

PNEUMOLOGIA PEDIATRICA

XX CONGRESSO SIMRI

Come l'ambiente sta modificando la professione del
pediatra (e dello pneumologo)

I test non convenzionali

Il bambino con patologia respiratoria diventa grande

L'immunoterapia specifica: tra SLIT e SCIT

Lo stato di salute del nostro SSN

Sospettare un'allergia alimentare nel bambino con
wheezing ricorrente

Update sull'aspergillosi polmonare invasiva in età
pediatrica

Premi SIMRI 2016 ed Abstract dal Congresso SIMRI



INDICE

Editoriale

View point

Luigi Terracciano

Lo stato di salute del nostro SSN

Walter Gualtieri Ricciardi

Come l'ambiente sta modificando la professione del pediatra (e dello pneumologo)

How environment is changing paediatrician's (and pulmonologist's) profession

Giovanni Viegi, MD, FERS

Update sull'aspergillosi polmonare invasiva in età pediatrica

Update on Pediatric Pulmonary Invasive Aspergillosis

Lorenza Romani, Livia Gargiullo, Patrizia D'Argenio

I test non convenzionali

Unconventional tests

Alberto Martelli, Lorenza Serradori, Giovanni Traina, Francesca Atzeri

Sospettare un'allergia alimentare nel bambino con wheezing ricorrente

Suspecting food allergy in children with recurrent wheezing

Iride Dello Iacono, Marcello Bergamini, Maria Carmen Verga, Antonella Casani, Angela La Marca, Giovanni Simeone, Journal Club on Line SIMRI

L'immunoterapia specifica: tra SLIT e SCIT

Specific immunotherapy: between SLIT and SCIT

Fernanda Chiera, Giuseppe Crisafulli, Lucia Caminiti, Francesco Paravati, Giovanni B. Pajno

Il bambino con patologia respiratoria diventa grande

The child with respiratory disease becomes an adult

Claudio Micheletto

Premi SIMRI 2016 ed Abstract dal Congresso SIMRI

Pneumologia Pediatria

Volume 16, n. 64 - dicembre 2016

Direttore Responsabile

Francesca Santamaria (Napoli)

Direzione Scientifica

Stefania La Grutta (Palermo)

Luigi Terracciano (Milano)

Segreteria Scientifica

Silvia Montella (Napoli)

Comitato Editoriale

Angelo Barbato (Padova)

Filippo Bernardi (Bologna)

Alfredo Boccaccino (Misurina)

Attilio L. Boner (Verona)

Mario Canciani (Udine)

Carlo Capristo (Napoli)

Fabio Cardinale (Bari)

Salvatore Cazzato (Bologna)

Renato Cutrera (Roma)

Fernando M. de Benedictis (Ancona)

Fulvio Esposito (Napoli)

Mario La Rosa (Catania)

Massimo Landi (Torino)

Gianluigi Marseglia (Pavia)

Fabio Midulla (Roma)

Luigi Nespoli (Varese)

Giorgio L. Piacentini (Verona)

Giovanni A. Rossi (Genova)

Giancarlo Tancredi (Roma)

Marcello Verini (Chieti)

Editore

Giannini Editore

Via Cisterna dell'Olio 6b

80134 Napoli

e-mail: editore@gianninispa.it

www.gianninieditore.it

Coordinamento Editoriale

Center Comunicazioni e Congressi

Srl

e-mail: info@centercongressi.com

Napoli

Realizzazione Editoriale e

Stampa

Officine Grafiche F. Giannini & Figli

SpA

Napoli

© Copyright 2015 by SIMRI

Finito di stampare nel mese di gennaio 2016

L'immunoterapia specifica: tra SLIT e SCIT

Specific immunotherapy: between SLIT and SCIT

Fernanda Chiera¹, Giuseppe Crisafulli², Lucia Caminiti², Francesco Paravati¹, Giovanni B. Pajno²
¹ UOC di Pediatria, Ospedale San Giovanni di Dio, Crotone; ² UOS di Allergologia Pediatrica, Policlinico Universitario G. Martino, Messina

