

STUDI

NUMERO 29 - OTTOBRE 2014

MALATTIA ALLERGICA E IMMUNOTERAPIA
SPECIFICA CON ALLERGENI (AIT)



ASSOBIOMEDICA
CENTRO STUDI

A cura di:

- Enrico Porri Assobiomedica

Centro studi intitolato a Ernesto Veronesi

Direttore: Paolo Gazzaniga

INDICE

| | |
|---|----|
| 1. PREMESSA | 2 |
| 2. LA MALATTIA ALLERGICA | 3 |
| 2.1 CHE COSA È | 3 |
| 2.2 LA RINITE ALLERGICA | 4 |
| 3. LE DIMENSIONI DEL PROBLEMA | 6 |
| 4. IMPATTO SOCIO-ECONOMICO | 7 |
| 5. IL TRATTAMENTO DELLA MALATTIA ALLERGICA | 8 |
| 6. COSA È L'IMMUNOTERAPIA CON ALLERGENI | 9 |
| 7. IL TRATTAMENTO CON AIT | 10 |
| 8. GLI ESTRATTI ALLERGENICI | 11 |
| 8.1 PECULIARITÀ RISPETTO AGLI ALTRI FARMACI | 11 |
| 8.2 NASCITA, RICERCA E INNOVAZIONE | 11 |
| 8.3 NUOVI SCENARI DELLA RICERCA | 12 |
| 9. AIT E BENEFICI ECONOMICI: FARMACOECONOMIA | 13 |
| 9.1 LA RIMBORSABILITÀ IN ITALIA | 13 |
| 10. CONCLUSIONI | 15 |
| APPENDICE - I MECCANISMI DI AZIONE DELLA AIT | 16 |
| BIBLIOGRAFIA | 19 |
| PUBBLICAZIONI DEL CENTRO STUDI ASSOBIOMEDICA | 24 |

1. PREMESSA

Le allergie sono un problema di grande rilievo sanitario e sociale, anche perché in crescita, soprattutto nei bambini; nel nostro Paese circa 15 milioni di persone soffrono di malattie allergiche.⁽¹⁾

Si tratta di patologie che possono avere manifestazioni assai diverse, che vanno da congiuntivite, rinite, asma, dermatite, eczema ecc. sino allo shock anafilattico da puntura di imenotteri, con conseguenze talvolta fatali.

Nella maggior parte dei casi, le malattie allergiche sono vere e proprie patologie croniche, stagionali oppure persistenti per tutto il corso dell'anno.

In particolare si stima che soffrano di rinite allergica tra il 5% e il 35% della popolazione generale;⁽²⁾ essa è considerata comunemente come una malattia di scarsa importanza, ma è invece ben noto che chi ne soffre può sviluppare nel corso della vita patologie concomitanti più gravi, tra le quali principalmente l'asma.

Il presente documento si propone di illustrare il problema costituito dalle malattie allergiche respiratorie dal punto di vista clinico e socio-economico, evidenziando come il corretto utilizzo della immunoterapia specifica con allergeni (AIT) possa ridurre l'impatto a livello individuale e collettivo.

2. LA MALATTIA ALLERGICA

2.1 CHE COSA È

L'allergia è una condizione per la quale alcuni individui reagiscono in modo anomalo al contatto con una o più sostanze (solitamente proteine o glicoproteine) che risultano invece del tutto innocue per la maggioranza delle persone.

La sostanza a cui un individuo risulta allergico viene denominata allergene.

I più comuni allergeni sono i pollini, gli acari della polvere, i peli e le forfore di animali, le muffe, alcuni alimenti e i veleni di insetti (ad es. imenotteri quali api e vespe).

