

CAPITOLO 18

IMMUNOTERAPIA SPECIFICA DELLE ALLERGOPATIE DA POLLINI E SPORE FUNGINE

M. Beatrice Bilò, R. Ariano

Dipartimento di Medicina Interna, Malattie Immuno-Allergiche e Respiratorie, Azienda Ospedaliero-Universitaria, Ospedale Umberto I, Ancona

Unità Operativa Complessa di Medicina Interna A.S.L. n. 1 Imperiese – Ospedale “Saint Charles” di Bordighera

INTRODUZIONE

L'immunoterapia (ITs) rappresenta l'unico trattamento specifico delle allergopatie (1-5) e, al momento attuale, il solo in grado di modificare la storia naturale della malattia (6-8). L'ITs, se correttamente prescritta e praticata (1,3,7,8), si è dimostrata in grado, nel breve termine, di ridurre la sintomatologia e l'utilizzo dei farmaci, con miglioramento della qualità della vita (9) e, nel lungo termine, di ridurre o prevenire l'infiammazione cronica, che nel caso dell'asma allergico può portare ad un rimodellamento bronchiale irreversibile (10). Introdotta da Noon nel 1911 (11) molto tempo prima della scoperta delle IgE, l'ITs è stata per molti anni somministrata in modo incontrollato ed empirico, con estratti scarsamente standardizzati. Il primo studio controllato in singolo cieco è stato effettuato nel 1954 da A.W. Frankland il quale, utilizzando estratti di pollini di graminacee per via iniettiva, dimostrò l'enorme differenza dei risultati clinici ottenibili rispettivamente con basse e alte dosi allergene (12). Questa ricerca, divenne rapidamente un classico della letteratura allergologica, in quanto stabiliva già allora il concetto della dose-dipendenza del risultato clinico della ITs. In seguito si è sempre seguito il criterio di affidarsi solo a studi controllati e randomizzati, in particolare in doppio cieco contro placebo (DCCP), con utilizzo di estratti sufficientemente standardizzati, in quanto solo questo tipo di studio è in grado di fornire le necessarie garanzie di attendibilità. Inoltre, la qualità dell'estratto allergenico è di fondamentale importanza sia per una diagnosi corretta che per una terapia efficace; è pertanto necessario utilizzare vaccini di cui si conosce la potenza allergenica, la composizione e la stabilità (2).

Nella Farmacopea Europea le preparazioni allergeniche attualmente disponibili includono vaccini non modificati, vaccini modificati chimicamente (*allergoidi*) e vaccini modificati attraverso l'assorbimento in diversi veicoli (cosiddetti *vaccini-depot*). In questi ultimi anni, allo scopo di ridurre l'incidenza di effetti collaterali e di migliorare l'efficacia clinica della immunoterapia, sono stati introdotti vaccini contenenti allergoidi adsorbiti su idrossido di alluminio (13). E' stato stabilito che la dose ottimale della immunoterapia venga espressa in Unità Biologiche oppure in quantità di allergene maggiore (2). La dose ottimale viene definita come la dose di allergene in grado di indurre un effetto clinicamente significativo nella maggior parte dei pazienti, senza causare reazioni avverse inaccettabili (14) ed è stata identificata in un quantitativo di allergene maggiore compreso tra 5 e 20 mcg (2) per iniezione di mantenimento.

L'efficacia clinica dell'ITs è stata finora studiata in termini di riduzione del consumo di farmaci e dello score sintomatologico e, nelle pollinosi, in rapporto alla concentrazione atmosferica di pollini. In molti studi l'effetto del trattamento immunoterapico è stato ulteriormente valutato in base alla modificazione di altri parametri *in vivo* (reattività cutanea e mucosale all'allergene, reattività bronchiale aspecifica e specifica) e *in vitro* (IgE totali e specifiche, sottoclassi di IgG, mediatori dell'infiammazione). Tuttavia al momento attuale non esiste un parametro standard predittivo

dell'efficacia clinica dell'ITs. La valutazione clinica rimane l'unico metodo che riflette realmente l'effetto benefico dell'ITs (2).

1. IMMUNOTERAPIA SPECIFICA PER VIA INIETTIVA

1a. Rinocongiuntivite allergica da pollini: studi controllati

I pollini, in particolare quelli di graminacee ed ambrosia, rappresentano gli allergeni più ampiamente studiati nei trials di immunoterapia specifica sia per via iniettiva (SCIT) che non iniettiva. In linea generale i risultati clinici migliori sono stati ottenuti per la SCIT con pollini di Graminacee, effettuata sia negli adulti sia in età pediatrica (15).

In una revisione degli studi in DCCP nella rinite allergica pubblicati dal 1980 al 1997, 36 su 43 studi (84%) erano stati effettuati nella pollinosi; 15 nella pollinosi da Graminacee, 13 nella pollinosi da Ambrosia, 3 nella pollinosi da Parietaria e 5 nella rinite dovuta ad altri pollini (cedro rosso, *Cocos* e Cipresso) (16) (figura 1). Nel 78% di essi si è documentata una riduzione degli scores sintomatologici e farmacologici di almeno il 30% nei pazienti trattati con l'attivo rispetto al placebo (16) (figura 1).

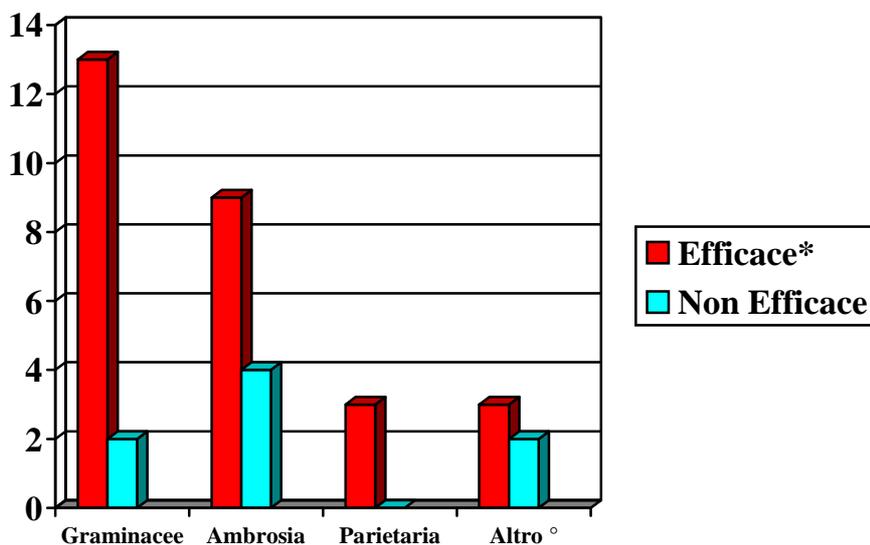


Fig. 1 – Studi in doppio cieco controllato contro placebo nella rinocongiuntivite allergica da pollini (1980-1997) (16).

- Efficace= diminuzione degli score sintomatologici/farmacologici > al 30%
- ° Altro= cedro rosso, cipresso e *Cocos*

In una successiva analisi degli studi sulla rinite, in singolo o doppio cieco, controllati contro placebo e pubblicati in lingua inglese, tra il 1966 e il 1996 (17), il 94% di questi (15/16 trials) evidenziava una efficacia clinica significativa. Tra questi 13 erano stati effettuati nelle pollinosi. L'unico studio in cui non si dimostrava l'efficacia era stato condotto nel 1966 e includeva bambini allergici ai pollini di Ambrosia (18).

Dal 1998 ad oggi sono stati prodotti altri 8 lavori in DCCP sulla rinocongiuntivite da pollini (19-25); i soggetti studiati sono quasi esclusivamente adulti, il 38% dei quali asmatici. La sintomatologia respiratoria è migliorata nell'86% dei trials; pochi studi hanno valutato separatamente la sintomatologia rinitica ed asmatica (19,24).

Sono state dimostrate, con due lavori in DCCP, l'efficacia e sicurezza della SCIT nella pollinosi da Betulla (22, 23). Nello studio di Bodtger l'efficacia clinica del trattamento è stata dimostrata non

solo dalla riduzione degli scores sintomatologici e del consumo di farmaci, ma anche dalla riduzione della reattività cutanea immediata e ritardata e dalla reattività congiuntivale specifica (22). A questo proposito bisogna sottolineare che il test di provocazione congiuntivale sembra rappresentare un metodo efficace di valutazione della tolleranza all'allergene nei soggetti rinitici, anche in assenza di sintomatologia oculare (26), e che la SCIT, nella pollinosi, fa migliorare oltre che la rinite anche la congiuntivite allergica, ad essa quasi sempre associata. Significativa è anche la pubblicazione del primo trial in DCCP sulla pollinosi da Ambrosia in pazienti europei (24) in quanto questo era un problema storico degli U.S.A.(27), e solo più di recente in Europa (28), compresa Italia (29). Infine, nella quasi totalità degli studi in DCCP sulla SCIT, finora apparsi in letteratura, l'efficacia clinica è stata dimostrata fin dal primo anno di trattamento, o meglio, trattandosi di pollinosi, fin dalla prima stagione pollinica.

1b. Asma allergico da pollini: studi controllati

Diverse review della letteratura hanno documentato l'efficacia clinica della SCIT nell'asma bronchiale allergico (30-33). Nel 1995 è stata pubblicata da Abramson la prima meta-analisi sull'argomento (34), che ha incluso 20 DBPCS comparsi su Medline dal 1966 al 1990, con idonee caratteristiche di scientificità. L'Autore ha confermato l'effetto benefico della SCIT sullo score sintomatologico e medicamentoso e sulla reattività bronchiale, mentre ha evidenziato solo un modesto miglioramento della funzionalità respiratoria, sottolineando che sarebbe necessaria la pubblicazione di ben 33 studi negativi per inficiare i risultati positivi segnalati. Un successivo aggiornamento a tale meta-analisi da parte dello stesso Autore ha portato alle medesime conclusioni. In particolare, su 62 studi randomizzati controllati pubblicati tra il 1954 e il 1998, 15 riguardavano l'asma da pollini, con una significativa riduzione dei sintomi, del consumo dei farmaci, della reattività bronchiale aspecifica e specifica (35). In una revisione della letteratura dal 1980 al 1997 sulla SCIT nell'asma allergico effettuata da Malling, sono stati analizzati 16 studi, nel 69% dei quali è stato possibile documentare una efficacia clinicamente rilevante, definita arbitrariamente come una diminuzione degli score sintomatologici e farmacologici di almeno il 30% nei pazienti trattati con l'attivo rispetto al placebo (16). Estrapolando i dati sull'asma da pollini (7/16), l'efficacia clinica è stata documentata nell'85% degli studi, ovvero nel 100% di quelli riguardanti l'asma da pollini di Graminacee (6/6) (16) (figura 2).