Corrispondenza: Giovanni B. Pajno **email:** gpajno@unime.it

Riassunto: L'immunoterapia specifica (ITS) per via sia sottocutanea (SCIT) sia sublinguale (SLIT) rappresenta l'unica terapia in grado di modificare la storia naturale delle allergopatie respiratorie. Rino-congiuntivite allergica, asma allergico (in presenza di una specifica sensibilizzazione IgE-mediata verso allergeni inalanti clinicamente rilevanti) e allergia al veleno degli imenotteri costituiscono oggi le indicazioni terapeutiche dell'ITS.

L'efficacia del trattamento è legata a diversi fattori (qualità dell'estratto allergenico, protocollo di somministrazione, severità della patologia, compliance da parte del paziente) e ovviamente alla risposta soggettiva e non prevedibile del singolo paziente.

È stata condotta una revisione della letteratura scientifica recente in relazione all'impiego dell'ITS (sia SLIT, sia SCIT) in età pediatrica per il trattamento delle allergie respiratorie. Sono stati analizzati il profilo di sicurezza e di efficacia clinica e gli effetti immunologici della SCIT e della SLIT. In età pediatrica, l'ITS (sia SLIT, sia SCIT) è efficace e ben tollerata. Molti studi condotti negli ultimi 20 anni ne hanno evidenziato gli effetti a lungo termine anche dopo la sospensione del trattamento. Inoltre, l'ITS potrebbe essere in grado di modificare la storia naturale delle allergopatie respiratorie, prevenendo l'insorgenza dell'asma allergico e di nuove sensibilizzazioni allergiche. Tuttavia, ulteriori studi sono necessari per la prevenzione secondaria e primaria delle malattie respiratorie allergiche.

Parole chiave: immunoterapia specifica, immunoterapia sublinguale, immunoterapia sottocutanea, asma allergico, rino-congiuntivite allergica, età pediatrica.

Summary: Specific allergen immunotherapy (AIT), both subcutaneous (SCIT) and sublingual (SLIT), is the only treatment that can modify the natural history of respiratory allergies. Current therapeutic indications are hymenoptera venom allergy, allergic rhino-conjunctivitis and allergic asthma in the presence of specific IgE-mediated sensitization to clinically relevant inhalant allergens. There are some relevant factors that contribute significantly to the efficacy of AIT, such as the allergen extract used for treatment, dose and protocol of administration, severity and control of the disease for which AIT is prescribed, patient's compliance, and the subjective, non-predictable response of each patient.

A review of the scientific literature on the use of AIT (both SLIT and SCIT) in children for the treatment of respiratory allergies was carried out. Safety, efficacy, and immunologic effects of SLIT and SCIT were reviewed.

In children, AIT (both SCIT and SLIT) is effective and well tolerated. Many studies over the past 20 years have highlighted its long-term effects even after discontinuation of the treatment. In addition, AIT can modify the natural history of respiratory allergies, preventing the onset of asthma and new allergic sensitizations. However, more studies are needed for secondary and primary prevention of allergic respiratory diseases.

Key words: Allergen-specific immunotherapy, sublingual immunotherapy, subcutaneous immunotherapy, allergic asthma, allergic rhinoconjunctivitis, children.

INTRODUZIONE

Negli ultimi decenni, si è registrato un incremento rilevante della prevalenza delle malattie allergiche in Italia e nel mondo, con notevole impatto sulla qualità di vita dei pazienti e sulla spesa sanitaria. L'immunoterapia specifica (ITS) è l'unico trattamento attivo per la cura delle malattie respiratorie allergiche IgE-mediate quali asma e rinite.

