni sistematiche delle meta-analisi<sup>12-15</sup> delineano uno scenario di dimostrata efficacia dell'AIT nella cura delle malattie allergiche respiratorie.

In generale le revisioni della letteratura che riguardano la SLIT in età pediatrica<sup>7</sup> evidenziano l'efficacia e la sicurezza dell'AIT somministrata per via sublinguale in confronto al placebo; le limitazioni attuali riguardano prevalentemente la ridotta omogeneità e comparabilità dei preparati utilizzati.

A livello europeo dal 2006 sono stati condotti sei studi di tipo registrativo<sup>16,17</sup>, relativi al trattamento della

rino-congiuntivite allergica da graminacee su un numero elevatissimo di pazienti (oltre 5.000).

A seguito di tali studi, due prodotti registrati con relativo AIC per pazienti allergici alle graminacee sono stati immessi in commercio in tutta Europa mediante Procedura di Mutuo Riconoscimento (MRP).

**Conclusioni:** il livello di evidenza della SLIT in età pediatrica è la.

#### Raccomandazione 1:

L'immunoterapia allergene specifica deve essere considerata per i pazienti in età pediatrica con rino-congiuntivite e/o asma lieve/moderata con una dimostrabile evidenza di allergia IgE mediata causata da allergeni clinicamente rilevanti. La decisione per il trattamento dipende da alcuni fattori: gravità della malattia allergica, accettazione e aderenza, risposta alle misure di prevenzione ambientale.

L'AIT si esegue, in Italia, principalmente per acari, graminacee, cipresso, olivo, ambrosia, parietaria, betulla e gatto.

Per questi principali allergeni sono disponibili prodotti iniettivi sottocutanei, in gocce e in compresse, con allergeni nativi e allergoidi.

Per le graminacee attualmente sono anche disponibili prodotti registrati con AIC.

L'immunoterapia specifica è complementare alla farmacoterapia.

## 2.2. Selezione dei pazienti

L'AIT rappresenta un tipo di trattamento efficace per molti pazienti allergici, dopo che essi sono stati sottoposti a un'appropriate indagine allergologica. La risposta a questo tipo di trattamento è antigene specifica e dipende da un'adeguata identificazione dell'allergene o degli allergeni, in base alla storia clinica, all'esposizione ambientale, al risultato dei test diagnostici. L'AIT deve essere considerata nei bambini con rinite allergica, congiuntivite allergica, asma allergico. In occasione della prescrizione dell'AIT al bambino devono essere valutate la gravità e la durata dei sintomi (Tab. III).

La frequenza di visite specialistiche, di accessi al pronto soccorso pediatrico, insieme alla risposta alla farmacoterapia e alle misure di profilassi ambientale rappresentano parametri importanti per giudicare la gravità della malattia allergica, in particolare per l'asma bronchiale, insieme ai sintomi che interferiscono con l'attività scolastica o sportiva o che disturbano il riposo notturno.

Inoltre, l'AIT dovrebbe essere considerata in quei pazienti che desiderano evitare una terapia farmacologica di lunga durata o che presentano effetti indesiderati gravi o frequenti dopo l'utilizzo dei farmaci. Gli studi di farmaco-economia evidenziano che l'AIT è meno costosa rispetto alla farmacoterapia a lungo termine<sup>18,19</sup>.

**Tab. III.** Indicazioni per l'immunoterapia allergene specifica in bambini con rinite allergica, congiuntivite allergica, o asma.

L'immunoterapia deve essere considerata per i pazienti con dimostrata evidenza di IgE specifiche per uno o pochi allergeni clinicamente rilevanti; la decisione per l'uso del trattamento dipende dai seguenti fattori:

- preferenza e accettazione da parte del bambino e della famiglia
- aderenza
- gravità dei sintomi e necessità di terapia farmacologica
- tipo di risposta alle misure preventive per acari e pollini
- associazione di asma e rinite

Potenziiali indicazioni:

- 1) possibile prevenzione della comparsa di nuove sensibilizzazioni in pazienti sensibili agli acari della polvere
- 2) allergia alimentare IgE-mediata

Anche la presenza di comorbilità dovrebbe essere considerata nella valutazione del bambino allergico; la gestione terapeutica dei soggetti con rinite allergica ed asma dovrebbe essere praticata oltre che con i farmaci, con le misure di prevenzione ambientale e con l'AIT, che rappresenta l'unica terapia eziologica. L'asma nel bambino deve essere ben controllato con la terapia farmacologica, in quanto al momento di iniziare l'AIT i bambini devono presentare un asma stabile. Nei bambini collaboranti i parametri di funzionalità respiratoria rappresentano un dato di riferimento importante: la prescrizione dell'AIT è indicata quando il FEV1 è superiore al 70% rispetto ai valori attesi per età, sesso, statura. Sebbene non esista accordo sulla somministrazione dell'AIT nei bambini più piccoli<sup>20-21</sup>, alcuni studi clinici hanno evidenziato l'efficacia e la sicurezza di entrambe le vie di somministrazione SCIT e SLIT, in bambini di età prescolare<sup>22-24</sup>. Tuttavia va considerato che le iniezioni ripetute possono essere traumatiche (SCIT) e che possono esservi problemi di comunicazione e di difficoltà di effettuazione nei bambini più piccoli (SLIT)<sup>25</sup>. Pertanto, in questa fascia di età ogni caso dovrebbe essere soppesato individualmente: le indicazioni terapeutiche sono simili a quelle dei bambini più grandi.

Dopo averne considerata la storia clinica, anche i bambini polisensibili possono essere avviati all'AIT.

### 2.3. Durata dell'AIT e aderenza alla terapia

Si dovrebbe osservare un miglioramento clinico già nel primo anno di terapia; le cause di mancato miglioramento possono essere molteplici: 1) errori nella diagnosi; 2) inadeguata posologia; 3) durata troppo

breve della terapia; 4) insufficiente aderenza. Nel caso della SCIT i pazienti dovrebbero essere valutati in occasione di ogni somministrazione; nel caso della SLIT, ogni 3-6 mesi<sup>7</sup>.

È opportuno, infatti:

- verificare il beneficio clinico dell'AIT;
- controllare la comparsa di eventuali effetti indesiderati;
- verificare l'aderenza al trattamento;
- esaminare, se necessaria, una modifica del dosaggio, coerentemente con la scheda tecnica di prodotto;
- considerare, se indicato, di interrompere il trattamento.

La gravità della malattia, il beneficio clinico e l'aderenza al trattamento per i bambini allergici rappresentano criteri rilevanti per continuare o sospendere l'AIT. Verificata l'efficacia dell'AIT, la terapia dovrebbe essere continuata per un periodo non inferiore a tre anni. La durata del trattamento può essere anche più prolungata (5 anni o più), in base alla risposta clinica del soggetto. Alcuni pazienti presentano una prolungata remissione dei sintomi dopo la sospensione dell'AIT<sup>26</sup>; tuttavia alcuni potrebbero presentare una ricomparsa dei sintomi: pertanto, la decisione sull'effettiva durata dell'AIT deve essere presa su base individuale.

Il miglioramento della sintomatologia del paziente è strettamente collegato all'aderenza all'AIT e, pertanto, l'educazione del bambino allergico e della sua famiglia rappresenta un aspetto rilevante<sup>27</sup>.

### 2.4. La sicurezza dell'AIT

Le controindicazioni assolute per l'inizio dell'AIT sono rappresentate dalla presenza di tumori, immunodeficienze, malattie immuno-mediate gravi e malattie croniche invalidanti.

La sicurezza della SCIT in età pediatrica è stata valutata in una revisione sistematica di tredici trial clinici su un totale di 920 bambini ed adolescenti<sup>7</sup>. Effetti indesiderati sono stati riportati in dieci dei tredici studi esaminati. Reazioni locali lievi, quali rossore/arrossamento nella sede di inoculo sono state riscontrate fino al 60% dei pazienti trattati con la SCIT. Va notato che anche nei pazienti dei gruppi di controllo che avevano ricevuto placebo la percentuale di reazioni locali è stata elevata. L'orticaria è stata riscontrata nel 2-19% dei pazienti. Reazioni sistemiche con rinite e broncospasmo sono state riscontrate fino al 4,6% delle iniezioni (1-30% dei pazienti). Reazioni avverse sistemiche non speci-

ificate sono state riportate nel 3-34% dei soggetti. In nessuno studio sono stati riportati eventi di anafilassi fatale. In generale, gli eventi avversi non sono stati valutati con un sistema standardizzato e la classificazione di gravità delle reazioni indesiderate causate dalla SCIT è stata valutata in maniera differente nei singoli studi.