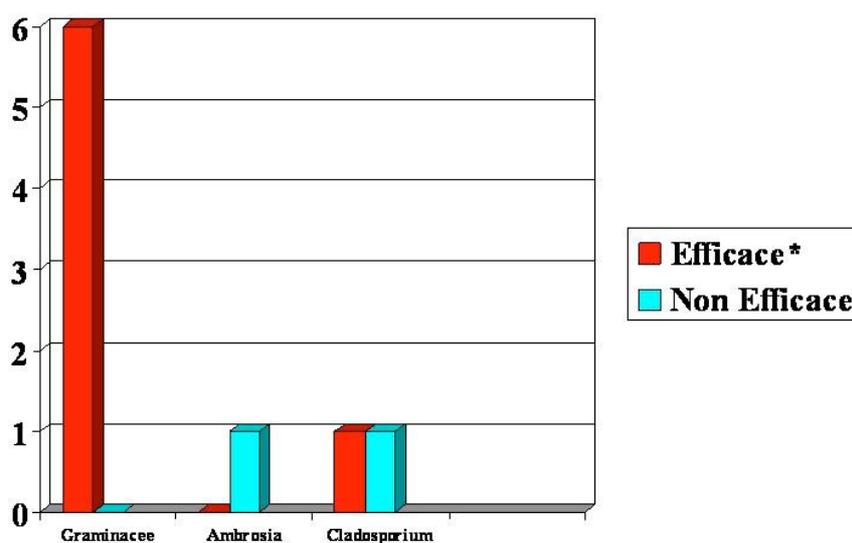


Fig. 2 Studi in doppio cieco controllato contro placebo nell'asma allergico da pollini e muffe (1980-1997) (16).

La revisione di Malling esclude criticamente il lavoro di Adkinson (36), che sembrava non confermare l'efficacia clinica della SCIT (37) in quanto questo lavoro presenta in realtà un errore metodologico. Difatti, in 121 bambini polisensibili affetti da asma bronchiale cronico, la SCIT è stata praticata con un mix di allergeni (fino a sette). Il risultato negativo di tale trial era scontato in quanto è risaputa la scarsa efficacia delle miscele di allergeni, se non specie-correlati o cross-reagenti (2,38,39). La successiva meta-analisi di Ross e coll. (40) ha analizzato 24 studi in DCCP pubblicati in lingua inglese dal 1966 al 1998, di cui due effettuati nell'asma da polline di Graminacee e uno nell'asma da pollini di Ambrosia. La conclusione di questa meta-analisi è che la SCIT riduce i sintomi, il consumo dei farmaci e la reattività bronchiale all'allergene (41).. Viene anche segnalato miglioramento della funzionalità polmonare, desunto però dalla valutazione di soli 3 studi.

Nel 2003 Abramson aggiornava la propria meta-analisi (42), includendo ulteriori 23 lavori randomizzati controllati, di cui 20 riguardanti i pollini. Si confermava un miglioramento degli scores sintomatologici, farmacologici e della reattività bronchiale, sia globalmente sia per i soli pollini. Gli Autori hanno poi tentato di quantizzare e tradurre in termini clinici il significato del miglioramento ottenuto, calcolando il cosiddetto NNT ovvero il numero di soggetti da dover trattare con la SCIT per evitare in uno di essi outcomes sfavorevoli (peggioramento sintomatologico, aumento dell'uso dei farmaci, peggioramento della reattività bronchiale).

Pertanto hanno concluso che nell'asma allergico è necessario trattare con la SCIT 4 pazienti per evitare che uno di essi abbia crisi asmatiche (3 pazienti se si considera separatamente l'asma da pollini) e 5 pazienti per evitare che uno di essi abbia necessità di terapia farmacologica (42).

Sul versante della reattività bronchiale, è necessario trattare con la SCIT rispettivamente 3 e 4 soggetti per ottenere che in uno di essi non si verifichi un peggioramento rispettivamente della reattività bronchiale aspecifica e di quella specifica. Questo dato è particolarmente importante in quanto sappiamo che gli asmatici rischiano un improvviso e grave peggioramento della sintomatologia se esposti ad elevate cariche allergeniche. Al momento attuale la valutazione della reattività bronchiale specifica di tipo immediato rappresenta l'unico metodo accurato in grado di valutare tale rischio (42).

Un maggior significato di tipo prognostico sembra possa essere attribuito alla riduzione o scomparsa della risposta bronchiale di tipo ritardato. In effetti la risposta "late" merita particolare attenzione in quanto, essendo conseguente alla prevalente infiltrazione ed attivazione degli eosinofili (43), mima la condizione patologica di una infiammazione cronica delle vie aeree. Più del 50 % dei pazienti asmatici presenta una reazione bronchiale "late" al challenge con allergene: la SCIT è in grado di ridurre o abolire tale reazione sia in bambini allergici ai pollini di Graminacee (44) che negli adulti allergici al polline di Betulla (45), confermando l'effetto antinfiammatorio della vaccinazione. Un ultimo aspetto da sottolineare è rappresentato dal fatto che nella totalità degli studi in DCCP sul trattamento delle pollinosi tramite SCIT finora apparsi in letteratura l'efficacia clinica è stata dimostrata fin dal primo anno di trattamento (42).

In conclusione, l'efficacia clinica della SCIT nell'asma bronchiale è stata dimostrata mediante diversi studi di meta-analisi, il cui risultato non è stato modificato dal progressivo inserimento di ulteriori trials su base cronologica. Per ciò che attiene l'asma da pollini, essa è stata dimostrata in quasi il 100% degli studi controllati eseguiti nell'asma indotto da pollini di Graminacee, che sono gli allergeni finora più studiati. Per le altre specie polliniche, come cedro rosso, Assenzio, Ambrosia e Betulla, gli studi sono al momento in numero più limitato, mentre non esistono trials in doppio cieco controllato contro placebo nell'asma allergico da pollini di Parietaria.

1c. Allergopatie respiratorie da spore fungine: studi controllati

Le spore fungine, oltre a svolgere un indiscusso ruolo eziologico nelle allergopatie respiratorie, rappresentano (come nel caso dell'Alternaria) un importante fattore di rischio per gravità delle crisi respiratorie. Tuttavia, la prevalenza della sensibilizzazione alle muffe non è ben conosciuta soprattutto a causa dell'elevato numero di specie fungine in grado di indurre reazioni allergiche

IgE-mediate e della mancanza di corrispettivi estratti standardizzati (46). Per tali motivi gli studi sulla SCIT in questo settore della allergologia sono tuttora scarsi. Nella rinite allergica da spore fungine di *Alternaria* la SCIT ha indotto un miglioramento clinico del 75% nei soggetti trattati con attivo rispetto al placebo nell'unico studio pubblicato in letteratura (47), mentre non esistono al momento attuali valutazioni sulla SCIT nella rinite da spore fungine di *Cladosporium*. Nell'asma da spore fungine sono stati effettuati solo due trias in doppio cieco controllato contro placebo tra gli anni '80 e '90 (48-49), riguardanti il *Cladosporium* (figura 2). Nonostante il numero limitato di soggetti trattati in attivo, l'efficacia clinica della ITs è stata dimostrata sia nei bambini (allergici al *Cladosporium*) sia negli adulti (*Alternaria* e *Cladosporium*).

1d. Meccanismo d'azione

Le evidenze scientifiche dimostrano che l'immunoterapia specifica modifica la risposta immunitaria alterata nei soggetti allergici, indirizzandola di nuovo verso la normalità (50).

Tuttavia il meccanismo d'azione della ITs è complesso e verosimilmente diverso a secondo della tipologia dell'allergene (veleni versus aeroallergeni) e della via di somministrazione.

I primi studi sull'argomento sottolineavano l'importanza degli anticorpi allergici di tipo IgE e dei cosiddetti anticorpi "bloccanti" di tipo IgG (51,52). Nelle fasi iniziali della SCIT la concentrazione delle IgE sieriche tende ad aumentare per poi progressivamente decrescere fino a raggiungere valori inferiori a quelli iniziali, in un lasso di tempo variabile (mesi o anni). Parallelamente aumenta anche la produzione di IgG, sia il sottotipo IgG1 che soprattutto IgG4.

Non sembra tuttavia che il beneficio clinico della SCIT sia associato ai livelli di tali immunoglobuline (4), come dimostrato nel caso delle SCIT "rapide" dove il miglioramento può verificarsi prima dell'aumento della concentrazione delle IgG. Viceversa la produzione di linfociti TCD8+ regolanti le IgE, la riduzione del reclutamento delle cellule infiammatorie e della loro attivazione e la riduzione del rilascio dei mediatori sono associati ai miglioramenti clinici (53-57). Gli studi più recenti suggeriscono che la SCIT agisca modificando la risposta delle cellule T attraverso una deviazione immunologica (incremento Th0/Th1) o una anergia delle cellule T (riduzione Th2/Th0) o, più probabilmente, attraverso entrambi tali meccanismi (58-61).

La SCIT è in grado di deviare l'atteggiamento del soggetto allergico, tipicamente caratterizzato da un profilo Th2, verso una risposta prevalentemente di tipo Th1 con aumentata produzione di IL-2 e IFN- γ , risposta a sua volta stimolata e potenziata da una incrementata produzione da parte dei macrofagi tissutali attivati di IL-12, potente stimolatore della produzione di IFN- γ (59,60).

Sembra peraltro che l'induzione di uno stato di anergia nelle cellule T periferiche e la sua riattivazione da parte di citochine del microambiente tissutale siano fasi essenziali nel meccanismo della immunoterapia (61). Lo stato di anergia deriva da un aumento della secrezione di IL-10 (61-63) prodotta dalle cellule T antigene-specifiche e da linfociti T attivati CD4+ CD25+, da monociti e cellule B (61-63). Le cellule T, identificate durante l'immunoterapia o durante l'esposizione ad antigeni naturali, rappresentano nell'uomo le cellule "T-regolatorie 1" (T reg), in grado di produrre alti livelli di IL10 e di TGF- β (64,65). IL-10 svolge un ruolo complesso sulla risposta immune, con un effetto inibitorio significativo sulle reazioni allergiche (62-65). Essa infatti è in grado di determinare una protratta iporesponsività dei linfociti T CD4+ allergene specifici, di inibire la produzione, il reclutamento e la sopravvivenza degli eosinofili e di ridurre il numero dei mastociti residenti (65,66). Inoltre IL-10 è in grado di ridurre l'attivazione dei Th2 allergene-specifici, la produzione di citochine infiammatorie da parte dei macrofagi e di citochine da parte dei mastociti attivati. L'IL-10 indotta dalla immunoterapia, inoltre, down-regola la sintesi di IgE specifiche e di IgG4. L'IL-10 è infatti un potente soppressore della sintesi di IgE sia totali che specifiche, mentre determina un incremento della sintesi di IgG4 (61,67).

Altri studi sottolineano l'associazione tra i livelli di IL-10 e l'efficacia della SCIT, attribuendo a tale citochina un ruolo predittivo sul futuro successo terapeutico della immunoterapia (68,69).

La tolleranza verso gli aeroallergeni e quindi l'efficacia clinica della SCIT appare inoltre associata ad una incrementata secrezione di TGF- β (69), la cui produzione viene anche indotta dalla

somministrazione orale dell'antigene. Infine, studi recenti hanno documentato una associazione tra atopia e deficit della funzione dei T-reg. In alcuni pazienti atopici infatti è stata dimostrata *in vitro* una netta riduzione della attività soppressiva dei linfociti T regolatori CD4+ CD25+ rispetto a soggetti non-atopici, che potrebbe spiegare la perdita di tolleranza verso gli allergeni negli allergici (70). Analogamente, in soggetti allergici al polline di Betulla, è stato evidenziato un deficit di T reg che sembra raggiungere un picco durante la stagione pollinica ed influenzare la capacità di tali linfociti di inibire la risposta Th2, senza interferire sulla risposta Th1 (71). In altri termini i soggetti non atopici, esposti all'allergene, producono una risposta immunologica T-reg (72), mentre il soggetto allergico, avendo un difetto di tali cellule, attiva una risposta allergene-specifica Th2 CD4+. Pertanto, l'obiettivo della IT è quello di restaurare nell'allergico la tolleranza immunologica orientando la risposta T-cellulare da Th2 a T-Reg.