Essa consiste nella somministrazione di dosi crescenti dell'allergene al fine di indurre nel sog-

getto trattato una tolleranza immunologica nei confronti di quello stesso allergene. La farmacoterapia per la gestione dell'asma e delle allergie respiratorie è relativamente sicura ed efficace nel controllare i sintomi, ma non è in grado di modificare la storia naturale delle malattie allergiche. A differenza della terapia farmacologica, l'ITS esplica la sua azione anche dopo la sospensione del trattamento; inoltre potrebbe prevenire la comparsa di nuove sensibilizzazioni, la progressione delle malattie allergiche e la loro cronicizzazione (1-3). L'ITS, se prescritta e praticata correttamente, in associazione alla terapia farmacologica ed alla profilassi ambientale, è efficace per il trattamento dell'allergia al veleno di imenotteri, dell'asma e della rinite allergica, che ne costituiscono le attuali indicazioni terapeutiche. Esistono tuttavia altri impieghi sperimentali (allergia alimentare ed al lattice e dermatite atopica) in via di ulteriore definizione. In età pediatrica, l'ITS costituisce un'opzione terapeutica nelle fasi di esordio delle malattie respiratorie allergiche e le attuali indicazioni alla sua prescrizione comprendono la rinocongiuntivite intermittente o persistente di tipo moderato-grave e l'asma intermittente e lieve-moderata, in presenza di una comprovata allergia IgE-mediata clinicamente rilevante causata da allergeni inalanti (1). La decisione di iniziare il trattamento deve scaturire dalla valutazione di differenti fattori: la disponibilità di un estratto standardizzato di cui sia stata dimostrata l'efficacia, l'assenza di controindicazioni, la gravità della malattia allergica, l'accettazione e l'aderenza alla terapia, la risposta alle misure di prevenzione ambientale. In Italia, l'ITS viene eseguita principalmente per acari della polvere, graminacee, composite, cipresso, olivo, ambrosia, parietaria, betulla ed epitelio di gatto. Gli estratti allergenici sono disponibili sottoforma di prodotti sublinguali (gocce e compresse) ed iniettivi sottocutanei, contenenti allergeni nativi o allergoidi. L'ITS può essere somministrata sottocute (SCIT) e, da qualche decennio, anche per via sublinguale (SLIT). Quest'ultima costituisce la via di somministrazione preferita in alcuni paesi europei come l'Italia e la Francia e dal 2014 è stata introdotta anche negli USA. La ricerca delle fonti bibliografiche è stata condotta su banche dati primarie (Medline-PubMed) e su revisioni sistematiche (*Cochrane library*).

DISCUSSIONE

Le evidenze scientifiche supportano l'efficacia di entrambe le vie di somministrazione (sia SCIT, sia SLIT) per il trattamento dell'asma e della rinite allergica in età pediatrica (4). Tuttavia, la SLIT costituisce una via di somministrazione più maneggevole e gradita, soprattutto in età pediatrica, e possiede un profilo di sicurezza migliore rispetto alla SCIT, che è gravata da eventi avversi (EA), raramente anche gravi, con una frequenza di circa lo 0.2% delle iniezioni e del 2-5% dei soggetti trattati (5). Il regime terapeutico dell'ITS per i pollini può essere continuo o pre-costagionale e la durata complessiva del trattamento è di 3-5 anni (1). Studi prospettici sull'impiego della SCIT per graminacee in pazienti con rinite allergica e per acari della polvere domestica in soggetti asmatici hanno dimostrato che un trattamento di 3 anni produce una remissione prolungata dei sintomi dopo la sospensione (6). Una task force della *European Academy of Allergy and Clinical Immunology* (EAACI) ha raccomandato l'impiego di uno score ricavato dalla registrazione dei sintomi e della necessità di ricorrere a farmaci antiallergici per valutare l'efficacia clinica dell'ITS (tabella 1) (7).