Due recenti revisioni sistematiche hanno valutato la sicurezza della SLIT per un totale di trentatré studi clinici in età pediatrica<sup>7 28</sup>. Lo spettro di reazioni riportate include il cavo orale (prurito e gonfiore), l'apparato respiratorio (rinite, tosse, broncospasmo), il tratto gastrointestinale (dolore addominale, diarrea). Sono riportate anche orticaria, congiuntivite, stanchezza e cefalea.

La percentuale di tali reazioni indesiderate negli studi esaminati può variare dallo 0,7 al 92% con varie combinazioni prevalentemente lievi. Nessuna reazione mortale è stata osservata con la SLIT. Sono stati segnalati aneddotici casi di anafilassi correlati spesso a errori di somministrazione<sup>29</sup>.

Complessivamente, la SLIT presenta un profilo di sicurezza superiore alla SCIT.

La recente pubblicazione di un grading sulla classificazione degli eventi avversi per entrambe le vie di somministrazione consentirà una valutazione più precisa in futuro<sup>29 30</sup>.

Per ridurre la frequenza degli effetti indesiderati nei pazienti trattati con l'AIT è necessario attenersi a quanto riportato nella scheda tecnica di prodotto.

#### **Raccomandazione 2:**

L'immunoterapia allergene specifica in età pediatrica è efficace e ben tollerata. Nella pratica clinica la conduzione è differente per gli allergeni perenni (acari) e per i pollini. L'immunoterapia, quando indicato, può essere iniziata anche in età prescolare con indicazioni simili a quelle stabilite per i bambini più grandi.

### **2.5. Gli effetti preventivi e a lungo termine dell'AIT**

Le allergie respiratorie (rinite allergica e asma) tendono a modificarsi nell'espressione clinica nel corso degli anni secondo una "storia naturale" riproducibile relativamente stereotipata, spesso definita come "marcia atopica"<sup>31</sup>. La rinite allergica è quindi un fattore di rischio per lo sviluppo di asma. Inoltre i pazienti con rinite allergica possono presentare un'elevata reattività bronchiale, fattore predittivo per la comparsa di asma bronchiale allergico<sup>32-36</sup>. Molti studi suggeriscono che l'AIT può rappresentare un trattamento immuno-modulante in grado di modificare la storia naturale delle malattie allergiche re-

spiratorie<sup>37</sup>. La capacità dell'AIT di alterare il corso naturale delle allergie respiratorie è stata documentata per la prima volta in uno storico lavoro osservazionale<sup>38</sup>. Dopo quattordici anni, i bambini che avevano ricevuto la SCIT tendevano a sviluppare meno asma rispetto ai bambini trattati esclusivamente con la terapia farmacologica. Gli effetti dell'AIT sulla storia naturale delle allergie respiratorie sono poi valutati dallo studio PAT (dall'acronimo inglese "Preventive Allergy Treatment")<sup>39</sup>. Lo studio prospettico, randomizzato, è stato designato per valutare se l'associazione della SCIT alla terapia farmacologica rispetto alla farmacoterapia da sola, potesse prevenire lo sviluppo di asma nei bambini affetti da rinocongiuntivite allergica stagionale attribuibile al polline delle graminacee e/o della betulla. Lo studio PAT ha evidenziato che i bambini trattati con AIT hanno presentato un ridotto rischio di sviluppare asma rispetto ai bambini trattati solo con la farmacoterapia, con un *odds ratio* (OR) statisticamente significativo. Nello specifico, dei 151 bambini senza asma all'arruolamento, diciannove dei settantadue del gruppo SCIT vs. trentadue dei settantadue del gruppo controllo hanno sviluppato asma dopo tre anni dall'inizio dello studio. Tale effetto preventivo è risultato ancora presente negli stessi pazienti a distanza di 2 e 7 anni dopo la sospensione del trattamento<sup>40 41</sup>. Tuttavia sebbene lo studio PAT supporti l'ipotesi di un effetto preventivo dell'AIT, esso presenta alcune importanti limitazioni metodologiche, quali la mancanza del doppio cieco, la presenza di bambini con asma durante la fase di arruolamento, l'assenza di riferimenti sulla gravità dell'asma nel gruppo dei controlli.

L'effetto preventivo dell'AIT sullo sviluppo di asma è stato valutato anche per la SLIT in due studi randomizzati<sup>39</sup>. Il primo studio ha coinvolto 113 bambini di età compresa tra cinque e quattordici anni con rinite allergica attribuibile al polline di graminacee. Di questi cinquantaquattro sono stati trattati con la SLIT per graminacee e terapia farmacologica, mentre cinquantanove solo con la farmacoterapia. Dopo tre anni sono stati rivalutati novantanove dei 113 partecipanti e si è osservato che diciotto dei quarantaquattro bambini del gruppo di controllo avevano sviluppato asma, rispetto a otto dei quarantacinque bambini del gruppo SLIT. In questo studio, il rischio di sviluppare asma è stato 3,8 volte più frequente nel gruppo di bambini trattati solo con la terapia farmacologica<sup>42</sup>.

Il secondo studio randomizzato controllato ha coin-

volto 216 bambini di età compresa tra cinque e diciassette anni affetti da rinite allergica con o senza concomitante asma intermittente. I partecipanti sono stati randomizzati in due gruppi, SLIT associata alla farmacoterapia e terapia farmacologica da sola (con proporzione rispettivamente di 2:1), e sono stati rivalutati dopo 3 anni per lo sviluppo di asma persistente. Degli iniziali 216 bambini, 196 sono stati rivalutati dopo 3 anni; la comparsa di asma persistente si è riscontrata in 2 dei 130 bambini (1,5%) del gruppo SLIT rispetto a 19 dei 66 (30%) del gruppo controllo (OR: 0,04)<sup>43</sup>. È stato inoltre documentato che l'AIT può avere un effetto preventivo non solo sullo sviluppo dell'asma, ma anche sull'iper-reattività bronchiale<sup>44</sup>. Uno studio randomizzato controllato in doppio cieco condotto su trenta bambini con asma allergico alla *Parietaria* ha evidenziato che la SLIT è in grado di prevenire la comparsa dell'iper-reattività bronchiale alla metacolina durante la stagione pollinica della *Parietaria*. Nel gruppo dei bambini attivamente trattati con la SLIT il grado di reattività bronchiale durante la stagione pollinica della *Parietaria* tendeva, infatti, a rimanere simile a quello misurato al di fuori di tale stagione<sup>45</sup>.

Attualmente sono in corso due studi, di tipo randomizzato in doppio cieco controllato con placebo, che mirano a dimostrare l'effetto preventivo dell'AIT sulla comparsa di asma nei bambini.

Un altro aspetto della storia naturale delle allergie respiratorie, in particolare nei bambini, è rappresentato dalla tendenza a sviluppare nuove sensibilizzazioni nel corso degli anni.

Di solito la storia naturale della comparsa delle sensibilizzazioni inizia con gli alimenti, prosegue con gli allergeni ambientali (*acari della polvere*) e si conclude con la comparsa della sensibilizzazione ai pollini come graminacee, *Parietaria*, betulla. Tuttavia, molti piccoli pazienti iniziano la loro marcia senza presentare un'allergia alimentare ma con una sensibilizzazione per acari, pollini o muffe come l'*Alternaria* senza pregresse allergie<sup>46 47</sup>.