L'aumento delle allergie nella nostra società sembra essere dovuto principalmente al mutamento delle condizioni igieniche e ambientali. Secondo la "teoria igienica", con la riduzione delle manifestazioni parassitarie e delle infezioni nelle persone che vivono con uno stile di vita occidentale, la risposta immunitaria dell'organismo si attiva in modo anomalo verso antigeni come pollini e acari anziché verso gli antigeni parassitari batterici o virali, ai quali non è più esposta o verso i quali è stata vaccinata preventivamente.⁽³⁾

Inoltre, il mutamento delle condizioni ambientali in ambito domestico (ad es. l'utilizzo del riscaldamento, di moquette e la presenza di animali domestici), ha favorito la comparsa e la persistenza degli acari, nonché lo sviluppo di sensibilizzazioni nei confronti degli allergeni di animali domestici.

Oltre a questi fattori, il fumo e l'inquinamento possono probabilmente favorire l'insorgenza di allergie, ovvero agire da co-fattori nel mantenimento dell'infiammazione allergica, specialmente nei bambini.

La malattia allergica è sistemica e tuttavia interessa principalmente le prime vie respiratorie (rinite allergica), gli occhi (congiuntivite), le vie bronchiali (asma) e la pelle (dermatite).

I pazienti sono quindi affetti da specifici sintomi oculari e nasali (ad es. rinorrea, starnuti, lacrimazione, difficoltà a respirare) e possono soffrire di disturbi più generici a carico dello stato di benessere, quali ad esempio difficoltà di concentrazione nell'attività lavorativa, scarsa attenzione nello studio, insonnia, cefalea, irritabilità e frustrazione.

Nei pazienti con asma allergico i sintomi sono più seri e comprendono difficoltà di respirazione che possono manifestarsi in fase acuta, come sensazione di soffocamento, tosse secca e costrizione toracica.

È molto frequente, inoltre, che un soggetto allergico a una o poche sostanze diventi sensibile, nel giro di qualche anno, a un numero crescente di allergeni. Sebbene non necessariamente tutte le sensibilizzazioni si associno ad una sintomatologia clinicamente evidenziabile, si stima che tra il 50% e l'80% dei pazienti europei ed americani siano polisensibilizzati.⁽²⁾

Pur manifestandosi a qualsiasi età, le malattie allergiche interessano prevalentemente l'infanzia e l'età adolescenziale.

Sebbene comunemente le persone ritengano che la situazione del bambino allergico tenda a risolversi o a migliorare con il raggiungimento dell'età adulta, la realtà, nella grande maggioranza dei casi, è molto diversa.

La rinite allergica, ad esempio, è considerata comunemente come una malattia di

scarsa importanza, al punto che spesso il paziente è portato a sottovalutarne i disturbi, non riferendoli neppure al medico di medicina generale. In realtà, sebbene la rinite allergica, indicata come “raffreddore da fieno” nei Paesi di cultura anglosassone, non sia di per sé una malattia grave o che pone a rischio la vita del paziente, è però ben noto che chi ne soffre può sviluppare nel corso della vita patologie concomitanti più gravi, tra le quali principalmente l’asma. Quest’ultima, se non adeguatamente controllata, può peggiorare, compromettere definitivamente la funzionalità respiratoria e condurre ad inabilità.

2.2 LA RINITE ALLERGICA

Tra le forme cliniche correlate all’insorgenza della malattia allergica, la più rilevante in termini epidemiologici e di incidenza è sicuramente la rinite allergica, che si associa spesso ad episodi di congiuntivite, definendo il quadro della rinocongiuntivite.

La rinite allergica è un disturbo respiratorio cronico⁽²⁾ che può compromettere gravemente la qualità della vita di chi ne è affetto.