Tab. 1. La Task Force EAACI raccomanda l'impiego di una terminologia omogenea per i sintomi nasali e oculari (*daily symptom score*), un approccio farmacologico graduale (*daily medication score*) e un sistema di punteggio combinato che racchiuda sia i sintomi sia l'intervento farmacologico (*combined symptom and medication score*).

1. Score sintomi	
Sintomi nasali (punteggio 0-3)	0 = no sintomi 1 = sintomi lievi 2 = sintomi moderati 3 = sintomi gravi
Prurito nasale	(0-3)
Starnuti	(0-3)
Rinorrea	(0-3)
Occlusione nasale	(0-3)
Sintomi oculari (punteggio 0-3)	Prurito/iperemia oculare (0-3) Lacrimazione (0-3)
Score quotidiano totale <i>Daily symptom score (dSS)</i>	(0-3) punteggio max è 3. (Es. 18 punti: 6 sintomi = 3)
2. Score farmaci	
	Antistaminici anti-H1 di nuova generazione (H1A) via topica/orale 1
	Steroidi intranasali (INS) ± H1A 2
	Steroidi orali ± INS ± H1A 3
Score quotidiano totale dei farmaci <i>Total daily medication score (dMS)</i>	0-3
3. Score combinato sintomi + farmaci <i>Combined symptom and medication score (CSMS)</i>	dSS (0-3) + dMS (0-3) = 0-6

Secondo un recente position paper dell'EAACI, le controindicazioni assolute per l'inizio dell'ITS sono rappresentate dalla presenza di tumori maligni, AIDS, età < 2 anni, asma non controllato e gravidanza. Costituiscono, invece, controindicazioni relative l'asma parzialmente controllato, l'uso di beta-bloccanti e di ACE inibitori, l'uso di farmaci immunosoppressivi, le malattie cardiovascolari, le immunodeficienze ed i disturbi psichiatrici o mentali (8).

LA SCIT PER IL TRATTAMENTO DELLE MALATTIE ALLERGICHE RESPIRATORIE

Il meccanismo d'azione della SCIT si estrinseca attraverso una riduzione della produzione delle IgE allergene-specifiche (sIgE) e l'aumentata sintesi di IgG specifiche (con attività "bloccante") (9). Altri studi hanno dimostrato che il meccanismo predominante consiste nel cambiamento del fenotipo delle cellule Th allergene-specifiche (10). Gli effetti dell'ITS su queste cellule comprendono:

- deviazione immunologica (stimolazione dei linfociti Th0/Th1, con incremento della produzione di IFN- γ e IL-2);
- anergia specifica dei linfociti T (riduzione della conta dei linfociti Th2/Th0);
- induzione di linfociti T regolatori che producono IL-10 e TGF- β (11).

La SCIT, inoltre, previene l'infiammazione allergene-specifica attraverso la riduzione del reclutamento e dell'attivazione di cellule infiammatorie e del rilascio di mediatori flogistici (ista-

mina, prostaglandina D2 e proteina cationica degli eosinofili) (9). Tutti questi effetti contribuiscono a indurre uno stato di tolleranza e cambiamenti immunologici di lunga durata, anche dopo la sospensione del trattamento.

Lo schema di trattamento convenzionale per la SCIT con estratti allergenici nativi consiste di una fase di *build up*, o induzione, con iniezioni settimanali per un intervallo di 8-16 settimane, seguita da una fase di mantenimento con somministrazioni ad intervalli di 4-8 settimane per un periodo di 3-5 anni. La fase di *build up* può esser più breve se l'estratto impiegato è modificato con adiuvanti o costituito da allergoidi.

La SCIT deve esser eseguita in ambiente sanitario e da personale istruito nel gestire eventuali reazioni avverse o anafilassi.

Prima della somministrazione è opportuno verificare che il paziente sia in condizioni di benessere clinico. Durante ciascuna visita dovranno esser annotati su un diario clinico la data, la posologia e il volume di vaccino somministrato.

Il soggetto dovrà rimanere in osservazione per almeno 30 minuti, durante i quali sarà registrata la comparsa di eventuali EA.