Diverse evidenze suggeriscono che la capacità dell'AIT di agire sulla storia naturale delle malattie allergiche respiratorie possa manifestarsi non solo come effetto preventivo sulla progressione della malattia, ma anche sulla comparsa di nuove sensibilizzazioni cutanee<sup>37</sup>. In uno studio i bambini sono stati monitorati per tre anni; è stata verificata la comparsa di nuove sensibilizzazioni cutanee in ventidue bambini (età compresa tra quattro e

sei anni) monosensibili ad acari trattati con SCIT e farmacoterapia e in ventidue controlli di uguale età mono-sensibili ad acari trattati solo con terapia farmacologica. A tre anni dall'inizio dello studio, dieci dei ventidue (45%) bambini del gruppo SCIT non riportavano nuove sensibilizzazioni cutanee, mentre nessuno dei ventidue controlli era rimasto mono-sensibile<sup>48</sup>. Un altro studio prospettico non randomizzato è stato condotto su 138 bambini (età compresa tra cinque e otto anni) mono-sensibili ad acari che presentavano asma intermittente associata o meno a rinite<sup>49</sup>. Settantacinque bambini sono stati trattati per tre anni con SCIT e farmacoterapia, mentre i restanti sessantatré controlli solo con la terapia farmacologica. I partecipanti sono stati rivalutati per la comparsa di nuove sensibilizzazioni cutanee ad allergeni inalanti a distanza di tre anni dalla sospensione della SCIT, ed è stato osservato che il 75,4% dei bambini del gruppo SCIT non riportava nuove sensibilizzazioni, mentre solo il 33,3% dei controlli rimaneva mono-sensibile. Altri studi di tipo retrospettivo hanno confermato in adulti, che la SCIT ha il potenziale di prevenire l'insorgenza di nuove sensibilizzazioni, valutate tramite le prove allergiche cutanee<sup>50 51</sup>.

In seguito alcuni studi randomizzati controllati, non in doppio cieco, hanno evidenziato un simile effetto preventivo sulle sensibilizzazioni cutanee anche per la SLIT. Solo uno di questi studi è stato condotto in bambini<sup>43</sup>. Uno studio prospettico non randomizzato, della durata di quindici anni ha evidenziato che l'immunoterapia sublinguale anche nei pazienti adolescenti mono-sensibili agli acari è in grado di modificare la storia naturale della comparsa delle nuove sensibilizzazioni<sup>52</sup>. Diversi studi condotti negli ultimi venti anni hanno documentato come i benefici clinici dell'AIT possano persistere a lungo dopo la sospensione del trattamento<sup>23</sup>. Tali effetti a lungo termine sono stati osservati sia per la SCIT sia per la SLIT e rappresentano una caratteristica esclusiva dell'AIT. Nessuna delle terapie farmacologiche adesso disponibili per le allergie respiratorie ha infatti mostrato la capacità di mantenere i propri effetti dopo la sospensione, né di riuscire a modificare la storia naturale di tali malattie<sup>53-55</sup>. Gli studi clinici controllati con entrambe le vie di somministrazione (sottocutanea e sublinguale) hanno confermato che l'AIT, poiché terapia eziologica delle malattie respiratorie IgE-mediate, è in grado di indurre il miglioramento dei sintomi anche dopo la fine del trattamento<sup>26 56-61</sup>.



**Conclusioni:** il livello di Evidenza è IIa.

**Raccomandazione 3:**

Attualmente, seppur con limiti metodologici, gli studi disponibili hanno evidenziato che l'intervento terapeutico precoce con l'AIT, quando i bambini presentano una o poche sensibilizzazioni e manifestazioni respiratorie contenute, rappresenta una opzione terapeutica che può essere valutata nella pratica clinica. L'efficacia a lungo termine dopo la sospensione del trattamento può essere considerata una caratteristica specifica dell'AIT.

### 3. Immunoterapia sperimentale

#### 3.1. L'AIT per il trattamento dell'allergia alimentare

L'allergia alimentare è in aumento nella popolazione pediatrica<sup>62</sup> con una prevalenza in età pediatrica del 6-8%<sup>63-66</sup>. I cibi più frequentemente coinvolti sono latte vaccino, uovo, arachidi, con reazioni cliniche che variano da lievi sintomi cutanei fino a reazioni sistemiche di tipo anafilattico. Attualmente permane una difficoltà nella stima reale della prevalenza dell'allergia alimentare a causa di differenti abitudini alimentari nei vari continenti, distinti fenotipi clinici, ed anche per una durevole imprecisione nella terminologia e nella valutazione clinica.

L'allergia alimentare è correttamente diagnosticata se i sintomi causati dall'ingestione di un determinato alimento rappresentano l'effetto di un meccanismo immunologico. La risposta immunologica può essere IgE-mediata, cellulo-mediata o il risultato di una combinazione di meccanismi immunologici IgE e non IgE-mediati. In questo contesto il rischio di una sovrastima di questa patologia rappresenta una insidia reale. Pertanto, la riesposizione orale dovrebbe essere praticata per confermare la diagnosi di un'allergia alimentare IgE-mediata; inoltre rappresenta un test indispensabile per accertare la diagnosi di allergia alimentare non IgE-mediata per la quale il dubbio diagnostico è frequente. L'approccio terapeutico attuale dell'allergia alimentare è rappresentato dalla dietoterapia e dalla farmacoterapia, che comprende principalmente l'uso dell'adrenalina, in occasione della comparsa di sintomi gravi. In questo contesto la necessità di una terapia "attiva" dell'allergia alimentare risulta evidente. Inoltre, le ipotesi che il ritardato divezzamento o una "dieta preventiva" per le nutrici e i bambini siano in grado di prevenire l'allergia alimentare non sono state confermate. La terapia "attiva" dell'allergia alimentare è da considerare principalmente per gli alimenti più rilevanti come latte, uovo, arachidi.

Pertanto l'immunoterapia orale (OIT), la sublinguale (SLIT) e la via di somministrazione epicutanea (EPIT) sono state studiate per il trattamento dell'allergia alimentare IgE-mediata. Dopo alcuni tentativi pionieristici<sup>67-69</sup>, in uno studio con pazienti allergici al latte, all'uovo, al pesce, il 75% dei pazienti è stato desensibilizzato. È stata anche evidenziata una riduzione delle IgE e un aumento degli anticorpi bloccanti (IgG4 specifiche)<sup>70</sup>. Nel primo studio effettuato in bambini allergici al latte vaccino, utilizzando un protocollo di sei mesi, quindici bambini, su un totale di ventuno, hanno completato con successo lo schema di desensibilizzazione e tre bambini hanno acquisito una desensibilizzazione parziale<sup>71</sup>. L'OIT è stata anche comparata con la dieta di eliminazione, in pazienti allergici al latte e all'uovo. In questo studio, dopo ventuno mesi, il 35% del gruppo attivo e del gruppo controllo ha acquisito la tolleranza. Tuttavia nel gruppo attivo il 29% dei bambini ha acquisito una tolleranza parziale, portando la percentuale totale di tolleranza al 64%<sup>72</sup>. Il primo studio in doppio cieco contro placebo (DBPC) è stato attuato in venti bambini di età compresa tra sette e sedici anni. Diciannove hanno completato il trattamento, dodici appartenenti al gruppo attivo e sette al gruppo placebo. La dose media di latte vaccino tollerata è stata rispettivamente di 5.240 mg nel gruppo attivo e di 40 mg nel gruppo placebo. Tutti i bambini inclusi nel gruppo attivo hanno mostrato la comparsa di effetti avversi di grado lieve-moderato. Il livello delle IgE specifiche per il latte vaccino non si è modificato in maniera significativa in entrambi i gruppi; al contrario le IgG4 sono aumentate solo nel gruppo attivo<sup>73</sup>.

La desensibilizzazione è stata attuata in bambini con allergia molto grave al latte vaccino e livello di IgE specifiche particolarmente elevato<sup>74</sup>. Circa l'80% dei partecipanti presentavano un livello di IgE specifiche per il latte vaccino inferiore a 100 kUA/l con diametro medio del prick test di 11-12 mm. L'OIT è stata attuata in ambiente protetto per dieci giorni fino al dosaggio di 20 ml di latte ed è stata poi continuata a casa. Il 36% dei pazienti trattati ha tollerato la dose di 150 ml di latte, il 54% ha tollerato una dose compresa tra 5 e 50 ml e il 10% (tre bambini) ha dovuto interrompere l'immunoterapia a causa di effetti indesiderati gravi. Nessun bambino del gruppo di controllo ha tollerato dosi minime di latte vaccino (2-5 ml) in occasione della riesposizione. Tutti i pazienti sottoposti a OIT hanno presentato effetti indesiderati durante l'incremento delle dosi, prevalentemente orticaria e angioedema.