Secondo le linee guida ARIA (Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma), (v. tabella 1), la rinite viene attualmente classificata come “intermittente” o “persistente” e, in base alla severità dei sintomi, come “lieve” o “moderata-grave”.⁽²⁾

Tabella 1 - Classificazione della rinite allergica in pazienti non trattati⁽²⁾

| | |
|-----------------------|---|
| Intermittente | <i>Sintomi presenti:</i> <ul style="list-style-type: none"> ● meno di 4 giorni alla settimana ● o per meno di 4 settimane |
| Persistente | <i>Sintomi presenti:</i> <ul style="list-style-type: none"> ● più di 4 giorni alla settimana ● e per più di 4 settimane |
| Lieve | <i>Se non è presente alcuno dei seguenti:</i> <ul style="list-style-type: none"> ● alterazioni del sonno ● limitazioni delle attività quotidiane ● riduzione delle prestazioni lavorative/scolastiche ● sintomi gravi |
| Moderata-grave | <i>Se è presente almeno uno dei sintomi sopra riportati</i> |

Studi epidemiologici hanno dimostrato in maniera inequivocabile che la rinite è un importante fattore predisponente all’asma, specialmente nei casi di grado moderata-grave. Secondo uno studio, fino al 70% dei casi di asma derivano da una rinite non trattata⁽⁴⁾ e sono stati individuati dei possibili biomarker predittivi di tale evoluzione.⁽⁵⁾

Peraltro, l’incidenza della rinite allergica moderata-grave a livello europeo è stata stimata nel 67,2% dei casi di rinite.⁽²⁾

Tabella 2 - Prevalenza rispetto la popolazione⁽⁶⁾

| | Popolazione generale | Pazienti riniti |
|--------|-----------------------------|--|
| Asma | 6% | Bambini 6-7 anni, circa 7% 13-14 anni, >15% |
| Rinite | 16,9% | 9% nei bambini in età scolare ⁽⁶⁾ |

Nonostante le evidenze epidemiologiche e cliniche, solo in epoca recente la rinite allergica e l'asma sono state riconosciute come manifestazioni di un'unica malattia ("*one airway, one disease*").

Per queste ragioni, l'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) nel 2001 ha avviato il Progetto ARIA allo scopo di stabilire delle linee guida a livello mondiale per quanto riguarda l'approccio diagnostico e terapeutico alle malattie su base allergica.⁽⁷⁾

La concomitante presenza di rinite e di asma, oltre a peggiorare la qualità di vita del paziente allergico,⁽⁸⁾ aumenta l'utilizzo di farmaci per alleviare i sintomi con un conseguente aumento considerevole, fino anche del 46%, dei costi del trattamento rispetto ai pazienti che presentano solo asma.⁽⁹⁾

Su questa base, molte organizzazioni internazionali, tra cui l'OMS, si stanno impegnando per prevenire l'insorgenza delle complicanze della rinite allergica.

3. LE DIMENSIONI DEL PROBLEMA

Nonostante negli ultimi anni siano stati introdotti sul mercato nuovi e più potenti farmaci antiallergici e nonostante le migliorate conoscenze in campo immuno-allergologico, il numero di casi di asma bronchiale, il livello di gravità della patologia e le polisensibilizzazioni (ossia la presenza di sensibilizzazione a più allergeni) appaiono in costante crescita.

È stato riportato che il 45% dei casi di allergia respiratoria non viene diagnosticato da un medico,⁽¹⁰⁾ a sottolineare quanto spazio vi sia per migliorare la consapevolezza di questo problema nel contesto di una corretta collaborazione tra medico e paziente.

Molti pazienti hanno una inesatta percezione della gravità dell'asma e della loro difficoltà respiratoria, che può portare alla sottovalutazione del loro problema clinico e a un ritardo nell'impostazione di un piano terapeutico, a danno del paziente stesso.