1e. Effetti indesiderati

L'unica riserva attuale alla effettuazione della SCIT è rappresentata dalla possibilità, seppure rara, di eventi indesiderati di tipo sistemico ed eccezionalmente di tipo fatale.

In America è stato calcolato che il rischio di mortalità durante l'ITs è di circa 1 decesso per 2 milioni di iniezioni (73); rischio comunque sovrapponibile alla mortalità per asma, allo shock anafilattico fatale da allergia alla penicillina o in corso di anestesia generale. I principali fattori di rischio per le reazioni gravi e fatali sono rappresentati dalla presenza di asma grave, di sintomatologia asmatica in atto durante l'iniezione, dal trattamento con beta-bloccanti, dal cambio del flacone, da un errore di dosaggio, dalla effettuazione del vaccino in ambiente non controllato e dal non avere rispettato da parte del paziente un adeguato tempo di osservazione (73). Si tratta in ogni caso di reazioni a rischio per la vita legate per lo più ad errori umani evitabili (73,74). Un recente aggiornamento sull'argomento da parte dell'AAAAI (American Academy of Allergy and Clinical Immunology) (75), realizzato mediante l'invio di un questionario a tutti i membri dell'Accademia, ha confermato tali dati, stimando che le reazioni fatali da SCIT si verificano in un rapporto di 1 su 2 milioni e mezzo di iniezioni, con una media di 3,4 decessi all'anno. Se i dati relativi alla sicurezza della SCIT vengono invece ricercati nei trials clinici, si può notare come circa il 15% degli studi analizzati da Malling non abbia riportato alcuna informazione sugli effetti indesiderati della SCIT mentre il 25% dei rimanenti abbia segnalato l'assenza di reazioni sistemiche (16); nel complesso reazioni indesiderate di tipo sistemico sono state osservate nel 26% dei pazienti trattati, la maggior parte delle quali era di lieve entità. Sulla base di tali studi non è stato possibile individuare specie allergeniche, tipi di estratti o schemi terapeutici più a rischio di altri (16). Indubbiamente si conferma un maggiore rischio di reazioni gravi negli soggetti asmatici rispetto ai rinitici (4).

I dati provenienti da recenti studi europei sembrano più confortanti, dal momento che solo il 3,7% dei soggetti (18/488 pazienti, di cui 8/18 allergici ai pollini) trattati con vaccini biologicamente standardizzati ha sviluppato una reazione sistemica, pari allo 0,3% di tutte le iniezioni effettuate (76). Peraltro non è stata riportata alcuna reazione fatale o a rischio per la vita; classificando la gravità delle reazioni come da Position Paper EAACI (1), su 53 reazioni sistemiche 30 erano di II grado, 21 di III grado e due rappresentavano l'esacerbazione di una pregressa dermatite atopica. Dati sovrapponibili a quelli spagnoli provengono dall'Italia (77) dove il 5,2% dei pazienti (29/555) vaccinati con estratti standardizzati di vari allergeni ha manifestato una reazione sistemica; il che equivale allo 0,093% di tutte le iniezioni praticate (0,08% delle iniezioni praticate sia con estratto di polline di Parietaria che di graminacee, 0,09% di quelle effettuate con polline di olivo). Su 30 reazioni sistemiche verificatesi in 29 pazienti, 16 erano di II grado, 10 di III grado e 3 di IV grado, in queste ultime è stato necessario utilizzare l'adrenalina; non si è verificata alcuna fatalità. La presenza di asma e la fase di incremento si sono riconfermati i principali fattori di rischio; non è stato invece possibile individuare alcuna associazione con il sesso, l'età, la reattività cutanea specifica e il tipo di allergene (77).

Non è escluso che il più basso grado di reazioni sistemiche a rischio per la vita riscontrato negli studi europei più recenti possa essere legato anche al tipo di vaccino utilizzato, rappresentato da preparazioni depot adsorbite su idrossido di alluminio o fosfato di calcio (76,77).

Allo scopo di ridurre al minimo il rischio di reazioni indesiderate sono state stilate varie raccomandazioni dalle Società Scientifiche, che sottolineano la necessità che la SCIT sia prescritta e praticata in ambiente controllato da specialisti in grado di gestire eventuali emergenze che, seppur rare, possono verificarsi (1,3,5,74,78).

1f. Discussione

L'adozione di norme di profilassi ambientale rappresenta il trattamento di prima linea ma, poiché la sua efficacia può non essere completa (79), il trattamento farmacologico si rende spesso indispensabile allo scopo di ridurre la severità della sintomatologia. La ITs si inserisce nella gestione della rinite allergica laddove il trattamento farmacologico con antistaminici e steroidi topici non controlla adeguatamente la malattia (2-4), oppure induce effetti indesiderati o qualora il paziente non desideri eseguire tali trattamenti sia per brevi che per lunghi periodi di tempo. A differenza dei farmaci, che seppur efficaci rappresentano un trattamento sintomatico, la ITS rappresenta l'unica terapia in grado di interferire sulla storia naturale della malattia allergica.

Una percentuale consistente di soggetti affetti da rinite allergica presenta una infiammazione minima persistente durante l'esposizione all'allergene a livello delle basse vie aeree (80), flogosi spesso non diagnosticata e quindi non adeguatamente trattata; viceversa, circa il 60% di giovani adulti affetti da asma bronchiale soffre di rinite allergica (81). Tutto ciò implica che l'infiammazione allergica IgE-mediata debba essere considerata non più come una malattia del singolo organo, ma come una malattia sistemica. La ITs rappresenta al momento attuale l'unico trattamento in grado, da solo, di migliorare il processo infiammatorio indipendentemente dall'organo bersaglio. Studi randomizzati e controllati (82) eseguiti nella rinite e nell'asma allergico hanno dimostrato che la ITs per via iniettiva è efficace nell'asma causata da pollini (evidenza Ia, forza di raccomandazione A) e da spore fungine (evidenza Ib, forza di raccomandazione A), nella rinocongiuntivite da varie specie polliniche (evidenza Ib, forza di raccomandazione A) e nella rinite da spore fungine di *Alternaria* (evidenza Ib, forza di raccomandazione A). L'ITs non rappresenta un trattamento di ultima scelta da utilizzare quando i farmaci non hanno più effetto, bensì un trattamento preventivo, da instaurare il più precocemente possibile, quando non si sono ancora instaurate alterazioni strutturali irreversibili e quindi il paziente abbia ancora la capacità di rispondere in modo positivo (83).

Già nel 1968 era stato dimostrato che solo il 28% dei bambini che aveva eseguito la SCIT sviluppava l'asma rispetto al 78% di quelli trattati con il placebo (84). Successivamente due diversi studi hanno evidenziato rispettivamente una stabilità della reattività bronchiale aspecifica durante la pollinazione da graminacee nei soggetti trattati con SCIT rispetto ai controlli trattati con placebo, nei quali è peggiorata (9) e un miglioramento della reattività bronchiale alla metacolina dopo un anno di trattamento con acaro della polvere e una sua normalizzazione dopo due anni di SCIT nel 50% dei pazienti vaccinati (85). Un studio multicentrico europeo coinvolgente 6 diversi stati (PAT-study) ha confermato la capacità della SCIT di prevenire l'insorgenza di asma e di ridurre l'iperreattività bronchiale nei bambini affetti da rinocongiuntivite allergica stagionale da pollini di Graminacee e Betulla, dopo due anni di trattamento (86). La capacità di prevenire nuove sensibilizzazioni è stata dimostrata per la SCIT non solo nei bambini allergici agli acari della polvere domestica (87,88), ma anche in giovani adulti allergici ai pollini dopo 4 e 7 anni dall'inizio della SCIT (89) e nei bambini allergici ai pollini di Graminacee dopo 7 e 12 anni dall'inizio della SCIT (90,91). La SCIT infine garantisce un effetto protettivo a distanza sia nei pazienti affetti da sola rinocongiuntivite sia in quelli con associata asma bronchiale. Tale effetto è stato dimostrato in soggetti allergici ai pollini di Graminacee (92,93), Parietaria (20), Ambrosia (94,95) e Betulla (96). In bambini affetti da rinite ed asma da allergia ai pollini di graminacee, dopo 5 anni dalla interruzione della SCIT solo il 23% dei soggetti che hanno effettuato 3 anni di SCIT pre-stagionale

hanno continuato ad avere sintomatologia asmatica rispetto al 70% dei controlli (90). Nella stessa popolazione di pazienti, il follow up a 12 anni di sospensione della SCIT ha consentito di documentare la persistenza del suo effetto protettivo anche a più lungo termine (91).

2. IMMUNOTERAPIA SPECIFICA NON INIETTIVA

Le varie forme di immunoterapia non iniettiva (nasale, bronchiale, orale, sublinguale) per il trattamento delle allergopatie respiratorie sono state concepite allo scopo di migliorare la tollerabilità e ridurre l'incidenza di effetti indesiderati di tipo sistemico. L'efficacia della IT per via nasale è stata dimostrata in studi in DCCP per elevate dosi di allergene, prevalentemente in adulti affetti da rinite allergica da pollini di Betulla, Ontano, Graminacee, Parietaria, e Ambrosia (4). Essendo utilizzabile solo in pazienti con rinite allergica, il suo razionale d'impiego si scontra con il concetto di allergia come malattia sistemica e con la possibilità di interferire sulla storia naturale della malattia allergica. Per un approfondimento sulla IT nasale, bronchiale e orale, si rimanda alla posizione ufficiale della Accademia Europea (97) e ad una recente review della letteratura (98).

La possibilità di praticare a domicilio una terapia con scarsi effetti collaterali ha suscitato un enorme interesse negli ultimi anni, determinando una netta riduzione della produzione scientifica sulla SCIT a favore della sublinguale e suscitando una vivace discussione tra gli esperti del settore (1,3, 99-102). Nella pratica clinica possono essere utilizzate sia la via sublinguale/swallow che quella sublinguale/split, ma solo la prima metodica ha ricevuto sufficienti conferme sperimentali; per SLIT pertanto al momento attuale si intende la immunoterapia specifica per via sublinguale in cui l'allergene viene deglutito (swallow) dopo essere stato a contatto per qualche minuto con la mucosa orale.