L'efficacia e la sicurezza dell'OIT sono state valutate in un altro studio, con uno schema di trattamento settimanale della durata di ventotto settimane, che ha arruolato trenta bambini con allergia al latte: quindici hanno assunto latte vaccino, quindici latte di soia. Tredici bambini del gruppo attivo e quattordici controlli hanno completato lo studio. L'OIT è stata efficace con una dose tollerata di 200 ml di latte (circa 7 g di proteine) in dieci pazienti, un paziente ha tollerato 64 ml di latte, due pazienti hanno dovuto interrompere il protocollo a causa di effetti indesiderati. In questo studio non è stata rilevata una modifica del livello di IgE alla fine del trattamento, viceversa il livello di IgG4 è aumentato in maniera significativa nel gruppo attivo rispetto a quello di controllo<sup>75</sup>.

Un protocollo di studio caso-controllo ha evidenziato un alto tasso di desensibilizzazione (90%) in bambini con allergia al latte; tuttavia esso è stato attuato in bambini molto piccoli, età media due anni, senza aspettare la naturale evoluzione dell'allergia alle proteine del latte vaccino<sup>76</sup>.

Per quanto riguarda l'uovo, in un primo tempo gli studi sono stati compiuti arruolando un numero limitato di bambini da sei a dodici anni<sup>77 78</sup>. In seguito uno studio controllato, ha evidenziato l'efficacia dell'OIT in ventitré bambini di età superiore a cinque anni; dopo un periodo di sei mesi dall'inizio dell'immunoterapia, tutti i bambini inclusi nello studio hanno tollerato l'uovo<sup>79</sup>. Il primo studio in DBPC condotto in cinquanta-cinque bambini (40 nel gruppo attivo e 15 nel gruppo placebo) ha evidenziato che dopo 22 mesi il 75% dei bambini del gruppo attivo era stato desensibilizzato; nessuno del gruppo placebo era migliorato alla fine dello studio. La diminuzione del diametro del ponfo del prick test e l'aumento delle IgG4 specifiche erano correlati all'acquisizione della "non responsività" all'uovo<sup>80</sup>.

Altri studi controllati, condotti in aperto hanno mostrato che fino all'80% dei pazienti allergici all'uovo erano stati desensibilizzati dopo sei mesi di trattamento<sup>81 82</sup>.

Le arachidi rappresentano un alimento che di frequente causa reazioni gravi nei pazienti con allergia alimentare IgE mediata. L'allergia alle arachidi è frequente nei bambini più grandi e negli adolescenti, rispetto ai bambini della prima e seconda infanzia. Tuttavia, nel nord dell'Europa e negli Stati Uniti, questa allergia può comparire precocemente, anche in età prescolare, probabilmente a causa delle abitudini alimentari tipiche di quei paesi<sup>83 84</sup>.

Il primo studio è stato attuato in un "campione" di quattro bambini che al termine del periodo della desensibilizzazione ha visto aumentare di cinquanta volte la dose tollerata rispetto al basale<sup>85</sup>. Risultati simili sono stati ottenuti con un altro studio in aperto che ha riguardato ventidue pazienti allergici all'arachide<sup>86</sup>. Dopo trenta settimane di trattamento 14/22 (64%) hanno tollerato 6 grammi di arachide.

Uno studio in aperto condotto su trentanove pazienti è stato caratterizzato dal 49% di drop-out. I pazienti che sono rimasti nello studio sono stati desensibilizzati, tuttavia essi hanno mostrato effetti indesiderati di grado lieve-moderato<sup>87</sup>. In uno studio in aperto condotto in bambini di età compresa tra 3-14 anni con allergia alle arachidi, 14/23 bambini (pari al 61%) hanno evidenziato alla fine dello studio un discreto livello di desensibilizzazione riuscendo a raggiungere la dose protettiva di 500 mg<sup>88</sup>.

L'OIT è stata attuata con un protocollo in doppio cieco contro placebo (DBPC) in ventotto bambini allergici alle arachidi<sup>89</sup>, di età compresa tra uno e sedici anni, con randomizzazione 2:1. Diciannove soggetti sono stati inclusi nel gruppo attivo. Tre bambini sono usciti dallo studio a causa della comparsa di effetti indesiderati. Il trattamento è durato quarantotto settimane.

I sedici bambini del gruppo attivo rimasti nello studio hanno tollerato la dose cumulativa di 500 g di arachidi, mentre i nove bambini del gruppo placebo si sono fermati alla dose di 280 g. Nel primo studio effettuato con la SLIT in età pediatrica utilizzando un estratto di arachidi, in bambini di età compresa tra uno e undici anni, la risposta al trattamento ha mostrato una notevole variabilità individuale. In generale il gruppo attivo dopo dodici mesi di trattamento ha assunto una quantità venti volte maggiore di arachidi rispetto al placebo<sup>90</sup>.

Un altro studio DBPC è stato fatto con la SLIT in adolescenti e giovani adulti: sono stati arruolati quaranta pazienti con una randomizzazione 1:1. I risultati hanno evidenziato un modesto grado di desensibilizzazione alle arachidi<sup>91</sup>. Recentemente l'efficacia dell'OIT per il trattamento dell'allergia alle arachidi è stata confermata in uno studio nel quale è stata considerata in maniera accurata la qualità di vita dei partecipanti<sup>92</sup>.

Due studi condotti in aperto, hanno dimostrato che l'anticorpo monoclonale (omalizumab), quando associato all'OIT facilita la desensibilizzazione in pazienti con allergia alimentare grave<sup>4 93</sup>. Inoltre la dimostrazione che l'OIT è in grado di ripristinare la risposta



fisiologica all'allergene alimentare con un'induzione delle cellule Treg (T regolatorie) e un'aumentata produzione di IgG4<sup>95</sup>, evidenza che essa possiede un vero effetto immuno-modulatore.

L'immunoterapia per il trattamento dell'allergia alimentare può essere considerata efficace, anche se alcuni aspetti richiedono ulteriori approfondimenti. Questi aspetti sono stati evidenziati da due meta-analisi Cochrane che hanno preso in esame studi effettuati rispettivamente per il latte<sup>96</sup> e le arachidi<sup>97</sup>.

Infine il problema della sicurezza dell'OIT rappresenta una questione cruciale per i pazienti, le famiglie, gli operatori sanitari, in vista di un effettivo utilizzo dell'immunoterapia per alimenti nella pratica clinica<sup>98</sup>.

**Conclusioni:** il livello di evidenza è IIa

**Raccomandazione 4:**

In base ai risultati attualmente disponibili, è possibile concludere che l'OIT, dopo avere ottenuto il consenso informato, può essere praticata in centri altamente specialistici e sotto stretta supervisione medica.

### 3.2. L'AIT per il trattamento della Dermatite Atopica estrinseca

La Dermatite Atopica (DA) è una malattia infiammatoria cronica della cute. La sua patogenesi sembra essere legata alla concomitanza di un danno della barriera cutanea, ad eziologia multifattoriale e di un difetto immunologico. La dermatite è caratterizzata da fasi di riacutizzazione con andamento cronico-ricidivante in seguito a eventi stressogeni di vario tipo: agenti infettivi, agenti irritanti, allergeni. In alcuni pazienti, le riacutizzazioni della DA estrinseca IgE mediata possono essere indotte dal contatto con allergeni, specialmente *D. pteronyssinus* e *D. farinae*.