I dati epidemiologici ottenuti in vari Paesi indicano che la rinite allergica colpisce tra il 10% e il 30% della popolazione e che in alcuni casi oltre il 40% dei bambini fino a 6 anni di età ne soffrono.⁽¹¹⁾

Tali dati indicano inoltre un costante aumento del numero di casi gravi, le cui cause sono da ricercarsi sia nell'inquinamento ambientale che nello stile di vita occidentale il quale, attraverso l'elevato livello igienico e l'uso frequente di antibiotici, comporta una drastica riduzione degli episodi infettivi e conseguentemente una diminuita stimolazione di quel settore del sistema immunitario la cui attivazione fisiologicamente comporta una concomitante diminuzione dello sviluppo di allergie.⁽¹²⁾

Anche dall'analisi delle schede di dimissione ospedaliere (SDO) relative agli anni 2009-2010 (v. tabella 3), emerge un significativo numero di ricoveri dovuti a problematiche legate a bronchiti e asma (DRG n. 96, 97 e 98).

Tabella 3 - Numero di ricoveri in strutture ospedaliere pubbliche per patologie legate a bronchiti e asma

| Codice DRG | Descrizione | Ricoveri 2009 | Ricoveri 2010 |
|------------|--|---------------|---------------|
| 96 | Bronchite e asma, età >17 anni con complicanze | 8659 | 8100 |
| 97 | Bronchite e asma, età >17 anni senza complicanze | 18491 | 16274 |
| 98 | Bronchite e asma, età <18 anni | 42666 | 42654 |
| 96, 97, 98 | Bronchite e asma in tutte le età | 69816 | 67028 |

Fonte: Elaborazione Centro Studi Assobiomedica su dati SDO Ministero della Salute

4. IMPATTO SOCIO-ECONOMICO

Considerate le dimensioni del problema, la patologia allergica respiratoria assume una valenza socio-economica molto importante con un conseguente impatto negativo sulla qualità di vita dei pazienti allergici e con un rilevante impatto socio-economico in termini di costi diretti, indiretti e intangibili.⁽¹³⁾

In particolare si assiste ad una perdita di produttività dovuta non solo all'assenteismo del paziente (44%) e all'impegno di chi lo assiste (19%), ma anche di presentismo, ovvero l'improduttività sul posto di lavoro dovuta ai disagi connessi alla sintomatologia allergica non adeguatamente trattata.⁽³⁾

Anche nel caso dei bambini, si osservano disagi in termini di diminuzione della capacità di apprendimento e del rendimento scolastico, associati a difficoltà di relazione con i coetanei, irritabilità, disturbi del sonno e ansia da parte delle famiglie.⁽¹⁴⁾

In termini di costi diretti, si stima che un paziente in Italia affetto da rinite allergica moderata-grave costi ogni anno nell'ordine dei 1000 euro, per salire a 1400 euro⁽⁶⁾ nel caso di malattia affezione asmatica. Va poi considerato che sia nel caso della patologia allergica in generale che, in particolare, dell'asma allergico, i costi di ricovero ospedaliero vanno ad incidere in misura significativa sui costi di gestione della malattia.

Per quanto riguarda i principali Paesi europei (v. tabella 4), studi scientifici hanno messo in evidenza il significativo impatto economico delle affezioni da rinite allergica.

Tabella 4 - Impatto economico della rinite allergica

| Paese | Affezione | Anno considerato | Costi diretti annui | Costi totali annui |
|---------------------------|-----------------------------|------------------|---|-------------------------------------|
| Danimarca ⁽¹⁵⁾ | rinite allergica | 2002 | € 264/paz. | € 2736/paz. |
| Europa ⁽¹⁶⁾ | rinite allergica | 1997 | € 1.0 billion to € 1.5 billion | € 2.5 billion to € 3.5 billion |
| Finlandia ⁽⁵⁾ | rinite allergica | 2005 | € 118 million | |
| Francia ⁽¹⁷⁾ | rinite allergica | 1997 | 430 francs/paz. 3.4 billion francs (0.5b €) | 776 francs/paz. 6 billion francs |
| Germania ⁽⁵⁾ | rinite allergica | 2000 | € 220 million | |
| Germania ⁽¹⁸⁾ | rinite stagionale allergica | 2000 | € 772/adulto € 1024/bambino | € 1543/adulto € 1089/bambino |
| Sud Corea ⁽¹⁹⁾ | rinite allergica | 2007 | \$ 224 million | \$ 273 million |
| Turchia ⁽²⁰⁾ | rinite stagionale allergica | 2000 | \$ 79/paz. | |
| USA ⁽²¹⁾ | rinite allergica | 2005 | \$ 11.2 billion | |
| USA ⁽²²⁾ | rinite allergica | 2007 | \$ 1492/paz. | |