2a. Immunoterapia sublinguale (SLIT) nelle pollinosi: studi controllati

Negli ultimi anni sono stati pubblicati molteplici trials controllati, la maggior parte dei quali eseguiti nelle pollinosi. Kagi (103) nella sua review ha analizzato 14 articoli apparsi in letteratura dal 1990 al 2000 e Canonica (98) 22 trials in DCCP dal 1999 al 2002. Si tratta di pazienti prevalentemente adulti affetti da rinite allergica, a volte associata a congiuntivite o ad asma. Per ciò che riguarda i pollini, sono stati utilizzati estratti di Graminacee, Betulla, Parietaria, Olivo, Cipresso, Ambrosia e mix di alberi. Considerando globalmente gli studi, si è ottenuto un miglioramento dello score sintomatologico compreso tra il 20% e il 50%, dato che ha indotto gli Autori a sottolineare l'efficacia clinica della SCIT nella rinite e nell'asma allergico sia negli adulti che nei bambini (98,103). Ad una diversa conclusione è giunto nello stesso periodo Malling nella sua revisione critica della letteratura che includeva i medesimi studi (101).

L'Autore ha arbitrariamente classificato l'efficacia clinica della SLIT in tre livelli: inequivocabilmente efficace in presenza di un miglioramento sia del punteggio dei sintomi che del consumo dei farmaci superiore al 30%, probabilmente efficace quando si è ottenuto un miglioramento superiore al 30% o del punteggio dei sintomi oppure del consumo dei farmaci, non efficace in assenza sia dell'uno che dell'altro. Sulla base di questa classificazione, 1/3 degli studi sulla pollinosi è risultato clinicamente efficace, 1/3 probabilmente efficace e 1/3 non efficace (101). Gli stessi studi sono stati oggetto della prima meta-analisi sulla rinite allergica (104); dei 15 effettuati nelle pollinosi, 5 riguardavano la pollinosi da Graminacee, 5 quella da Parietaria, 2 studi la pollinazione da Olivo e 1 rispettivamente la rinite da Ambrosia, Cipresso e alberi. La maggior parte degli studi è stata eseguita negli adulti, solo due trials nei bambini (uno nella rinite da polline di Parietaria e l'altro in quella da Olivo). Nonostante il riscontro di una significativa eterogeneità dei trials, la meta-analisi dimostra globalmente una significativa riduzione dei sintomi nasali e del consumo dei farmaci; estrapolando i dati relativi alle pollinosi, la stessa significatività si è confermata sia per lo score sintomatologico che farmacologico. Essa conferma l'efficacia e la sicurezza della SLIT negli adulti affetti da rinite allergica da pollini, ma non consente di estendere la stessa conclusione ai bambini (104).

Da segnalare che non esistono al momento attuale studi controllati sull'impiego della SLIT nelle allergopatie respiratorie da spore fungine. Per ciò che riguarda l'effetto della SLIT nell'asma da pollini, fino al 2002 gli studi comparsi in letteratura sono stati effettuati in pazienti affetti primariamente da rinite, alcuni dei quali sofferenti anche di asma: su 15 studi in DCCP, 3 includevano pazienti affetti anche da asma (105-107), ma solo in un lavoro tutti i pazienti erano asmatici (106). La necessità di ulteriori dati per confermare l'efficacia della SLIT nell'asma e nella popolazione pediatrica (108) ha portato dopo il 2002 ad una produzione scientifica che sembra tuttavia indicare, secondo alcuni Autori (109-110), che la SLIT sia solo marginalmente efficace nei bambini e che dovrebbe essere prescritta a sottopopolazioni selezionate, in particolare ad adulti con rinocongiuntivite da pollini e bambini asmatici monosensibili agli acari della polvere.

2c. Meccanismo d'azione

L'utilizzo di un isotopo radioattivo a breve emivita ha consentito di studiare la cinetica dell'allergene marcato assunto per via sublinguale (111,112). Nella SLIT, l'allergene posto sotto la lingua per alcuni minuti e successivamente deglutito, viene rilevato quasi completamente nello stomaco e nell'intestino tenue, a dimostrazione che l'assorbimento avviene principalmente attraverso il tratto gastro-intestinale, mentre una piccola frazione persiste a livello sublinguale per diverse ore (111,112). Sebbene le cellule dendritiche della mucosa orale, aventi caratteristiche morfologiche simili a quelle di Langherans, siano in grado di catturare ed elaborare gli allergeni (113,114), attivando la prima fase della risposta alla IT, sono ancora pochi gli studi che hanno indagato il meccanismo immunologico della SLIT (115).

Dalla valutazione di sei studi inclusi nella meta-analisi di Wilson (104) nei quali veniva studiata la risposta anticorpale, è emerso che la SLIT induce un incremento consistente dei livelli di IgG4 allergene-specifici. Nella pollinosi da Parietaria la SLIT sembra in grado di ridurre il reclutamento di neutrofili e eosinofili nella mucosa nasale e l'espressione della ICAM-1 (116), così come nella pollinosi da graminacee induce una riduzione locale e sistemica dei livelli di ECP (proteina cationica degli eosinofili), senza incremento dei livelli di triptasi (117,118).

Per ciò che attiene la sintesi delle citochine, un solo studio *in vitro* ha evidenziato una riduzione dei livelli di IL-13 in bambini allergici all'acaro della polvere (119). Al momento attuale non vi è ancora evidenza che la SLIT influenzi le risposte T-linfocitarie, inducendo in particolare i linfociti T-reg (115). Uno studio preliminare sembra suggerire che la SLIT determini un incremento della produzione di IL-10 nei polimorfonucleati del sangue periferico in pazienti allergici all'acaro della polvere a seguito della stimolazione *in vitro* con *Dermatophagoides farinae* (120). Nessun effetto da parte della SLIT sulla produzione allergene-indotta di citochine (IL-2, IL-4, IL-10, IFN- γ , TGB- β 1) e di anticorpi IgE e IgG è stato invece documentato durante un breve periodo (otto settimane) di trattamento con una vaccinazione clinicamente efficace, in bambini allergici ai pollini o agli acari della polvere (121). Il che potrebbe comunque indicare un effetto della SLIT a livello locale mucosale piuttosto che sistemico. Si rendono pertanto necessari ulteriori studi per documentare l'eventuale induzione di linfociti T-regolatori da parte della SLIT (115).

2d. Effetti indesiderati

A partire dalla sua introduzione nel 1986, per la SLIT non è mai stata segnalata alcuna reazione fatale o a rischio per la vita; la maggior parte degli effetti collaterali è rappresentata da prurito al cavo orale e da nausea. Reazioni asmatiche sono state segnalate in uno studio su pazienti affetti da rinite ed asma bronchiale (122); più rare le reazioni nasali e cutanee (orticaria).

Sono stati riportati disturbi gastrointestinali durante utilizzo di SLIT nella rinocongiuntivite da parietaria in una popolazione pediatrica dove era stato impiegato un dosaggio di allergene 375 volte maggiore di quello della corrispettiva SCIT, facendo supporre una relazione dose-correlata (123). In realtà una recente revisione della letteratura sulla sicurezza della SLIT sembra aver smentito il concetto di dose-dipendenza tra dosaggi elevati ed incidenza di effetti collaterali (124), suscitando al contempo perplessità di ordine metodologico (125). In assenza di una standardizzazione uniforme

di potenza degli estratti allergenici forniti dalle varie industrie, lo studio ha suddiviso le terapie vaccinarie in quelle a basso e ad alto dosaggio a seconda che contenessero dosi inferiori o superiori di 50 volte quelle della corrispondente via iniettiva, evidenziando che le terapie ad alto dosaggio sono addirittura meglio tollerate di quelle a basso dosaggio (124). La SLIT si caratterizza per la sicurezza di utilizzo sia negli adulti che nei bambini. Su 268 bambini di età compresa tra 2 e 15 anni trattati con SLIT e seguiti fino a tre anni, le reazioni sistemiche si sono verificate nel 3% dei pazienti; un episodio di orticaria di media gravità ha reso necessario il trattamento antistaminico senza tuttavia la necessità di interrompere la vaccinazione in nessun caso (126). La sicurezza sembra essere confermata anche in bambini di età inferiore ai 5 anni (127). Sul versante della popolazione adulta, il 7,5% di 198 soggetti seguiti per tre anni ha sviluppato una reazione indesiderata, generalmente di lieve entità (128). L'incidenza di reazioni sistemiche da SLIT praticata su pazienti italiani (127,128) appare del tutto sovrapponibile a quella riscontrata con la SCIT effettuata in popolazioni europee (76,77) (tabella 4). Ovviamente quello che distingue i due tipi di ITs è la gravità delle reazioni sistemiche, che nel caso della SLIT per le pollinosi non sembra abbia mai reso necessario l'utilizzo di adrenalina.

2e. Discussione

Il crescente numero di studi controllati pubblicati sulla SLIT e la nuova modalità di valutazione degli stessi (82) ha portato ad un aggiornamento progressivo delle indicazioni al suo utilizzo nei vari documenti ufficiali sulla immunoterapia. Nel 1998 un pannello di esperti del WHO ha stabilito che "la SLIT può essere indicata nel trattamento delle riniti da pollini e da acari negli adulti, dove si è rivelata sicura. Il trattamento non può essere attualmente raccomandato nei bambini, se non in studi controllati. Sono necessari ulteriori studi con vaccini standardizzati per definire l'indicazione alla SLIT" (4). Tali conclusioni sono state confermate nello stesso periodo in un position paper dell'Accademia Europea di Allergologia ed Immunologia Clinica (97).

Nel documento ARIA pubblicato nel 2001 si afferma che la SLIT ad alto dosaggio "può essere indicata in pazienti affetti da rinite, congiuntivite e/o asma da pollini e acari non sufficientemente controllati dalla terapia farmacologica convenzionale, nei pazienti che hanno sviluppato reazioni sistemiche con la SCIT e nei pazienti con scarsa compliance o che rifiutano le iniezioni". In tale documento si sottolinea la possibilità di eseguire la SLIT anche nei bambini e si ribadisce la necessità che siano utilizzate dosi cumulative di allergene almeno 50-100 volte superiori a quelle della SCIT (4). Infatti, se la valutazione dei primi studi lasciava dubitare sull'effetto dose-dipendente della efficacia clinica (98), essendo essa stata documentata per un range molto ampio di dosaggio compreso tra 3-375 volte la dose della SCIT, lavori più recenti (129) hanno consentito di chiarire questo aspetto. Studi randomizzati e controllati (82) eseguiti con la SLIT nelle pollinosi hanno dimostrato che essa è efficace nella rinocongiuntivite degli adulti da varie specie polliniche (graminacee, parietaria, cipresso e olivo) (evidenza Ia, forza di raccomandazione A) e nella rinocongiuntivite da pollini di graminacee e parietaria nei bambini (evidenza Ib, forza di raccomandazione A). Per ciò che attiene l'asma da pollini, l'esistenza di pochissimi studi randomizzati controllati eseguiti negli asmatici (106,130), tra cui uno dall'effetto discutibile sui sintomi bronchiali (130), consente comunque di attribuire alla SLIT una evidenza Ib e un livello di raccomandazione A anche per questa patologia.