L'AIT rappresenta l'unico trattamento che agisce sulle cause dell'allergia IgE mediata, ma la sua efficacia nella DA è controversa. La maggior parte degli studi svolti sull'argomento sono non controllati oppure non randomizzati, piuttosto che osservazionali. Recentemente è stata pubblicata una metanalisi sull'argomento<sup>99</sup> che ha incluso otto studi randomizzati, controllati per un totale di 385 pazienti, di cui 219 nel gruppo AIT e 166 nel gruppo controllo. L'AIT che nella maggior parte era rivolta agli acari della polvere, era somministrata per via sottocutanea in sei studi e per via sublinguale in due.

Gli autori della metanalisi hanno valutato la qualità dei singoli lavori: solo due studi effettuati con gli acari sono stati ritenuti adeguati in quanto randomizzati e

in doppio cieco. Il primo è stato condotto con la SLIT su cinquantasei bambini di età compresa tra i cinque e i sedici anni, allergici agli acari e con DA (SCORAD Index > 8), assenza di allergia alimentare e asma bronchiale<sup>100</sup>, non sottoposti in precedenza a immunoterapia. Lo studio ha avuto una durata di diciotto mesi. I pazienti trattati con il vaccino per gli acari mostravano una riduzione dello SCORAD, rispetto ai pazienti in placebo, dal nono mese di terapia. Separando i pazienti con sintomi lievi-moderati da quelli con forme gravi, si evidenziava che, solo nel primo gruppo, la riduzione dello SCORAD e della valutazione soggettiva da parte dei genitori dei piccoli pazienti era significativamente maggiore nel gruppo attivo rispetto al placebo. Al contrario, nessuna modifica significativa dei due parametri si riscontrava nei pazienti trattati, rispetto ai controlli, analizzando i soli soggetti con dermatite atopica grave. Per quanto riguarda gli effetti collaterali della SLIT, sono riportati due casi in cui i pazienti hanno interrotto lo studio a causa di una riacutizzazione importante della dermatite.

Gli studi pediatrici sono complessivamente quattro, due condotti con la SCIT<sup>101 102</sup> e due con la SLIT<sup>100 103</sup>. In tutti gli studi è stato utilizzato un "vaccino" per Acari.

**Conclusioni:** il livello di evidenza è III

**Raccomandazione 5:**

L'efficacia dell'AIT nella DA rimane incerta, anche se è probabile che una scelta più precisa dei fenotipi da trattare (presenza di allergia ad acari, concomitante allergia respiratoria, dimostrazione di un rapporto causa-effetto tra sensibilizzazione IgE e DA) potrà contribuire ad identificare i bambini con DA estrinseca da trattare con AIT.

## 4. L'immunoterapia nella pratica clinica pediatrica

### 4.1. La comunicazione

Il coinvolgimento dei bambini e delle loro famiglie è fondamentale per un programma terapeutico di lunga durata, dai 3 ai 5 anni di trattamento. Gli adolescenti, in particolare, devono essere adeguatamente motivati. È necessario specificare che la SCIT per i primi tre mesi di trattamento richiede un notevole impegno. In seguito, nella maggior parte dei casi, la somministrazione sottocutanea del vaccino ha una cadenza mensile ed è accettata con più facilità. Esistono attualmente in commercio gli allergoidi, preparati che riducono notevolmente l'impegno della somministrazione<sup>104-106</sup>.

La SLIT deve essere adeguatamente conosciuta dal bambino e in particolare dai suoi genitori in quanto dopo la prima somministrazione in ambiente protetto, essa viene continuata a casa. I genitori e la famiglia del bambino devono essere disponibili per la somministrazione della terapia e per il controllo della regolare assunzione dell'AIT da parte del bambino. Essi devono essere informati sul costo, sui possibili effetti collaterali, sui controlli previsti, sulle aspettative di efficacia dell'AIT.

Andrà valutata con la famiglia l'opportunità di iniziare l'AIT anche nei casi più lievi con l'obiettivo prioritario di prevenire lo sviluppo di asma o di nuove sensibilizzazioni: in questo senso andranno esposti i dati clinici disponibili. Attualmente non vi sono indicazioni di preferenza della SLIT alla SCIT se non per una questione di sicurezza, di effetti collaterali, di facilità di somministrazione della via sublinguale che non richiede la presenza di un medico (tranne per la prima somministrazione) o di un operatore sanitario qualificato. Anche lo schema terapeutico andrà concordato, con particolare rilievo ai differenti protocolli per gli acari e per i pollini. Una volta iniziata l'AIT, essa deve essere condotta con metodo, con controlli periodici e frequenti sollecitazioni a mantenere l'aderenza terapeutica. Il rapporto con i bambini e le loro famiglie deve continuare con regolarità per tutta la durata della terapia.

#### 4.2. Conduzione della terapia

La diagnosi allergologica e l'AIT devono essere praticate da un medico o da personale sanitario esperto in ambiente ospedaliero o in un ambulatorio attrezzato a trattare le emergenze.

Deve essere prontamente disponibile l'adrenalina in fiale o in siringhe auto-iniettabili. L'adrenalina è il trattamento di scelta per le reazioni sistemiche moderate-gravi indotte dall'AIT. Questo farmaco deve essere sempre disponibile anche in ambulatorio; il ritardo nella somministrazione di adrenalina è infatti annoverato tra i fattori di rischio per esito fatale di una reazione avversa<sup>107</sup>.

Nel bambino la somministrazione *intramuscolo*, possibilmente a livello del vasto laterale della coscia (Epinefrina acquosa 1:1000 (1 mg/ml): 0,01 ml/kg IM (dose massima singola 0,5 mg = 0,5 ml) ripetibile a brevi intervalli – 5 minuti), garantisce una rapida biodisponibilità del farmaco con picco di concentrazione entro 10 minuti, migliore profilo di sicurezza e più lunga durata d'azione. Sono disponibili preparazioni

di adrenalina per auto-somministrazione o per somministrazione da parte dei genitori per bambini di peso superiore ai 7,5 kg. Le principali interazioni farmacologiche dell'adrenalina includono farmaci alfa e beta bloccanti, antidepressivi, inibitori delle monoamminossidasi, ACE – inibitori e cocaina.

Gli altri trattamenti da predisporre secondo i quadri clinici sono gli antistaminici anti-H1 per os, ev o im; corticosteroidi im/ev; salbutamolo per via inalatoria, ossigeno: 6-8 lt/minuto con maschera facciale. Liquidi di supporto: soluzione fisiologica fino a 5-10 ml/kg in infusione rapida (10-15 minuti).

L'adrenalina rappresenta il farmaco di riferimento e deve essere praticato sempre in prima istanza. Gli altri farmaci devono essere praticati solo dopo la somministrazione dell'adrenalina IM o in prima istanza, nel caso di reazioni avverse sistemiche lievi o di reazioni locali.

I pazienti che effettuano la SCIT, dopo l'esecuzione dell'iniezione sottocutanea, devono rimanere in osservazione per almeno venti minuti e nelle ore a seguire devono evitare sforzi fisici intensi o attività sportiva.

È opportuno eseguire la prima somministrazione della SLIT sotto osservazione del medico prescrittore, in ospedale o in ambulatorio. È importante specificare che le gocce o le compresse orosolubili devono essere mantenute sotto la lingua per circa due minuti e quindi deglutite. In seguito la terapia potrà essere condotta a domicilio. È importante che i pazienti tengano un diario dei sintomi dove registrare tutte le reazioni apparentemente correlate all'assunzione della SLIT.

È consigliabile mantenere un orario fisso di somministrazione per favorire l'automatismo dell'assunzione. È preferibile l'assunzione a stomaco vuoto. Una riduzione della posologia o una temporanea interruzione dell'AIT può essere motivata da: a) riacutizzazione dell'asma bronchiale; b) malattie febbrili intercorrenti; c) comparsa di effetti avversi moderati o gravi; d) interruzione prolungata del trattamento.

Il trattamento può essere ripreso, con lo stesso dosaggio di mantenimento, se la sospensione è stata relativamente breve (fino a due settimane). In caso di interruzioni più prolungate la terapia deve essere ripresa riducendo le dosi o ricominciando la fase d'induzione con le stesse condizioni iniziali.