5. IL TRATTAMENTO DELLA MALATTIA ALLERGICA

La cura delle malattie allergiche si realizza attraverso approcci differenti e, ove possibile, complementari:

- **allontanamento dalla fonte allergenica:** questa forma di profilassi ambientale è ragionevolmente applicabile nel caso di allergie scatenate da alimenti, farmaci o sostanze chimiche, ma risulta più difficile per allergeni quali gli acari della polvere, le spore di muffa e gli epiteli di animali, solo parzialmente eliminabili mediante bonifica ambientale. Praticamente impossibile invece è applicare la profilassi ambientale per quanto riguarda i pollini;
- **terapia farmacologica:** sono attualmente in commercio vari farmaci (antistaminici e cortisonici per uso sistemico o locale, broncodilatatori, etc.) in grado di ridurre sintomi allergici, inibendo il rilascio dei mediatori dell'infiammazione. Tale terapia farmacologica agisce "a valle" della cascata allergica, ed è per questo una terapia sintomatica;
- **immunoterapia specifica con allergeni (AIT):** è l'unica terapia propriamente diretta alla cura dell'allergia, in quanto non si limita ad agire sui sintomi, ma agisce sui meccanismi che stanno alla base, figurandosi quindi come l'unica terapia causale.

Per un approfondimento sui meccanismi di azione, si rimanda alla trattazione in Appendice.

Nel prosieguo della trattazione ci concentreremo essenzialmente sull'analisi della terza tipologia di intervento terapeutico.

6. COSA È L'IMMUNOTERAPIA CON ALLERGENI

L'immunoterapia specifica con allergeni (AIT) consiste nella somministrazione di dosi gradualmente crescenti di allergene, fino ad una dose di mantenimento, che viene poi solitamente somministrata ad intervalli regolari nel tempo.

L'immunoterapia allergene-specifica è un trattamento immunologico curativo e preventivo dell'evoluzione della patologia, in grado di modificare la risposta dell'organismo verso l'allergene in causa.

Il trattamento con allergeni modifica la storia naturale della malattia, evitando ad esempio lo sviluppo di asma bronchiale e l'insorgere di nuove sensibilizzazioni.

I migliori risultati terapeutici si ottengono con un inizio precoce della terapia.

L'AIT deve essere presa in considerazione come l'unico trattamento causale efficace sin dall'inizio dello svilupparsi dei sintomi allergici, sia nasali che bronchiali: prima cioè che si instauri un'ostruzione stabile ed irreversibile delle vie aeree, che non sarà più possibile modificare.

D'altro canto, una volta adeguatamente trattata la patologia con AIT, i benefici clinici persisteranno a lungo termine, per diversi anni a seguire. [\(23\)\(24\)\(25\)\(26\)\(27\)\(28\)](#)

7. IL TRATTAMENTO CON AIT

L'AIT è prescritta da un medico specialista (es. allergologo, pediatra, pneumologo, otorinolaringoiatra) in grado di individuare l'allergene causale della patologia e monitorare l'andamento del trattamento e l'evoluzione della patologia.

La prescrizione della AIT è indicata quando sia stato accertato che la malattia deriva da una sensibilizzazione IgE-mediata, sulla base dei risultati di test cutanei (prick test) e/o di test in vitro (dosaggio delle IgE specifiche).

In alcuni casi (ad es. allergia agli acari della polvere di casa) è opportuno affiancare una bonifica ambientale.