Numerosi studi controllati hanno evidenziato l'efficacia della SCIT per il trattamento dell'asma e della rinite allergica in età pediatrica.

In una revisione sistematica sull'efficacia della SCIT nei soggetti con asma sono stati inclusi 88 studi (3.792 partecipanti); tra questi, 14 trial clinici randomizzati (RCT) sono stati condotti in età pediatrica, mentre 24 includevano adulti e bambini (12). Sebbene i risultati riguardanti l'età pediatrica non siano stati presentati separatamente, la revisione ha riportato una riduzione significativa dei sintomi nei soggetti trattati con SCIT per acari della polvere ed aero-allergeni, con risultati migliori nei pazienti sottoposti alla SCIT per pollini rispetto all'acaro della polvere.

Non è stato osservato, invece, alcun miglioramento nei soggetti sottoposti a SCIT per epitelio di animali o allergeni multipli.

Nonostante l'eterogeneità degli studi analizzati, la riduzione complessiva dei sintomi (per tutti gli allergeni) era significativa [*standardised mean difference* (SMD), -0.59; 95% CI, -0.83 – -0.35 $p < 0.00001$]. È stata altresì osservata una riduzione dell'uso di farmaci antiasmatici e dell'iperreattività bronchiale.

In precedenza, un'altra revisione sistematica (51 studi per un totale di 2.871 partecipanti) era stata condotta al fine di valutare l'efficacia e la sicurezza della SCIT *versus* placebo per il trattamento della rinite allergica stagionale (13). I risultati hanno evidenziato una riduzione complessiva dei sintomi (SMD, -0.73; 95% CI -0.97 – -0.50; $p < 0.00001$) e dell'uso di farmaci (SMD, -0.57; 95% CI, -0.82 – -0.33; $p < 0.00001$) nel gruppo attivo.

L'adrenalina è stata somministrata per il trattamento di EA nello 0.13% dei soggetti riceventi la SCIT (19 su 14.085 iniezioni) e nello 0.01% dei soggetti del gruppo placebo (1 su 8.278 iniezioni). La metanalisi ha escluso gli studi in età pediatrica, ma 9 trial includevano anche soggetti di età inferiore ai 18 anni.

Una revisione degli studi sulla SCIT in età pediatrica pubblicati tra il 2006 e il 2011 ha analizzato 31 trial riguardanti soggetti di età compresa tra i 3 e i 18 anni, sottoposti a SCIT per acari della polvere, graminacee, betulla o alternaria (14).

Quattro studi hanno mostrato l'esistenza di evidenze di alta qualità sull'efficacia della SCIT per graminacee nel ridurre lo score combinato sintomi/farmaci, diminuire la reattività cutanea agli *skin prick test* ed incrementare la soglia nel test di provocazione specifico nasale e bronchiale.

È stata altresì descritta una persistenza nel tempo degli effetti descritti (fino a 7 anni dalla sospensione della SCIT). I 22 studi relativi alla SCIT per acaro della polvere, invece, hanno evidenziato un miglioramento dello score sintomatologico e una riduzione dell'uso di farmaci, degli accessi in pronto soccorso e della reattività cutanea agli *skin prick test*.

LA SLIT PER IL TRATTAMENTO DELLE MALATTIE ALLERGICHE RESPIRATORIE

Il meccanismo d'azione della SLIT sembra essere in parte sovrapponibile a quello della SCIT, ma con il particolare coinvolgimento delle cellule dendritiche mucosali (11).

La mucosa orale è infatti un sito naturale della tolleranza immunologica (cellule di Langerhans, recettore FcR1, IL-10 e indoleamina 2,3-deossigenasi) (15).