#### 4.3. Monitoraggio dell'efficacia

I parametri clinici come i sintomi o l'uso dei farmaci sono indicati per valutare l'efficacia dell'AIT. I test di funzionalità respiratoria sono importanti per valutare

i bambini con asma o per valutare il coinvolgimento delle vie aeree inferiori nei bambini con rinite allergica. La ripetizione delle prove allergometriche o del dosaggio delle IgE specifiche non può sostituire, nella pratica clinica, il giudizio del medico sull'andamento del soggetto sottoposto all'AIT. Se dopo un anno di terapia non si è osservato un miglioramento clinico del paziente assieme ad una riduzione significativa nell'utilizzo dei farmaci, è opportuno riconsiderare l'appropriatezza della selezione del bambino allergico per il trattamento con l'immunoterapia allergene specifica ed è quindi necessario riconsiderare la diagnosi di allergia respiratoria e la conseguente terapia. Dopo la conclusione del trattamento, i bambini dovrebbero essere controllati annualmente, per verificare gli effetti a lungo termine della terapia.

## Bibliografia

- 1 Burks AW, Calderon MA, Casale T, et al. *Update on allergen immunotherapy: American Academy of Allergy, Asthma & Immunology/European Academy of Allergy and Clinical Immunology/PRAC-TALL consensus report.* J Allergy Clin Immunol 2013;131:1288-96.
- 2 Duse M, Minasi D, Pajno G, et al. *Immunoterapia allergene specifica: se, quando, come eseguirla. Revisione della letteratura e indicazioni. Documento della Commissione AIT della SIAIP.* RIAP 2010;5(Suppl 2):1-29.
- 3 Calderon MA, Alves B, Jacobson M, et al. *Allergen injection immunotherapy for seasonal allergic rhinitis.* Cochrane Database Syst Rev 2007;(1):CD001936.
- 4 Abramson MJ, Puy RM, Weiner JM. *Injection allergen immunotherapy for asthma.* Cochrane Database Syst Rev 2010;(8):CD001186.
- 5 Larenas-Linnemann DE, Pietropaolo-Cienfuegos DR, Calderón MA. *Evidence of effect of subcutaneous immunotherapy in children: complete and updated review from 2006 onward.* Ann Allergy Asthma Immunol 2011;107:407-16.
- 6 Brozek JL, Akl EA, Alonso-Coello P, et al. *Grading quality of evidence and strength of recommendations in clinical practice guidelines. Part 1 of 3. An overview of the GRADE approach and grading quality of evidence about interventions.* Allergy 2009;64:669-77.
- 7 Kim JM, Lin SY, Suarez-Cuervo C, et al. *Allergen-specific immunotherapy for pediatric asthma and rhinoconjunctivitis: a systematic review.* Pediatrics 2013;131:1155-67.
- 8 Miceli Sopo S, Macchiaiolo M, Zorzi G, et al. *Sublingual immunotherapy in asthma rhinitis and rhinoconjunctivitis; systematic review of paediatric literature.* Arch Dis Childhood 2004;89:620-4.
- 9 Olaguibel JM, Alvarez Puebla MJ. *Efficacy of sublingual allergen vaccination for respiratory allergy in children. Conclusions from one meta-analysis.* J Invest Allergol Clin Immunol 2005;15:9-16.
- 10 Penagos M, Passalacqua G, Compalati E, et al. *Meta-analysis of the efficacy of sublingual immunotherapy in the treatment of allergic asthma in pediatric patients, 3 to 18 years of age.* Chest 2008;133:599-609.
- 11 Penagos M, Compalati E, Tarantini F, et al. *Efficacy of sublingual immunotherapy in the treatment of allergic rhinitis in pediatric patients 3 to 18 years of age: a meta-analysis of randomized, placebo-controlled, double-blind trials.* Ann Allergy Asthma Immunol 2006;97:141-8.
- 12 Roeder E, Berger MY, de Groot H, et al. *Immunotherapy in children and adolescents with allergic rhinoconjunctivitis: a systematic review.* Pediatr Allergy Immunol 2008;19:197-207.
- 13 Hoeks SB, de Groot H, Hoekstra MO. *Sublingual immunotherapy in children with asthma or rhinoconjunctivitis: not enough evidence because of poor quality of the studies; a systematic review of literature.* Ned Tijdschr Geneesk 2008;152:261-8.
- 14 Compalati E, Penagos M, Tarantini F, et al. *Specific immunotherapy for respiratory allergy: state of the art according to current meta-analyses.* Ann Allergy Asthma Immunology 2009;102:22-8.
- 15 Larenas-Linnemann D. *Sublingual immunotherapy in children: complete and updated review supporting evidence of effect.* Curr Opin Allergy Clin Immunol 2009;9:168-76.
- 16 Wahn U, Tabar A, Kuna P, et al. *Efficacy and safety of 5-grass-pollen sublingual immunotherapy tablets in pediatric allergic rhinoconjunctivitis.* J Allergy Clin Immunol 2009;123:160e3-6.
- 17 Bufe A, Eberle P, Franke-Beckmann E, et al. *Safety and efficacy in children of an SQ-standardized grass allergen tablet for sublingual immunotherapy.* J Allergy Clin Immunol 2009;123:167e7-73.
- 18 Berto P, Frati F, Incorvaia C. *Economic studies of immunotherapy: a review.* Curr Opin Allergy Clin Immunol 2008;8:585-9.
- 19 Canonica GW, Passalacqua G. *Disease-modifying effect and economic implications of Sublingual immunotherapy.* J Allergy Clin Immunol 2011;127:44-5.
- 20 Bousquet J, Lockey R, Malling HJ. *Allergen Immunotherapy: therapeutic vaccines for allergic diseases. A WHO position paper.* J Allergy Clin Immunol 1998;102(4Pt1):558-62.