A seconda delle tipologie di somministrazione dell'AIT, questa può essere gestita autonomamente dal paziente (terapia sublinguale) o da personale qualificato (nel caso della terapia iniettiva).

8. GLI ESTRATTI ALLERGENICI

8.1 PECULIARITÀ RISPETTO AGLI ALTRI FARMACI

Nell'ambito dei farmaci biologici, gli estratti allergenici sono prodotti particolari. **L'azione immunologica e quindi in senso lato farmacologica, ha effetto soltanto nei soggetti con una specifica sensibilizzazione allergica.**

Al di fuori delle conseguenze della reattività immunologica nei soggetti sensibilizzati, gli estratti allergenici non sono dotati di intrinseca tossicità farmacologica. Ciò corrisponde al fatto che i soggetti non allergici sono fisiologicamente esposti, anche per tutta la vita, agli allergeni che inducono sensibilizzazioni, senza conseguenze di sorta.

Un'altra caratteristica che li rende assai diversi dagli altri farmaci è la **complessità della struttura chimica**. Essendo ottenuti per estrazione da sorgenti allergeniche complesse (pollini, acari, spore fungine, epiteli animali, veleni di imenotteri, ecc.) essi contengono proteine di vario peso molecolare e una piccola quantità di componenti non proteiche, tra cui ad es. i pigmenti.

Con particolari tecniche di purificazione è possibile allontanare gran parte delle componenti a più basso peso molecolare e i pigmenti. Quanto resta è una miscela proteica comunque molto eterogenea, da cui il motivo della **complessità dei processi analitici necessari per il controllo e la standardizzazione** di questi prodotti.

8.2 NASCITA, RICERCA E INNOVAZIONE

La produzione degli estratti allergenici ha vissuto un periodo pionieristico fino alla fine degli anni '70, utilizzando strumenti analitici non commisurati alla complessità biologica di questi prodotti. Essi venivano infatti titolati in base al loro contenuto proteico, determinato con metodi chimici e non per la loro capacità di reagire con anticorpi specifici, secondo la loro reale peculiarità biologica.

L'evoluzione tecnologica in questo campo ha visto il suo avvio con la istituzione di un comitato di esperti (*Subcommittee for Allergen Standardization*) sotto l'egida della Organizzazione Mondiale della Sanità (WHO) di cui hanno fatto parte Istituti di ricerca e controllo e Aziende produttrici.

Il loro lavoro ha portato alla identificazione dei metodi attuali di controllo analitico e standardizzazione degli estratti allergenici, allo sviluppo di standard internazionali, alla diffusione della cultura scientifica di settore attraverso incontri periodici (*Paul Ehrlich Seminars*).

Questa evoluzione tecnologica dei prodotti allergologici è stata sancita formalmente con il riconoscimento da parte delle autorità della UE (CPMP, *Committee for Proprietary Medicinal Products*) della linea-guida "*Note for Guidance on Allergen Products*", nel 1996.⁽²⁹⁾

Contestualmente a questo evento è avvenuto l'inserimento dei prodotti allergenici nella Farmacopea Europea, nell'apposito capitolo "*Producta Allergenica*".⁽³⁰⁾⁽³¹⁾

8.3 NUOVI SCENARI DELLA RICERCA

Oggi il controllo e la standardizzazione dei prodotti allergenici sono basati su procedure consistenti in:

- determinazione della potenza allergenica (con test cutanei e RAST-inibizione) utilizzando come riferimento degli standard interni (*"in house reference preparation"*, IHRP);
- analisi qualitativa delle singole componenti allergeniche (mediante SDS-PAGE);
- determinazione degli allergeni maggiori (con utilizzo dello spettrometro di massa⁽²⁹⁾ e/o con metodo ELISA);
- analisi meglio descritte in Farmacopea (es. sterilità, conservanti).