La SLIT si somministra preferibilmente a digiuno, mettendo sotto la lingua la dose di vaccino (in gocce o compresse) per 2 minuti prima di deglutirla ed evitando la successiva assunzione di alimenti per circa 20 minuti. La SLIT si caratterizza per una fase di induzione più breve, talora non necessaria, rispetto alla SCIT, con una frequenza delle somministrazioni variabile da quotidiana a tri-settimanale; può esser condotta a domicilio e non richiede la supervisione medica durante la fase del mantenimento. Pertanto, è fondamentale una buona *compliance* da parte del bambino e della famiglia. Tra le evidenze scientifiche a supporto dell'efficacia e del profilo di sicurezza della SLIT per il trattamento della rinite allergica vi è un'ampia meta-analisi che ha incluso 60 RCT e ha evidenziato una significativa riduzione nello score dei sintomi e nell'impiego di farmaci nei soggetti trattati con SLIT rispetto al placebo (16).

È stata osservata, inoltre, una riduzione significativa dei sintomi sia nei soggetti con sensibilizzazione verso allergeni stagionali, sia nei pazienti con sensibilizzazione verso allergeni perenni, sebbene in quest'ultimo gruppo vi fosse un'ampia eterogeneità.

Lo studio ha incluso anche l'analisi secondaria di 15 RCT condotti in età pediatrica (1.392 partecipanti) e ha mostrato una significativa riduzione dello score dei sintomi (SMD, -0.52; 95% CI, -0.94 – -0.10; $p = 0.02$), sebbene con una notevole eterogeneità ($I^2 = 92\%$), e una riduzione non statisticamente significativa nell'impiego di farmaci per il controllo dei sintomi.

In relazione al profilo di sicurezza, 54/60 RCT hanno riportato EA, la maggior parte dei quali erano locali e classificati come lievi. Gli EA più comunemente descritti sono stati: prurito al cavo orale, irritazione alla gola, sintomi orali non specificati ed edema della lingua/bocca.

Gli EA di tipo sistemico sono stati osservati in 18/54 RCT ed i più comuni erano rinite, congiuntivite, tosse e cefalea. Sono stati documentati 93 episodi di asma/*wheezing* in 15 RCT ed in nessun caso è stato necessario ricorrere all'adrenalina.

Infine, non è stato riportato alcun episodio di anafilassi. Nella pratica clinica e nei report di sorveglianza post-marketing sono stati descritti casi sporadici ed isolati di anafilassi associati alla SLIT (17). In una recente meta-analisi sono stati analizzati 52 RCT, con 5.077 partecipanti, allo scopo di valutare l'efficacia e il profilo di sicurezza della SLIT rispetto al placebo o alla farmacoterapia tradizionale in adulti e bambini con asma (18).

Gli RCT sono stati selezionati indipendentemente dalla cecità o dalla durata ed includevano sia adulti sia bambini con asma di qualsiasi tipo di gravità e di sensibilizzazione allergenica.

La maggior parte dei partecipanti presentava asma lieve o intermittente, spesso in comorbidità con la rinite allergica. Diciotto studi includevano solo adulti, 25 solo bambini, in 9 non era specificato ed i rimanenti reclutavano tutte le età. I risultati hanno evidenziato che rispetto al placebo la SLIT è associata ad un maggior rischio di EA, ma prevalentemente di lieve entità e transitori. In generale la SLIT produceva dei benefici rispetto al placebo, ma l'uso di differenti punteggi per i sintomi e per i farmaci e la mancanza di dati per altri *outcome* importanti, come le riacutizzazioni asmatiche e la qualità della vita, non hanno consentito di raggiungere conclusioni utili nella pratica clinica.