- 21 Canonica GW, Bousquet J, Casale T, et al. *Sub-lingual immunotherapy: World Allergy Organization Position Paper 2009*. Allergy 2009;64(Suppl 91):1-59.
- 22 Cantani A, Arcese G, Lucenti P, et al. *A three-year prospective study of specific immunotherapy to inhalant allergens: evidence of safety and efficacy in 300 children with allergic asthma*. J Invest Allerg Clin Immunol 1997;7:90-7.
- 23 Calderon MA, Gerth van Wijk R, Eichler I, et al. *Perspectives on allergen-specific immunotherapy in childhood: An EAACI position paper*. Pediatr Allergy Immunol 2012;23:300-6.
- 24 Fiocchi A, Pajno G, La Grutta S, et al. *Safety of sublingual-swallow immunotherapy in children aged 3- to 7 years*. Ann Allergy Asthma Immunol 2005;95:254-8.
- 25 Pajno GB, Caminiti L, Crisafulli G, et al. *Adherence to sublingual immunotherapy in preschool children*. Pediatr Allergy Immunol 2012;23:688-9.
- 26 Durham SR, Walker SM, Varga EM, et al. *Long-term clinical efficacy of grass pollen immunotherapy*. N Engl J Med 1999;341:468-75.
- 27 Incorvaia C, Rapetti A, Scurati S, et al. *Importance of patient's education in favouring compliance with sublingual immunotherapy*. Allergy 2010;65:1341-2.
- 28 Larenas-Linnemann D, Blaiss M, Van Bever HP, et al. *Pediatric sublingual immunotherapy efficacy: evidence analysis, 2009-2012*. Ann Allergy Asthma Immunol 2013;110:402-15.
- 29 Passalacqua G, Baena Cagnani CE, Bousquet J, et al. *Grading local side effects of sublingual immunotherapy for respiratory allergy: speaking the same language*. J Allergy Clin Immunol 2013;132:93-8.
- 30 Cox L, Larenas-Linnemann D, Lockey RF, et al. *The World Allergy Organization Subcutaneous Immunotherapy Systemic Reaction Grading System*. J Allergy Clin Immunol 2010;125:569-74.
- 31 Spergel JM. *Atopic March: link to upper airways*. Curr Opin Allergy Clin Immunol 2005;5:17-21.
- 32 Guerra S, Sherrill DL, Baldacci S, et al. *Rhinitis is an independent factor for developing cough apart from colds among adults*. Allergy 2005;60:343-9.
- 33 Laynaert B, Neukirch C, Kony S, et al. *Association between asthma and rhinitis according to atopic sensitization in a population Based Study*. J Allergy Clin Immunol 2004;113:86-93.
- 34 Shaabban R, Zureik M, Soussan D, et al. *Rhinitis and onset of asthma: a longitudinal-population based study*. Lancet 2008;372:1049-57.
- 35 Bousquet J, Khaltaev N, Cruz AA, et al. *Allergic Rhinitis and its impact on Asthma (ARIA) 2008 update (in collaboration with the World Health Organization, GA(2)LEN and AllerGen)*. Allergy 2008;63(Suppl 86):8-160.
- 36 Townley RG, Ryo UY, Kolotkin BM, et al. *Bronchial sensitivity to methacholine in current and former asthmatic and allergic rhinitis Patients and control subjects*. J Allergy Clin Immunol 1975;56:429-42.
- 37 Passalacqua G. *Specific immunotherapy: beyond the clinical scores*. Ann Allergy Asthma Immunol 2011;107:401-6.
- 38 Johnstone DE, Dutton A. *The value of hyposensitization therapy for bronchial asthma in children: a 14-year study*. Pediatrics 1968;42:793-802.
- 39 Canonica GW, Cox L, Pawankar R, et al. *Sublingual Immunotherapy. World allergy Organization position paper 2013 update*. World Allergy Organ J 2014;7:6.
- 40 Niggemann B, Jacobsen L, Dreborg S, et al. *Five-year follow up on the PAT study: specific immunotherapy and long term prevention of asthma in children*. Allergy 2006;61:855-9.
- 41 Jacobsen L, Niggemann B, Dreborg S, et al. *Specific immunotherapy has long term preventive effect on seasonal and perennial asthma: 10-year follow-up on the PAT study*. Allergy 2007;62:943-8.
- 42 Novembre E, Galli E, Landi F, et al. *Coseasonal sublingual immunotherapy reduces the development of asthma in children with Allergic rhino conjunctivitis*. J Allergy Clin Immunol 2004;114:851-7.
- 43 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.
- 44 Walker SM, Pajno GB, Lima MT, et al. *Grass pollen immunotherapy for seasonal rhinitis and asthma: a randomized controlled trial*. J Allergy Clin Immunol 2001;107:87-93.
- 45 Pajno GB, Passalacqua G, Vita D, et al. *Sublingual immunotherapy abrogates seasonal bronchial hyperresponsiveness in children with Parietaria-induced respiratory allergy: a randomized controlled trial*. Allergy 2004;59:883-7.
- 46 Kuling M, Kettke U, Wahn V, et al. *Development of seasonal allergic rhinitis during the first 7 years of life*. J Allergy Clin Immunol 2000;106:832-9.
- 47 Mosges R, Klimek L. *Today's allergic rhinitis patients are different: new factors that may play a role*. Allergy 2007;62:969-75.
- 48 De Roches A, Paradis L, Menardo JL, et al. *Immunotherapy with a standardized Dermatophagoides pteronyssinus extract. VI. Specific Immunotherapy prevents the onset of new sensitization in children*. J Clin Immunol 1997;99:450-3.



- <sup>49</sup> Pajno GB, Barberio G, De Luca F, et al. *Prevention of new sensitization in asthmatic children mono-sensitized to house dust mite by specific immunotherapy: a six year follow-up study.* Clin Exp Allergy 2001;31:1392-7.
- <sup>50</sup> Limb SL, Brown KC, Wood RA, et al. *Long term immunologic effects of a broad spectrum aeroallergen immunotherapy.* Int Arch Allergy Immunol 2006;140:245-51.
- <sup>51</sup> Purello D'Ambrosio F, Gangemi S, et al. *Prevention of new sensitizations in monosensitized subjects submitted to specific immunotherapy or not: a retrospective study.* Clin Exp Allergy 2001;31:1295-302.
- <sup>52</sup> Marogna M, Spadolini I, Massolo A, et al. *Long lasting effects of sublingual immunotherapy according to its duration: a 15- year prospective study.* J Allergy Clin Immunol 2010;126:969-75.
- <sup>53</sup> Simons FE. *Early Prevention of Asthma in Atopic Children (EPAAC) Study Group. Safety of levocetirizine treatment in young atopic children: an 18-month study.* Pediatr Allergy Immunol 2007;18:535-42.
- <sup>54</sup> Bisgaard H, Hermansen MN, Loland L, et al. *Intermittent inhaled corticosteroids in infants with episodic wheezing.* N Engl J Med 2006;354:1998-2005.
- <sup>55</sup> Guilbert TW, Morgan WJ, Zeiger RS, et al. *Long-term inhaled corticosteroid in preschool children at high risk for asthma.* N Engl J Med 2006;354:1985-97.
- <sup>56</sup> Stelmach I, Sobocinska A, Maik P, et al. *Comparison of the long term-term efficacy of 3-and 5-year house dust mite allergen immunotherapy.* Ann Allergy Asthma Immunol 2012;274-8.
- <sup>57</sup> Tabar AI, Arroabarren E, Echechipi S, et al. *Three years of specific immunotherapy may be sufficient in house dust mite respiratory allergy.* J Allergy Clin Immunol 2011;127:57-63.
- <sup>58</sup> Di Rienzo V, Marcucci F, Puccinelli P, et al. *Long-lasting effect of sublingual immunotherapy in children with asthma due to house dust mite: a 10 year prospective study.* Clin Exp Allergy 2003;33:206-10.
- <sup>59</sup> Durham SR, Emminger W, Kapp A, et al. *Long term clinical efficacy in grass pollen-induced rhinoconjunctivitis after treatment with SQ-standardized grass allergy immunotherapy tablet.* J Allergy Clin Immunol 2010;125:131-8.
- <sup>60</sup> 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 randomized trial.* J Allergy Clin Immunol 2012;129:717-25.
- <sup>61</sup> Tahamiler R, Saritzali G, Canakcioglu S, et al. *Comparison of the long term efficacy of subcutaneous and sublingual immunotherapies in perennial rhinitis.* OLR J Otorhinolaryngol Relat Spec 2008;70:144-50.
- <sup>62</sup> Muraro A, Werfel T, Hoffmann Sommergruber K, et al. *EAACI Food Allergy and Anaphylaxis Guidelines: diagnosis and management of food allergy.* Allergy 2014;69:1008-25.
- <sup>63</sup> Branum AM, Lukacs SL. *Food allergy among children in the United States.* Pediatrics 2009;124:1549-55.
- <sup>64</sup> Rona RJ, Keil T, Summer C, et al. *The prevalence of food allergy: a meta-analysis.* J Allergy Clin Immunol 2007;120:638-46.
- <sup>65</sup> Steinke M, Fiocchi A, Kirchlechner V, et al. *Food allergy in children and potential allergy medicine users in Europe: a randomized telephone survey of children in 10 European nations.* Int Arch Allergy Immunol 2007;143:290-5.
- <sup>66</sup> Venter C, Pereira B, Grundy J, et al. *Incidence of parentally reported and clinically diagnosed food hypersensitivity in the first year of life.* J Allergy Clin Immunol 2006;117:1118-24.
- <sup>67</sup> Poisson A, Thomas G, Jean-Landais N, et al. *Rapid acquired tolerance to cow's milk by oral route in a case of severe food allergy.* Allergol Immunol (Paris) 1988;20:67-8.
- <sup>68</sup> Patriarca G, Romano A, Venuti A, et al. *Oral specific hyposensitization in the management of patients allergic to food.* Allergol Immunopathol 1984;12:275-81.
- <sup>69</sup> Bauer A, Ekanayake Mudiyansele S, Wigger-Alberti W, et al. *Oral rush desensitization to milk.* Allergy 1999;54:894-5.
- <sup>70</sup> Patriarca G, Nucera E, Roncallo C, et al. *Oral desensitizing treatment in food allergy: clinical and immunological results.* Aliment Pharmacol Ther 2003;17:459-65.
- <sup>71</sup> Meglio P, Bartone E, Plantamura M, et al. *A protocol for oral desensitization in children with IgE-mediated cow's milk allergy.* Allergy 2004;59:980-7.
- <sup>72</sup> Staden U, Rolinck-Werninghaus C, Brewe F, et al. *Specific oral tolerance induction in food allergy in children: efficacy and clinical patterns of reaction.* Allergy 2007;62:1261-9.
- <sup>73</sup> Skripak JM, Nash SD, Rowley H, et al. *A randomized, double-blind, placebo-controlled study of milk oral immunotherapy for cow's milk allergy.* J Allergy Clin Immunol 2008;122:1154-60.
- <sup>74</sup> 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.
- <sup>75</sup> Pajno GB, Caminiti L, Ruggeri P, et al. *Oral immunotherapy for cow's milk allergy with a weekly up-dosing regimen: a randomized single-blind controlled study.* Ann Allergy Asthma Immunol 2010;105:376-81.