Alcuni lavori lasciano intravedere anche per la SLIT la capacità di interferire con la storia naturale della malattia allergica (131,132). In uno trial controllato in aperto che includeva 511 soggetti con rinite allergica (in più del 50% associata ad asma bronchiale), randomizzati all'uso di farmaci oppure all'utilizzo di farmaci più SLIT per la durata di 3 anni, gli Autori hanno documentato l'insorgenza di nuove sensibilizzazioni allergiche nel 38% dei controlli contro il 5,9% dei pazienti vaccinati (131). Lo stesso studio in aperto ha dimostrato una riduzione significativa della reattività bronchiale alla metacolina nei soggetti trattati con SLIT, rispetto a quelli trattati solo farmacologicamente (131). Bambini affetti da rinocongiuntivite allergica da pollini di graminacee trattati con farmaci sintomatici hanno sviluppato asma 3,8 volte più frequentemente di quelli che

avevano eseguito la SLIT per 3 anni (132). La sintomatologia tendeva ad essere minore nel gruppo trattato con SLIT senza tuttavia raggiungere una significatività statistica, mentre la riduzione del consumo di farmaci era indubbiamente significativa nei bambini trattati con la vaccinazione a partire dal secondo anno di SLIT rispetto al gruppo di controllo.

Questo ed altri riscontri analoghi (133,134) introducono la problematica della precocità dell'effetto terapeutico, già da tempo dimostrata per la SCIT nelle pollinosi (135), posta in dubbio recentemente per la SLIT (136). Lavori altrettanto recenti sembrano dimostrare una relazione tra la dose del vaccino (300-400 volte superiore a quello utilizzato con la SCIT) e la precocità del suo effetto terapeutico nelle pollinosi (137-139). Solo ulteriori studi potranno in futuro confermare la precocità dell'azione terapeutica della SLIT e verificare se, così come già documentato per la SCIT, essa sia dovuta ad un effetto inibitorio precoce sulle cellule infiammatorie, in particolare mastociti e basofili (108).

Infine, al momento attuale non esiste alcuna evidenza scientifica che documenti l'effetto a distanza della SLIT nelle pollinosi, in quanto l'unico dato si riferisce a bambini affetti da asma allergico da acari della polvere seguiti fino a 4-5 anni dopo l'interruzione del vaccino (140).

3. COMPLIANCE E COSTI

E' piuttosto difficile studiare la compliance di un trattamento eseguito dal paziente domiciliarmene, a differenza della SCIT dove in teoria l'aderenza dovrebbe essere del 100% dal momento che la terapia viene praticata dal medico. Dai primi studi pubblicati sull'argomento sembra invece che la percentuale di interruzione spontanea della SCIT non sia trascurabile in quanto compresa tra il 10 e 34%, che fino al 50% dei pazienti dimostra scarsa compliance a causa degli effetti indesiderati e che la percentuale di interruzione del vaccino sia maggiore nei pazienti che vengono vaccinati in un ambulatorio esterno rispetto all'ambiente ospedaliero (141-144). Per la SLIT è stata recentemente calcolata una aderenza del 95% nella pollinosi e del 97% nella allergia da acari (145). Tali risultati sono stati ottenuti mediante interviste telefoniche random durante le quali veniva chiesto al paziente di contare le capsule rimaste nella confezione di SLIT in quel momento, senza un reale verifica da parte dei medici. Interessanti sono i dati che emergono da uno studio prospettico eseguito in Italia sulla compliance in bambini affetti da rinite, asma o da entrambe le patologie vaccinati con un solo tipo di allergene (146). La percentuale di pazienti che ha sospeso la LNIT (IT nasale) era significativamente superiore a quella dei soggetti trattati con SLIT o SCIT, mentre non c'era alcuna differenza nella percentuale di interruzione tra SLIT e SCIT (figura 3). La causa più frequente che induceva l'interruzione della IT era rappresentata dal costo sia per SCIT che per la SLIT; per quest'ultima l'insufficiente efficacia costituiva un'altra frequente causa di "withdrawal"; nella LNIT gli effetti indesiderati rappresentavano la principale causa di interruzione. Contrariamente a quanto si potrebbe immaginare, la SCIT, sebbene costosa e dispendiosa in termini di tempo, è considerata al momento il tipo di IT più conveniente nei bambini e negli adolescenti; allo stesso tempo la SLIT è ben accettata da più dei ¾ dei pazienti valutati (146). Per ciò che attiene l'aspetto economico, è ipotizzabile che il maggior costo della SLIT dovuto alla più elevata dose di allergene somministrata possa essere controbilanciato da una ridotta necessità di spese mediche e di tempo impiegato per la somministrazione della SCIT (98); tuttavia mancano tuttora valutazioni analitiche sul rapporto costo/beneficio.

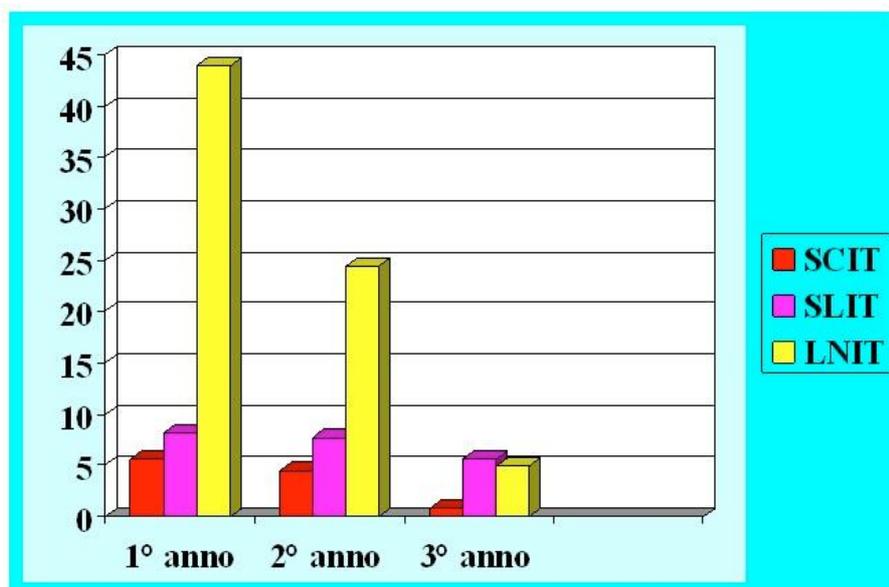


Fig. 3 Percentuale di pazienti che hanno interrotto la vaccinazione nel corso di tre anni di IT (146).

4. STUDI DI CONFRONTO TRA SLIT E SCIT

Tralasciando trials metodologicamente poco corretti (147,148), gli studi comparativi controllati che confrontano i due tipi di IT sono al momento attuale solo tre. Il lavoro di Quirino valuta l'efficacia della IT nella pollinosi da Graminacee, evidenziando un miglioramento dei sintomi ed una riduzione del consumo dei farmaci di circa il 50% per entrambi i trattamenti. Solo i pazienti trattati con la SCIT hanno ottenuto un miglioramento della reattività cutanea all'allergene ed un incremento significativo delle IgG totali e delle IgG4. I principali limiti metodologici risiedono nella mancanza del gruppo di controllo trattato con placebo e nella scarsa numerosità del campione analizzato (149). Successivamente, in uno studio controllato contro placebo (senza il doppio cieco), la SLIT con Acari si è dimostrata efficace quanto la SCIT nel ridurre i sintomi rinitici e il consumo dei farmaci, ma non ha avuto alcuna influenza sulla sintomatologia asmatica, a differenza della SCIT che inoltre ha indotto modificazioni significative di alcuni parametri immunologici (150). L'unico lavoro metodologicamente corretto finora pubblicato è quello di Khinchi (138) eseguito in pazienti affetti da rinite da polline di Betulla (alcuni dei quali sofferenti anche di asma lieve), non completamente controllata dalla terapia farmacologica convenzionale. I due trattamenti si sono dimostrati entrambi efficaci, con una leggera superiorità della SCIT, statisticamente non significativa. L'assenza di differenze significative non significa necessariamente che i due trattamenti abbiano una efficacia sovrapponibile (138, 151). L'assenza al momento attuale di studi che dimostrino la superiorità in termini di efficacia clinica della SLIT sulla SCIT ha portato alcuni Autori a suggerire una maggiore prudenza e a ritenere che i numerosi vantaggi di tipo pratico forniti dalla SLIT potrebbero essere utilizzati per la prescrizione di tale terapia in quelle aree dove non c'è una Allergologia istituzionalizzata o comunque dislocate lontano dalla possibilità di usufruire della consulenza di specialisti, preferibilmente Allergologi esperti (100), condizione senza la quale non è possibile praticare la SCIT.

5. PROSPETTIVE FUTURE DI IMMUNOTERAPIA SPECIFICA

L'evoluzione della ITs prevede, a breve e medio termine, l'immissione, nella pratica clinica di terapie basate su nuove formulazioni farmacologiche, con auspicabili vantaggi per i pazienti.

Una di queste opzioni è rappresentata dall'introduzione delle **compresse**, da utilizzare nella SLIT, già presenti sul mercato, ma il cui impiego si estenderà prossimamente, con la prevista registrazione farmaceutica. Questa nuova formulazione comporta numerosi vantaggi tra cui quello di una maggiore precisione del dosaggio, un assorbimento più regolare, una accresciuta stabilità

dell'estratto, una maggiore compliance per il paziente, grazie ad una semplificazione degli schemi terapeutici.

La possibilità di utilizzare **allergeni ricombinanti** (AR) in sostituzione degli estratti crudi attualmente in commercio presenta dei vantaggi terapeutici notevolissimi. Gli allergeni ricombinanti, già presenti da tempo in diagnostica, possiedono proprietà biologiche sovrapponibili a quelle delle molecole naturali. Gli allergeni ricombinanti, prodotti grazie all'ingegneria genetica, consentiranno la sostituzione degli estratti biologici con estratti sintetici, più purificati e meglio caratterizzati. Si tratterebbe di allergeni poco reattogeni pur con proprietà immunogene (152).

Altri autori ipotizzano l'uso non più dell'allergene come tale, ma di alcuni **peptidi** da esso derivati che rappresentano gli epitopi dell'allergene stesso, ovvero i siti della molecola con cui vengono in contatto i linfociti T helper, tramite le cellule presentanti l'antigene (153). Un'altra metodica del futuro sarà rappresentata dal legame dell'allergene nativo ad un'altra molecola, con funzione sia di modificatore della molecola allergenica sia di **adiuvante**. Si tratta di proteine di origine virale o batterica, di derivati micobatterici, di oligonucleotidi, di alcune interleuchine e vari altri composti (154).

E'probabile che, nel giro di qualche anno, le numerose sperimentazioni avviate in queste diverse direzioni permetteranno l'immissione, nella pratica clinica, di nuovi tipi di immunoterapia più maneggevoli ed efficaci.