SLIT VS SCIT

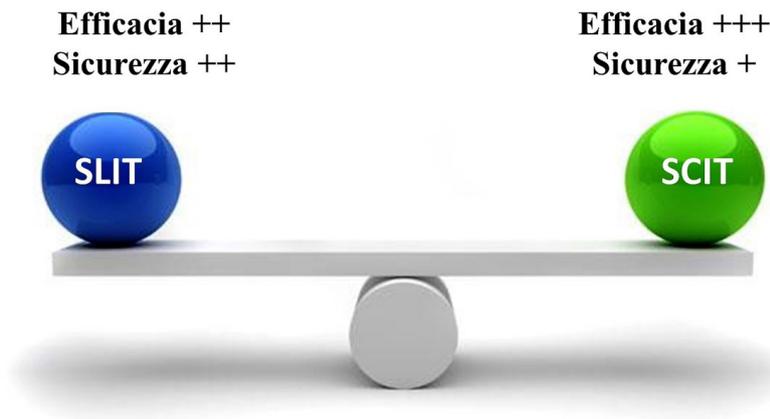
Il dibattito sul confronto tra SCIT e SLIT in termini di efficacia clinica è ancora aperto, poiché le evidenze scientifiche ed i confronti indiretti tra SLIT e SCIT sono piuttosto controversi.

Alcuni lavori, infatti, hanno mostrato una maggiore efficacia clinica della SCIT rispetto alla SLIT per il trattamento della rinite allergica stagionale (19), mentre una recente meta-analisi ha evidenziato l'assenza di differenze in termini di efficacia tra SLIT (compresse) e SCIT nel trattamento della rino-congiuntivite allergica da polline di graminacee (20).

In relazione all'asma allergico, vi sono evidenze a sostegno della maggiore efficacia della SCIT rispetto alla SLIT in termini di score sintomatologico e ricorso alla terapia farmacologica (4). Keles et al. hanno evidenziato come la SCIT, la SLIT e la terapia combinata SCIT/SLIT conducano ad una significativa riduzione dei sintomi asmatici, con un sottile vantaggio della SCIT sulla SLIT (21). Tuttavia, secondo diversi autori sono necessari ulteriori studi comparativi "testa a testa" (*head-to-head*) tra le due vie di somministrazione (22, 23).

Al contrario, gli studi comparativi indiretti e di sorveglianza post-marketing dimostrano che la SLIT possiede una tollerabilità e un profilo di sicurezza migliore rispetto alla SCIT (figura 1) (22).

Fig. 1. SLIT versus SCIT: un equilibrio tra efficacia e sicurezza.



CONCLUSIONI

L'ITS costituisce un valido approccio per il trattamento della rinite e dell'asma allergico in età pediatrica, con un'efficacia simile e talora superiore rispetto alla farmacoterapia tradizionale e con la possibilità, che necessita di ulteriori e più convincenti evidenze, di poter prevenire la progressione delle malattie allergiche e lo sviluppo di comorbidità e nuove sensibilizzazioni. Sia la SLIT, sia la SCIT sono in grado di indurre effetti a lungo termine e persistenti anche dopo l'interruzione del trattamento. La precisa identificazione dell'allergene responsabile dei sintomi è un prerequisito fondamentale per un'accurata prescrizione dell'ITS. La diagnostica molecolare allergologica (*component resolved diagnosis*), qualora disponibile, consente una più accurata selezione del paziente candidato all'ITS e, in caso di poli-sensibilizzazioni, una più puntuale scelta del vaccino (15).

L'ITS è una terapia di lunga durata e, pertanto, diventa fondamentale l'aderenza al trattamento al fine di ottenere un buon risultato in termini di efficacia clinica. La prescrizione non può pertanto prescindere dalla sussistenza di reali motivazioni nel paziente e nei suoi familiari.

BIBLIOGRAFIA

- (1) Pajno G, Bernardini R, Terracciano L, et al. *L'immunoterapia in età pediatrica*. Riv Immunol Allergol Ped 2014; 4:1-19.
- (2) 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/PRACTALL consensus report*. J Allergy Clin Immunol 2013; 131: 1288-1296.
- (3) Schmitt J, Schwarz K, Stadler E, et al. *Allergy immunotherapy for allergic rhinitis effectively prevents asthma: Results from a large retrospective cohort study*. J Allergy Clin Immunol 2015; 136: 1511-1516.