- <sup>76</sup> Martorell A, De la Hoz B, Ibáñez MD, et al. *Oral desensitization as a useful treatment in 2-year-old children with cow's milk allergy.* Clin Exp Allergy 2011;41:1297-304.
- <sup>77</sup> Buchanan AD, Green TD, Jones SM, et al. *Egg oral immunotherapy in non anaphylactic children with egg allergy.* J Allergy Clin Immunol 2007;119:199-205.
- <sup>78</sup> Itoh N, Itagaki Y, Kurihara K. *Rush specific oral tolerance induction in school-age children with severe egg allergy: one year follow up.* Allergol Int 2010;59:43-51.
- <sup>79</sup> García Rodríguez R, Urra JM, Feo-Brito F, et al. *Oral rush desensitization to egg: efficacy and safety.* Clin Exp Allergy 2011;41:1289-96.
- <sup>80</sup> Burks AW, Jones SM, Wood RA, et al. *Oral immunotherapy for treatment of egg allergy in children.* N Engl J Med 2012;367:233-43.
- <sup>81</sup> Dello Iacono I, Tripodi S, Calvani M, et al. *Specific oral tolerance induction with raw hen's egg in children with very severe egg allergy: a randomized controlled trial.* Pediatr Allergy Immunol 2013;24:66-74.
- <sup>82</sup> Meglio P, Giampietro PG, Carello R, Get al. *Oral food desensitization in children with IgE-mediated hen's egg allergy: a new protocol with raw hen's egg.* Pediatr Allergy Immunol 2013;24:75-83.
- <sup>83</sup> Venter C, Hasan Arshad S, Grundy J, et al. *Time trends in the prevalence of peanut allergy: three cohorts of children from the same geographical location in the UK.* Allergy 2010;65:103-8.
- <sup>84</sup> Sicherer S, Munoz-Furlong A, Sampson H. *Prevalence of peanut and tree nut allergy in the United States determined by means of a random digit dial telephone survey: a 5-year follow-up study.* J Allergy Clin Immunol 2003;112:1203-7.
- <sup>85</sup> Clark AT, Islam S, King Y, et al. *Successful oral tolerance induction in severe peanut allergy.* Allergy 2009;64:1218-20.
- <sup>86</sup> Anagnostou K, Clark A, King Y, et al. *Efficacy and safety of high-dose peanut oral immunotherapy with factors Predicting outcome.* Clin Exp Allergy 2011;41:1273-81.
- <sup>87</sup> Jones SM, Pons L, Roberts JL, et al. *Clinical efficacy and immune regulation with peanut oral immunotherapy.* J Allergy Clin Immunol 2009;124:292-300.
- <sup>88</sup> Blumchen K, Ulbricht H, Staden U, et al. *Oral peanut immunotherapy in children with peanut anaphylaxis.* J Allergy Clin Immunol 2010;126:83-91.
- <sup>89</sup> 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.
- <sup>90</sup> Kim EH, Bird JA, Kulis Laubach S, et al. *Sublingual Immunotherapy for peanut allergy: clinical and immunologic evidence of desensitization.* J Allergy Clin Immunol 2011;127:640-6.
- <sup>91</sup> Fleisher DM, Burks AW, Vickery BP, et al. *Sublingual immunotherapy for peanut allergy: a randomized, double blind placebo-Controlled multicenter trial.* J Allergy Clin Immunol 2013;131:119-27.
- <sup>92</sup> Anagnostou K, Islam S, King Y, et al. *Assessing the efficacy of oral immunotherapy for the desensitization of peanut allergy in children (STOP II): a phase 2 randomized controlled trial.* Lancet 2014;383:1297-304.
- <sup>93</sup> Nadeau KC, Scheneider LC, Hoyte L, et al. *Rapid oral desensitization in combination with omalizumab therapy in patients with cow's milk allergy.* J Allergy Clin Immunol 2011;127:1622-4.
- <sup>94</sup> Bedoret D, Singh AK, Shaw V, et al. *Changes in antigen-specific T cell number and function during oral desensitization in cow's milk allergy enabled with omalizumab.* Mucosal Immunol 2012;5:267-76.
- <sup>95</sup> Seyed A, Garcia MA, Lyu SC, et al. *Peanut oral immunotherapy results in increased antigen-induced regulatory T-cell function and hypomethylation of forkhead box protein 3 (FOXP3).* J Allergy Clin Immunol 2014;133:500-10.
- <sup>96</sup> Yeung JP, Kloda LA, Mc DeDevitt J, et al. *Oral Immunotherapy for milk allergy.* Cochrane Database Syst Rev 2012;11:CD009542.
- <sup>97</sup> Nurmatov U, Venderbosh I, Devereux G, et al. *Allergen-specific oral immunotherapy for peanut allergy.* Cochrane Database Syst Rev 2012;9:CD00901431.
- <sup>98</sup> Pajno GB, Cox L, Caminiti L, et al. *Oral Immunotherapy for treatment of Immunoglobulin E mediated food allergy: the transition to clinical practice.* Pediatr Allergy Immunol Pulmonol 2014;27:42-50.
- <sup>99</sup> Bae JM, Chi YY, Park CO, et al. *Efficacy of allergen-specific immunotherapy for atopic dermatitis: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trial.* J Allergy Clin Immunol 2013;132:110-7.
- <sup>100</sup> Pajno GB, Caminiti L, Vita D 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.
- <sup>101</sup> Warner JO, Price JF, Soothill JF, et al. *Controlled trial of hyposensitization to dermatophagoides pteronyssinus in children with asthma.* Lancet 1978;2:912-15.
- <sup>102</sup> Glover MT, Atherton DJ. *A double-blind controlled trial of hyposensitization in Dermatophagoides pteronyssinus in children with atopic eczema.* Clin Exp Allergy 1992;22:440-6.

- <sup>103</sup> Galli E, Chini L, Nardi S, et al. *Use of specific oral hyposensitization therapy to Dermatophagoides pteronyssinus in children with atopic dermatitis.* Allergol Immunopathol (Madr) 1994;22:18-22.
- <sup>104</sup> Corrigan CJ, Kettner J, Doemer C, et al. *Efficacy and safety of preseasonal-specific immunotherapy with an aluminium-adsorbed six-grass pollen allergoid.* Allergy 2005;60:801-7.
- <sup>105</sup> Caffarelli C, Sensi LG, Marcucci F, et al. *Preseasonal local allergoid immunotherapy to grass pollen in children: a double-blind, placebo-controlled, randomized trial.* Allergy 2000;55:1142-7.
- <sup>106</sup> DuBuske LM, Frew AJ, Horak F, et al. *Ultrashort-specific immunotherapy successfully treats seasonal allergic rhinoconjunctivitis to grass pollen.* Allergy Asthma Proc 2011;32:239-47.
- <sup>107</sup> Cox L, Nelson H, Lockey R. *Allergen Immunotherapy: a practice parameter third update.* J Allergy Clin Immunol 2011;127(1 Suppl):51-5.

Finito di stampare nel mese di Dicembre 2014  
presso le Industrie Grafiche della Pacini Editore S.p.A.  
Via A. Gherardesca • 56121 Ospedaletto • Pisa  
Telefono 050 313011 • Telefax 050 3130300  
[www.pacinimedicina.it](http://www.pacinimedicina.it)