BIBLIOGRAFIA

1. H.-J. Malling, B. Weeke. EAACI Position Paper - Immunotherapy. *Allergy* 14, vol. 48, 1993 (Suppl. 14): 9-35.
2. Bousquet J, Lockett R, Malling HJ. Editors. World Health Organization position paper: Allergen immunotherapy - therapeutic vaccines for allergic diseases. *Allergy* 1998; 53 (suppl 44):1-42.
3. Bousquet J, Lockett R, Malling HJ. Allergen immunotherapy: Therapeutic vaccines for allergic diseases. A WHO position paper. *J Allergy Clin Immunol* 1998; 102:558-62.
4. Bousquet J, Van Cauwenberge P, editors. Allergic rhinitis and its impact on asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 108 (suppl 5):S240-S245.
5. Allergen immunotherapy: a practice parameter. American Academy of Allergy, Asthma and Immunology. American College of Allergy, Asthma and Immunology. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2003;90:1-40.
6. Jacobsen L, Nuchel Petersen B, Wihl JA, Lowenstein H, Ipsen H. Immunotherapy with partially purified and standardized tree pollen extracts. IV. Results from long-term (6-year) follow-up. *Allergy*. 1997;52:914-20.
7. Des Roches A, Paradis L, Menardo JL, Bouges S, Daures JP, Bousquet J. Immunotherapy with a standardized *Dermatophagoides pteronyssinus* extract. VI. Specific immunotherapy prevents the onset of new sensitizations in children. *J Allergy Clin Immunol*. 1997;99:450-3.
8. Moller C, Dreborg S, Ferdousi HA, Halken S, Host A, Jacobsen L, Koivikko A, Koller DY, Niggemann B, Norberg LA, Urbanek R, Valovirta E, Wahn U. Pollen immunotherapy reduces the development of asthma in children with seasonal rhinoconjunctivitis (the PAT-study). *J Allergy Clin Immunol*. 2002;109:251-6.
9. Walker SM, Pajno GB, Torres Lima M, Wilson DR, Durham SR. Grass pollen immunotherapy for seasonal rhinitis and asthma: A randomized, controlled trial. *J Allergy Clin Immunol* 2001;107:87-93.
10. Bousquet J, Chané P, Lacoste JY, White R, Vic P, Godard P, Michel FB. Asthma: a disease remodeling the airways. *Allergy*. 1992;47:3-11.
11. Noon L. Prophylactic inoculation against hay fever. *Lancet* 1911:1572-3.

12. Frankland AW, Augustin R. Prophylaxis of summer hay fever and asthma: controlled trial comparing crude grass pollen extract with isolated main protein component. *Lancet* 1:1055-7, 1954.
13. Tari MG, Mancino M, Ghezzi E, Frank E, Cromwell O. Immunotherapy with an alum-adsorbed Parietaria-pollen allergoid: a 2-year, double-blind, placebo-controlled study. *Allergy* 1997;52:65-74.
14. Creticos PS, Van Metre TE, Mardiney MR, Rosenberg GL, Norman PS, Adkinson NF Jr. Dose response of IgE and IgG antibodies during ragweed immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 1984;73:94-104.
15. Bonifazi F, Antonicelli L, Bilò MB, Passalacqua G. Immunotherapy in Pollenosis. In: *Pollenosis 2000. Global approach*. Eds: G. D'Amato, S. Bovini, J. Bousquet, S.R. Durham, T.A.E. Platts-Mills. 2001, JGC Editions, Naples, Italy.
16. Malling HJ. Immunotherapy as an effective tool in allergy treatment. *Allergy*. 1998;53:461-72.
17. Ross RN, Nelson HS, Finegold I. Effectiveness of specific immunotherapy in the treatment of allergic rhinitis: an analysis of randomized, prospective, single- or double-blind, placebo-controlled studies. *Clin Ther.* 2000;22:342-50.
18. Johnstone DE, Dutton A. The value of hyposensitization therapy for bronchial asthma in children – a 14-year study. *Pediatrics* 1968 42:793-802.
19. Balda BR, Wolf H, Baumgarten C et al. Tree-pollen allergy is efficiently treated by short-term immunotherapy (STI) with seven preseasonal injections of molecular standardized allergens. *Allergy*. 1998;53:740-8
20. Ariano R, Kroon AM, Augeri G, Canonica GW, Passalacqua G. Long-term treatment with allergoid immunotherapy with Parietaria. Clinical and immunologic effects in a randomized, controlled trial. *Allergy*. 1999;54:313-9.
21. Leynadier F, Banoun L, Dollois B, Terrier P, Epstein M, Guinnepain MT, Firon D, Traube C, Fadel R, Andre C. Immunotherapy with a calcium phosphate-adsorbed five-grass-pollen extract in seasonal rhinoconjunctivitis: a double-blind, placebo-controlled study. *Clin Exp Allergy* 200;31:988-96.
22. Bodtger U, Poulsen LK, Jacobi HH, Malling HJ. The safety and efficacy of subcutaneous birch pollen immunotherapy - a one-year, randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Allergy*. 2002; 57:297-305.
23. Arvidsson MB, Lowhagen O, Rak S. Effect of 2-year placebo-controlled immunotherapy on airway symptoms and medication in patients with birch pollen allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2002;109(5):777-83.
24. Mirone C, Albert F, Tosi A, Mocchetti F, Mosca S, Giorgino M, Pecora S, Parmiani S, Ortolani C. Efficacy and safety of subcutaneous immunotherapy with a biologically standardized extract of *Ambrosia artemisiifolia* pollen: a double-blind, placebo-controlled study. *Clin Exp Allergy*. 2004;34:1408-14.
25. Polosa R, Li Gotti F, Mangano G, Paolino G, Mastruzzo C, Vancheri C, Lisitano N, Crimi N. Effect of immunotherapy on asthma progression, BHR and sputum eosinophils in allergic rhinitis. *Allergy*. 2004;59:1224-8.
26. Riechelmann H, Epple B, Gropper G. Comparison of conjunctival and nasal provocation test in allergic rhinitis to house dust mite. *Int Arch Allergy Immunol*. 2003;130:51-9.
27. Johnstone DE. Study of the role of antigen dosage in the treatment of pollenosis and pollen asthma. *AMA J Dis Child*. 1957;94:1-5.
28. D'Amato G, Spieksma FT, Liccardi G, Jager S, Russo M, Kontou-Fili K, Nikkels H, Wuthrich B, Bonini S. Pollen-related allergy in Europe. *Allergy*. 1998;53:567-78.
29. Asero R. Birch and ragweed pollinosis north of Milan: a model to investigate the effects of exposure to "new" airborne allergens. *Allergy*. 2002;57:1063-6.
30. Ohman JL Jr. Allergen immunotherapy in asthma: evidence for efficacy. *J Allergy Clin Immunol*. 1989;84:133-40
31. Bousquet J, Hejjaoui A, Michel FB. Specific immunotherapy in asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 1990;86:292-305.

32. Bousquet J, Michel FB. Specific immunotherapy in asthma: is it effective? *J Allergy Clin Immunol*. 1994;94:1-11.
33. Bonifazi F, Bilo MB. Efficacy of specific immunotherapy in allergic asthma: myth or reality? *Allergy* 1997;52:698-710.
34. Abramson MJ, Puy RM, Weiner JM. Is allergen immunotherapy effective in asthma? A meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;151:969-74.
35. Abramson M, Puy R, Weiner J. Immunotherapy in asthma: an updated systematic review. *Allergy* 1999;54:1022-41.
36. Adkinson NF Jr, Eggleston PA, Eney D, Goldstein EO, Schuberth KC, Bacon JR, Hamilton RG, Weiss ME, Arshad H, Meinert CL, Tonascia J, Wheeler B. A controlled trial of immunotherapy for asthma in allergic children. *N Engl J Med*. 1997;30;336:324-31.
37. Adkinson NF. Immunotherapy is not clinically indicated in the management of allergic asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164:2140-41.
38. Bousquet J, Michel FB, Malling HJ. Immunotherapy for asthma. *N Engl J Med* 1997;336:1912.
39. Bousquet J. Pro: immunotherapy is clinically indicated in the management of allergic asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164:2139-40, discussion 41-2.
40. Ross RN, Nelson HS, Finegold I. Effectiveness of specific immunotherapy in the treatment of asthma: a meta-analysis of prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled studies. *Clin Ther*. 2000;22:329-41.
41. Finegold I. Analyzing meta-analyses of specific immunotherapy in the treatment of asthma.
42. Abramson MJ, Puy RM, Weiner JM. Allergen immunotherapy for asthma. *Cochrane Database Syst Rev*. 2003;4:1-64.
43. Durham SR, Carroll M, Walsh GM, Kay AB. Leukocyte activation in allergen-induced late-phase asthmatic reactions. *N Engl J Med*. 1984 Nov 29;311(22):1398-402.
44. Van Bever HP, Bosmans J, De Clerck LS, Stevens WJ. Modification of the late asthmatic reaction by hyposensitization in asthmatic children allergic to house dust mite (*Dermatophagoides pteronyssinus*) or grass pollen. *Allergy* 1988;43:378-85
45. Arvidsson MB, Lowhagen O, Rak S. Allergen specific immunotherapy attenuates early and late phase reactions in lower airways of birch pollen asthmatic patients: a double blind placebo-controlled study. *Allergy* 2004;59:74-80
46. Cramer R, Weichel M, Glaser AG, Fluckiger S, Rhyner C. Fungal allergies: a yet unsolved problem. *Chem Immunol Allergy*. 2006;91:121-33.
47. Horst M, Hejjaoui A, Horst V, Michel FB, Bousquet J. Double-blind, placebo-controlled rush immunotherapy with a standardized *Alternaria* extract. *J Allergy Clin Immunol* 1990;85:460-72.
48. Dreborg S, Agrell B, Foucard T, Kjellman NI, Koivikko A, Nilsson S. A double-blind, multicenter immunotherapy trial in children, using a purified and standardized *Cladosporium herbarum* preparation. I. Clinical results. *Allergy*. 1986;41:131-40
49. Malling HJ, Djurup R. Diagnosis and immunotherapy of mould allergy. VII. IgG subclass response and relation to the clinical efficacy of immunotherapy with *Cladosporium*. *Allergy* 1988;43:60-70.
50. Till SJ, Francis JN, Nouri-Aria K, Durham SR. Mechanisms of immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 2004;113:1025-34.
51. Gleich GJ, Zimmermann EM, Henderson LL, Yunginger JW. Effect of immunotherapy on immunoglobulin E and immunoglobulin G antibodies to ragweed antigens: a six-year prospective study. *J Allergy Clin Immunol* 1982;70:261-71.
52. Van der Zee JS, Aalberse RC. The role of IgG in immediate-type hypersensitivity. *Eur Respir J Suppl*. 1991 Apr;13:91s-96s.
53. Creticos PS, Franklin Adkinson Jr. N, Kagey-Sabotka A, Proud D, Meier HL, Naclerio RM, Lichtenstein LM, Norman PS. Nasal challenge with ragweed in hay fever patients: Effect of immunotherapy. *J Clin Invest* 1985; 76:2247-2253.