- (4) Kim JM, Lin SY, Suarez-Cuervo C, et al. *Allergen-specific immunotherapy for pediatric asthma and rhinoconjunctivitis: a systematic review*. *Pediatrics* 2013; 131: 1155-1167.
- (5) Incorvaia C, Masieri S, Berto P, et al. *Specific immunotherapy by the sublingual route for respiratory allergy*. *Allergy Asthma Clin Immunol* 2010; 6: 29.
- (6) Jutel M, Agache I, Bonini S, et al. *International consensus on allergy immunotherapy*. *J Allergy Clin Immunol* 2015; 136: 556-568.
- (7) Pfaar O, Demoly P, Gerth van Wijk R, et al. *European Academy of Allergy and Clinical Immunology. Recommendations for the standardization of clinical outcomes used in allergen immunotherapy trials for allergic rhinoconjunctivitis: an EAACI Position Paper*. *Allergy* 2014; 69: 854-867.
- (8) Pitsios C, Demoly P, Bilò MB, et al. *Clinical contraindications to allergen immunotherapy: an EAACI position paper*. *Allergy* 2015; 70: 897-909.
- (9) James LK, Durham SR. *Update on mechanisms of allergen injection immunotherapy*. *Clin Exp Allergy* 2008; 38: 1074-1088.
- (10) Akdis CA, Akdis M. *Mechanisms and treatment of allergic disease in the big picture of regulatory T cells*. *J Allergy Clin Immunol* 2009; 123: 735-746.
- (11) Calderon MA, Casale TB, Togias A, et al. *Allergen-specific immunotherapy for respiratory allergies: From meta-analysis to registration and beyond*. *J Allergy Clin Immunol* 2011; 127: 30-38.
- (12) Abramson MJ, Puy RM, Weiner JM. *Injection allergen immunotherapy for asthma*. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; 8: CD001186.
- (13) Calderon MA, Alves B, Jacobson M, et al. *Allergen injection immunotherapy for seasonal allergic rhinitis*. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; 1: CD001936.
- (14) 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: 407-416.
- (15) Canonica GW, Cox L, Pawankar R, et al. *Sublingual immunotherapy: World Allergy Organization position paper 2013 update*. *World Allergy Organ J* 2014; 7: 6.
- (16) Radulovic S, Calderon MA, Wilson D, et al. *Sublingual immunotherapy for allergic rhinitis*. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; 12: CD002893.
- (17) Calderón MA, Simons FE, Malling HJ, et al. *Sublingual allergen immunotherapy: mode of action and its relationship with the safety profile*. *Allergy* 2012; 67: 302-311.
- (18) Normansell R, Kew KM, Bridgman AL. *Sublingual immunotherapy for asthma*. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; 8: CD011293.
- (19) Dretzke J, Meadows A, Novielli N, et al. *Subcutaneous and sublingual immunotherapy for seasonal allergic rhinitis: a systematic review and indirect comparison*. *J Allergy Clin Immunol* 2013; 131: 1361-1366.
- (20) Nelson H, Cartier S, Allen-Ramey F, et al. *Network meta-analysis shows commercialized subcutaneous and sublingual grass products have comparable efficacy*. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2015; 3: 256-266.
- (21) Keles S, Karakoc-Aydiner E, Ozen A, et al. *A novel approach in allergen-specific immunotherapy: combination of sublingual and subcutaneous routes*. *J Allergy Clin Immunol* 2011; 128: 808-815.
- (22) Durham SR, Penagos M. *Sublingual or subcutaneous immunotherapy for allergic rhinitis?* *Allergy Clin Immunol* 2016; 137: 339-349.
- (23) Nelson HS. *Subcutaneous immunotherapy versus sublingual immunotherapy: which is more effective?* *J Allergy Clin Immunol Pract* 2014; 2: 144-149.