54. Rak S, Rowhagen O, Venge P. The effect of immunotherapy on bronchial hyper-responsiveness and eosinophil cationic protein in pollen allergic patients. *J Allergy Clin Immunol* 1988; 82:470-480.
55. Hedlin G, Silber G, Naclerio R, Proud D, Lamas AM, Eggleston P, Adkinson NF Jr. Comparison of the in-vivo and in-vitro response to ragweed immunotherapy in children and adults with ragweed-induced rhinitis. *Clin Exp Allergy* 1990;20:491-500.
56. Durham SR, Ying S, Varney VA, Jacobson MR, Sudderick RM, Mackay IS, Kay AB, Hamid QA. Grass pollen immunotherapy inhibits allergen-induced infiltration of CD4+ T lymphocytes and eosinophils in the nasal mucosa and increases the number of cells expressing messenger RNA for interferon-gamma. *J Allergy Clin Immunol* 1996;97:1356-65.
57. Klimek L, Dormann D, Jarman ER, Cromwell O, Riechelmann H, Reske-Kunz AB. Short-term preseasonal birch pollen allergoid immunotherapy influences symptoms, specific nasal provocation and cytokine levels in nasal secretions, but not peripheral T-cell responses, in patients with allergic rhinitis. *Clin Exp Allergy* 1999;29:1326-35.
58. Ebner C, Siemann U, Bohle B, Willheim M, Wiedermann U, Schenk S, Klotz F, Ebner H, Kraft D, Scheiner O. Immunological changes during specific immunotherapy of grass pollen allergy: reduced lymphoproliferative responses to allergen and shift from TH2 to TH1 in T-cell clones specific for Phl p 1, a major grass pollen allergen. *Clin Exp Allergy* 1997; 27:1007-15.
59. Bellinghausen I, Metz G, Enk AH, Christmann S, Knop J, Saloga J. Insect venom immunotherapy induces interleukin-10 production and a Th2-to-Th1 shift, and changes surface marker expression in venom-allergic subjects. *Eur J Immunol* 1997; 27:1131-1139.
60. Durham SR, Till SJ. Immunologic changes associated with allergen immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 1998;102:157-64.
61. Akdis CA, Blaser K. IL-10 induced anergy in peripheral T cell and reactivation by micro environmental cytokines: two key steps in specific immunotherapy. *FASEB J* 1999; 13:603-609.
62. Akdis CA, Blesken T, Akdis M, Wüthrich B, Blaser K. Role of IL-10 in specific immunotherapy. *J Clin Invest* 1998; 102:98-106.
63. Bellinghausen I, Knop J, Saloga J. The role of interleukin 10 in the regulation of allergic immune responses. *Int Arch Allergy Immunol* 2001;126:97-101.
64. Blaser K, Akdis CA. Interleukin-10, T regulatory cells and specific allergy treatment. *Clin Exp Allergy* 2004;34:328-31.
65. McHugh RS, Shevach EM. The role of suppressor T cells in regulation of immune responses. *J Allergy Clin Immunol*. 2002 Nov;110(5):693-702.
66. Schramm C, Herz U, Podlech J, Protschka M, Finotto S, Reddehase MJ, Kohler H, Galle PR, Lohse AW, Blessing M. TGF- β regulates airway responses via T cells. *J Immunol* 2003;170:1313-9.
67. Akdis CA, Blesken T, Wymann D, Akdis M, Blaser K. Differential regulation of human T cell cytokine patterns and IgE and IgG4 responses by conformational antigen variants. *Eur J Immunol* 1998; 28:914-925.
68. Savolainen J, Laaksonen K, Rantio-Lehtimäki A, Terho EO. Increased expression of allergen-induced in vitro interleukin-10 and interleukin-18 mRNA in peripheral blood mononuclear cells of allergic rhinitis patients after specific immunotherapy. *Clin Exp Allergy* 2004;34:413-9.
69. Jutel M, Akdis M, Budak F, Aebischer-Casaulta C, Wrzyszc M, Blaser K, Akdis CA. IL-10 and TGF b cooperate in the regulatory T cell response to mucosal allergens in normal immunity and specific immunotherapy. *Eur J Immunol* 2003; 33, 233-41.
70. Ling EM, Smith T, Nguyen XD, Pridgeon C, Dallman M, Arbery J, Carr VA, Robinson DS. Relation of CD4+CD25+ regulatory T-cell suppression of allergen-driven T-cell activation to atopic status and expression of allergic disease. *Lancet* 2004;363(9409):608-15.
71. Grindebacke H, Wing K, Andersson AC, Suri-Payer E, Rak S, Rudin A. Defective suppression of Th2 cytokines by CD4CD25 regulatory T cells in birch allergics during birch pollen season. *Clin Exp Allergy* 2004;34:1364-72.

72. Akdis M, Verhagen J, Taylor A, Karamloo F, Karagiannidis C, Cramer R, Thunberg S, Deniz G, Valenta R, Fiebig H, Kegel C, Disch R, Schmidt-Weber CB, Blaser K, Akdis CA. Immune responses in healthy and allergic individuals are characterized by a fine balance between allergen-specific T regulatory 1 and T helper 2 cells. *J Exp Med*. 2004 Jun 7;199(11):1567-75.
73. Reid MJ, Lockey RF, Turkeltaub PC, Platts-Mills TA. Survey of fatalities from skin testing and immunotherapy 1985-1989. *J Allergy Clin Immunol* 1993;92:6-15.
74. Lockey RF, Nicoara-Kasti GL, Theodoropoulos DS, Bukantz SC. Systemic reactions and fatalities associated with allergen immunotherapy. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2001;87:47-55.
75. Bernstein DI, Wanner M, Borish L, Liss GM; Immunotherapy Committee, American Academy of Allergy, Asthma and Immunology. Twelve-year survey of fatal reactions to allergen injections and skin testing: 1990-2001. *J Allergy Clin Immunol* 2004;113:1129-36.
76. Moreno C, Cuesta-Herranz J, Fernandez-Tavora L, Alvarez-Cuesta E; Immunotherapy Committee, Sociedad Espanola de Alergologia e Inmunologia Clinica. Immunotherapy safety: a prospective multi-centric monitoring study of biologically standardized therapeutic vaccines for allergic diseases. *Clin Exp Allergy* 2004;34:527-31.
77. Nettis E, Giordano D, Pannofino A, Ferrannini A, Tursi A. Safety of inhalant allergen immunotherapy with mass units-standardized extracts. *Clin Exp Allergy* 2002;32:1745-9.
78. Theodoropoulos DS, Lockey RF. Allergen immunotherapy: guidelines, update, and recommendations of the World Health Organization. *Allergy Asthma Proc* 2000;21:159-66.
79. Gotzsche PC, Hammarquist C, Burr M. House dust mite control measures in the management of asthma: meta-analysis. *BMJ* 1998;317:1105-10.
80. Ciprandi G, Buscaglia S, Pesce G, Pronzato C, Ricca V, Parmiani S, Bagnasco M, Canonica GW. Minimal persistent inflammation is present at mucosal level in patients with asymptomatic rhinitis and mite allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 1995;96:971-9.
81. Bugiani M, Carosso A, Migliore E, Piccioni P, Corsico A, Olivieri M, Ferrari M, Pirina P, de Marco R; ISAYA (ECRHS Italy) Study Group. Allergic rhinitis and asthma comorbidity in a survey of young adults in Italy. *Allergy* 2005;60:165-70.
82. Shekelle PG, Woolf SH, Eccles M, Grimshaw J. Clinical guidelines: developing guidelines. *BMJ*. 1999;318:593-6.
83. Demoly P, Bousquet J, Michel FB. Immunotherapy in allergic rhinitis: a prevention for asthma? *Curr Probl Dermatol*. 1999;28:119-23.
84. Johnstone DE, Dutton A. The value of hyposensitization therapy for bronchial asthma in children--a 14-year study. *Pediatrics*. 1968;42:793-802.
85. Grembale RD, Camporota L, Naty S, Tranfa CM, Djukanovic R, Marsico SA. Effects of specific immunotherapy in allergic rhinitic individuals with bronchial hyperresponsiveness. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162:2048-52.
86. Moller C, Dreborg S, Ferdousi HA, Halcken S, Host A, Jacobsen L, Koivikko A, Koller DY, Niggemann B, Norberg LA, Urbanek R, Valovirta E, Wahn U. Pollen immunotherapy reduces the development of asthma in children with seasonal rhinoconjunctivitis (the PAT-study). *J Allergy Clin Immunol* 2002;109:251-6.
87. Des Roches A, Paradis L, Menardo JL, Bouges S, Daures JP, Bousquet J. Immunotherapy with a standardized *Dermatophagoides pteronyssinus* extract. VI. Specific immunotherapy prevents the onset of new sensitizations in children. *J Allergy Clin Immunol* 1997;99:450-3.
88. 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.
89. 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.
90. Eng PA, Reinhold M, Gnehm HP. Long-term efficacy of preseasonal grass pollen immunotherapy in children. *Allergy* 2002;57:306-12.

91. Eng PA, Borer-Reinhold M, Heijnen IA, Gnehm HP. Twelve-year follow-up after discontinuation of preseasonal grass pollen immunotherapy in childhood. *Allergy* 2006;61:198-201.
92. Mosbech H, Osterballe O. Does the effect of immunotherapy last after termination of treatment? Follow-up study in patients with grass pollen rhinitis. *Allergy* 1988;43:523-9.
93. Durham SR, Walker SM, Varga EM, Jacobson MR, O'Brien F, Noble W, Till SJ, Hamid QA, Nouri-Aria KT. Long-term clinical efficacy of grass-pollen immunotherapy. *N Engl J Med* 1999;341:468-75
94. Grammer LC, Shaughnessy MA, Suszko IM, Shaughnessy JJ, Patterson R. Persistence of efficacy after a brief course of polymerized ragweed allergen: a controlled study. *J Allergy Clin Immunol* 1984;73:484-9.
95. Naclerio RM, Proud D, Moylan B, Balcer S, Freidhoff L, Kagey-Sobotka A, Lichtenstein LM, Creticos PS, Hamilton RG, Norman PS. A double-blind study of the discontinuation of ragweed immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 1997;100:293-300.
96. Jacobsen L, Nuchel Petersen B, Wihl JA, Lowenstein H, Ipsen H. Immunotherapy with partially purified and standardized tree pollen extracts. IV. Results from long-term (6-year) follow-up. *Allergy* 1997;52:914-20.
97. Malling HJ, Abreu-Nogueira J, Alvarez-Cuesta E, Bjorksten B, Bousquet J, Caillot D, Canonica GW, Passalacqua G, Saxonis-Papageorgiou P, Valovirta E. Local immunotherapy. *Allergy*. 1998 Oct;53(10):933-44.
98. Canonica GW, Passalacqua G. Noninjection routes for immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 2003;111:437-48.
99. Frew AJ, White PJ, Smith HE. Sublingual immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 1999;104:267-70.
100. Frew AJ, Smith HE. Sublingual immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 2001;107:441-44
101. Malling HJ. Is sublingual immunotherapy clinically effective? *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2002;2:523-31.
102. Casale TB. Status of immunotherapy: Current and future. *J Allergy Clin Immunol* 2004;113:1036-9.
103. Kagi MK, Wuthrich B. Different methods of local allergen-specific immunotherapy. *Allergy* 2002;57:379-88.
104. Wilson DR, Lima MT, Durham SR. Sublingual immunotherapy for allergic rhinitis: systematic review and meta-analysis. *Allergy* 2005;60:4-12.
105. Purello-D'Ambrosio F, Gangemi S, Isola S, La Motta N, Puccinelli P, Parmiani S, Savi E, Ricciardi L. Sublingual immunotherapy: a double-blind, placebo-controlled trial with *Parietaria judaica* extract standardized in mass units in patients with rhinoconjunctivitis, asthma, or both. *Allergy* 1999;54:968-73.
106. Caffarelli C, Sensi LG, Marcucci F, Cavagni G. Preseasonal local allergoid immunotherapy to grass pollen in children: a double-blind, placebo-controlled, randomized trial. *Allergy* 2000;55:1142-7.
107. Vourdas D, Syrigou E, Potamianou P, Carat F, Batard T, Andre C, Papageorgiou PS. Double-blind, placebo-controlled evaluation of sublingual immunotherapy with standardized olive pollen extract in pediatric patients with allergic rhinoconjunctivitis and mild asthma due to olive pollen sensitization. *Allergy* 1998;53:662-72.
108. Bousquet J. Sublingual immunotherapy: from proven prevention to putative rapid relief of allergic symptoms. *Allergy* 2005;60:1-3
109. Reider N. Sublingual immunotherapy for allergic rhinoconjunctivitis – the seeming and the real. *Int Arch Allergy Immunol* 2005;137:181-6.
110. Sopo S, Macchiaiolo M, Zorzi G, Tripodi S. Sublingual immunotherapy in asthma and rhinoconjunctivitis; systematic review of paediatric literature. *Arch Dis Child* 2004;89:620-4.
111. Bagnasco M, Mariani G, Passalacqua G, Motta C, Bartolomei M, Falagiani P, Mistrello G, Canonica GW. Absorption and distribution kinetics of the major *Parietaria judaica* allergen (Par j 1)

- administered by noninjectable routes in healthy human beings. *J Allergy Clin Immunol* 1997;100:122-9.
112. Bagnasco M, Passalacqua G, Villa G, Augeri C, Flamigni G, Borini E, Falagiani P, Mistrello G, Canonica GW, Mariani G. Pharmacokinetics of an allergen and a monomeric allergoid for oromucosal immunotherapy in allergic volunteers. *Clin Exp Allergy* 2001;31:54-60.
113. van Wilsem EJ, Breve J, Savelkoul H, Claessen A, Scheper RJ, Kraal G. Oral tolerance is determined at the level of draining lymph nodes. *Immunobiology* 1995;194:403-14.
114. van Helvoort JM, Samsom JN, Chantry D, Jansen W, Schadee-Eestermans I, Thepen T, Mebius RE, Kraal G. Preferential expression of IgG2b in nose draining cervical lymph nodes and its putative role in mucosal tolerance induction. *Allergy* 2004;59:1211-8.
115. Moingeon P, Batard T, Fadel R, Frati F, Sieber J, Overtvelt L. Immune mechanisms of allergen-specific sublingual immunotherapy. *Allergy* 2006;61:151-65.
116. Passalacqua G, Albano M, Riccio A, Fregonese L, Puccinelli P, Parmiani S, Canonica GW. Clinical and immunologic effects of a rush sublingual immunotherapy to *Parietaria* species: A double-blind, placebo-controlled trial. *J Allergy Clin Immunol* 1999;104:964-8.
117. Fanta C, Bohle B, Hirt W, Siemann U, Horak F, Kraft D, Ebner H, Ebner C. Systemic immunological changes induced by administration of grass pollen allergens via the oral mucosa during sublingual immunotherapy. *Int Arch Allergy Immunol* 1999;120:218-24.
118. Marcucci F, Sensi L, Frati F, Senna GE, Canonica GW, Parmiani S, Passalacqua G. Sublingual tryptase and ECP in children treated with grass pollen sublingual immunotherapy (SLIT): safety and immunologic implications. *Allergy* 2001;56:1091-5
119. Ippoliti F, De Santis W, Volterrani A, Lenti L, Canitano N, Lucarelli S, Frediani T. Immunomodulation during sublingual therapy in allergic children. *Pediatr Allergy Immunol* 2003;14:216-21.
120. Ciprandi G, Fenoglio D, Cirillo I, Vizzaccaro A, Ferrera A, Tosca MA, Puppo F. Induction of interleukin 10 by sublingual immunotherapy for house dust mites: a preliminary report. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2005;95:38-44.
121. Dehlink E, Eiwegger T, Gerstmayr M, Kampl E, Bohle B, Chen KW, Vrtala S, Urbanek R, Szepefalusi Z. Absence of systemic immunologic changes during dose build-up phase and early maintenance period in effective specific sublingual immunotherapy in children. *Clin Exp Allergy* 2006;36:32-9.
122. Tari MG, Mancino M, Monti G. Efficacy of sublingual immunotherapy in patients with rhinitis and asthma due to house dust mite. A double-blind study. *Allergol Immunopathol* 1990;18:277-84.
123. La Rosa M, Ranno C, Andre C, Carat F, Tosca MA, Canonica GW. Double-blind placebo-controlled evaluation of sublingual-swallow immunotherapy with standardized *Parietaria judaica* extract in children with allergic rhinoconjunctivitis. *J Allergy Clin Immunol* 1999;104:425-32
124. Gidaro GB, Marcucci F, Sensi L, Incorvaia C, Frati F, Ciprandi G. The safety of sublingual-swallow immunotherapy: an analysis of published studies. *Clin Exp Allergy* 2005;35:565-71.
125. Burastero S. Regarding Gidaro GB, Marcucci F, Sensi L, Incorvaia C, Frati F, Ciprandi G. The safety of sublingual-swallow immunotherapy: an analysis of published studies. *Clin Exp Allergy* 2005; 35:1407-8.
126. Di Rienzo V, Pagani A, Parmiani S, Passalacqua G, Canonica GW. Post-marketing surveillance study on the safety of sublingual immunotherapy in pediatric patients. *Allergy* 1999;54:1110-3.
127. Di Rienzo VD, Minelli M, Musarra A, Sambugaro R, Pecora S, Canonica WG, Passalacqua G. Post-marketing survey on the safety of sublingual immunotherapy in children below the age of 5 years. *Clin Exp Allergy* 2005;35:560-4.
128. Lombardi C, Gargioni S, Melchiorre A, Tiri A, Falagiani P, Canonica GW, Passalacqua G. Safety of sublingual immunotherapy with monomeric allergoid in adults: multicenter post-marketing surveillance study. *Allergy* 2001;56(10):989-92.

129. Andrè C, Perrin-Fayolle M, Grosclaude M et al. A double blind placebo controlled evaluation of SLIT with a standardized ragweed extract in patients with seasonal rhinitis. *Int Arch Allergy Immunol* 2003;131:111-18.
130. Pajno GB, Vita D, Parmiani S, Caminiti L, La Grutta S, Barberio G. Impact of sublingual immunotherapy on seasonal asthma and skin reactivity in children allergic to Parietaria pollen treated with inhaled fluticasone propionate. *Clin Exp Allergy* 2003;33:1641-7.
131. Marogna M, Spadolini I, Massolo A, Canonica GW, Passalacqua G. Randomized controlled open study of sublingual immunotherapy for respiratory allergy in real-life: clinical efficacy and more. *Allergy* 2004;59:1205-10.
132. Novembre E, Galli E, Landi F, Caffarelli C, Pifferi M, De Marco E, Burastero SE, Calori G, Benetti L, Bonazza P, Puccinelli P, Parmiani S, Bernardini R, Vierucci A. Coseasonal sublingual immunotherapy reduces the development of asthma in children with allergic rhinoconjunctivitis. *J Allergy Clin Immunol* 2004;114:851-7.
133. Bufe A, Ziegler-Kirbach E, Stoeckmann E, Heidemann P, Gehlhar K, Holland-Letz T, Braun W. Efficacy of sublingual swallow immunotherapy in children with severe grass pollen allergic symptoms: a double-blind placebo-controlled study. *Allergy* 2004;59:498-504.
134. Smith H, White P, Annala I, Poole J, Andre C, Frew A. Randomized controlled trial of high-dose sublingual immunotherapy to treat seasonal allergic rhinitis. *J.A.C.I.* 2004;114:831-7.
135. Van Metre TE, Adkinson NF. Immunotherapy for aeroallergen disease. In: Middleton E, Reed C, Ellis EF, Adkinson NF, Yunginger JW, Busse WW (eds): *Allergy. Principle and practice.* Mosby-Year Book, St. Louis, 1993:1489-1510
136. Nelson HS. Advances in upper airway diseases and allergen immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 2005;115:676-74.
137. Bowen T, Greenbaum J, Charbonneau Y, Hebert J, Filderman R, Sussman G, Del Carpio J, Gold M, Keith P, Moote W, Cecchetto S, Cecchetto O, Sharp D, Broutin O, Andre C. Canadian trial of sublingual swallow immunotherapy for ragweed rhinoconjunctivitis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2004;93:425-30
138. Khinchi MS, Poulsen LK, Carat F, Andre C, Hansen AB, Malling HJ. Clinical efficacy of sublingual and subcutaneous birch pollen allergen-specific immunotherapy: a randomized, placebo-controlled, double-blind, double-dummy study. *Allergy* 2004:45-53.
139. Marcucci F, Sensi L, Di Cara G, Incorvaia C, Frati F. Dose dependence of immunological response to sublingual immunotherapy. *Allergy* 2005;60:952-6.
140. Di Rienzo V, Marcucci F, Puccinelli P, Parmiani S, Frati F, Sensi L, Canonica GW, Passalacqua G. 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.
141. Lower T, Henry J, Mandik L, Janosky J, Friday GA Jr. Compliance with allergen immunotherapy. *Ann Allergy* 1993;70:480-2.
142. Cohn JR, Pizzi A. Determinants of patient compliance with allergen immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 1993;91:734-7.
143. Donahue JG, Greineder DK, Connor-Lacke L, Canning CF, Platt R. Utilization and cost of immunotherapy for allergic asthma and rhinitis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1999;82:339-47.
144. Tinkelman D, Smith F, Cole WQ 3rd, Silk HJ. Compliance with an allergen immunotherapy regime. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1995;74:241-6.
145. Lombardi C, Gani F, Landi M, Falagiani P, Bruno M, Canonica GW, Passalacqua G. Quantitative assessment of the adherence to sublingual immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 2004;113:1219-20.
146. 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.A.C.I.* 2005;116:1380-1.
147. Piazza I, Bizzaro N. Humoral response to subcutaneous, oral, and nasal immunotherapy for allergic rhinitis due to *Dermatophagoides pteronyssinus*. *Ann Allergy* 1993;71:461-9.

148. Bernardis P, Agnoletto M, Puccinelli P, Parmiani S, Pozzan M. Injective versus sublingual immunotherapy in *Alternaria tenuis* allergic patients. *J Investig Allerg Clin Immunol* 1996;6:55-62.
149. Quirino T, Iemoli E, Siciliani E, Parmiani S, Milazzo F. Sublingual versus injective immunotherapy in grass pollen allergic patients: a double blind (double dummy) study. *Clin Exp Allergy* 1996;26:1253-61.
150. Mungan D, Misirligil Z, Gurbuz L. Comparison of the efficacy of subcutaneous and sublingual immunotherapy in mite-sensitive patients with rhinitis and asthma--a placebo controlled study. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 1999 May;82(5):485-90.
151. Passalacqua G, Canonica GW. Sublingual or injection immunotherapy: the final answer? *Allergy* 2004;59:37-38.
152. Niederberger V, Valenta R. Recombinant allergens for immunotherapy. Where do we stand? *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2004;4(6):549-54. Review.
153. Francis JN, Larche M. Peptide-based vaccination: where do we stand? *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2005;5(6):537-43. Review.
154. Hartl A, Hochreiter R, Stepanoska T, Ferreira F, Thalhamer J. Characterization of the protective and therapeutic efficiency of a DNA vaccine encoding the major birch pollen allergen Bet v 1a. *Allergy* 2004;59(1):65-73.