L'impiego di queste procedure consente non solo di elevare e documentare la **qualità dei prodotti**, ma anche di garantire l'uniformità tra lotti di produzione diversi (*batch to batch consistency*) rispettando i limiti indicati dalla Farmacopea.

L'efficacia di queste procedure nel miglioramento dei prodotti allergologici è confermata dai numerosi studi controllati, che hanno portato due commissioni di esperti sotto l'egida OMS a pronunciarsi ufficialmente in modo favorevole.⁽³³⁾

Per quanto riguarda la tecnologia della immunoterapia con allergeni, vi sono numerose recenti evoluzioni.

Fino ad alcuni anni fa questa tecnologia era basata esclusivamente su AIT iniettive (per iniezione sottocutanea), solitamente con preparati in formulazione ritardo (che utilizzavano come adiuvanti idrossido di alluminio, fosfato di calcio o alginato, tirosina) caratterizzate dal rallentato assorbimento dell'allergene e da una maggiore sicurezza rispetto ai preparati acquosi.

Tra gli anni '80 e '90 sono state sviluppate nuove AIT per somministrazione nasale (in polvere o in soluzione) e sublinguale (in compresse o in soluzione).

In Italia, l'AIT a somministrazione sublinguale è quella che attualmente sta incontrando il maggior favore della classe medica e dei pazienti, grazie alla loro maneggevolezza, sicurezza ed efficacia clinica, come indicato dall'OMS.⁽³⁴⁾⁽³⁵⁾

Ulteriori tecnologie sono l'utilizzo di allergeni modificati chimicamente per migliorarne la sicurezza (allergoidi) e di adiuvanti di origine batterica.⁽²⁶⁾⁽²⁷⁾⁽²⁸⁾

Comune alla gran parte di questi prodotti è l'impiego di sistemi di standardizzazione basati su unità biologiche, che permettono una elevata maneggevolezza in rapporto alla reattività del singolo paziente.

Per quanto riguarda gli sviluppi futuri nella tecnologia del settore, è in corso un progetto internazionale per la creazione di nuovi standard e per la produzione di reagenti per il dosaggio degli allergeni maggiori (CREATE). Questo sforzo porterà, nel medio-lungo termine, alla unificazione dei metodi di controllo tra le diverse aziende produttrici e gli enti di controllo.⁽³⁶⁾

Un ulteriore progresso nella tecnologia dei prodotti allergologici è costituito dallo sviluppo di allergeni ricombinanti. Infine per quanto riguarda la quantificazione assoluta del contenuto dei singoli allergeni maggiori un promettente miglioramento è costituito dalla introduzione della spettrometria di massa, che risulta molto sensibile e specifica per questo scopo.⁽³⁷⁾⁽³⁸⁾

9. AIT E BENEFICI ECONOMICI: FARMACOECONOMIA

L'immunoterapia con allergeni (AIT), la cui efficacia è stata ampiamente dimostrata e riconosciuta,⁽⁴⁰⁾⁽⁴¹⁾⁽⁴²⁾⁽⁴³⁾ rientra a pieno diritto anche nel contesto delle misure di prevenzione del carico della malattia ("*burden of disease*"). Infatti, l'AIT è stata riconosciuta dall'OMS come l'unica terapia in grado di modificare favorevolmente il naturale decorso della malattia allergica.

Molti studi dimostrano chiaramente il beneficio economico dell'AIT, sia in termini di riduzione del consumo di farmaci sintomatici che del numero di visite mediche, al quale andrebbe aggiunto il risparmio dei costi indiretti.

In particolare, il lavoro di Donohue ha dimostrato che i costi di ospedalizzazione raddoppiano nei pazienti che non hanno completato il trattamento con AIT rispetto a quelli che lo hanno completato (116 euro vs. 56 euro per paziente/anno).⁽⁴⁴⁾

Lo studio di Bucher ha evidenziato che l'AIT è economicamente vantaggiosa anche a lungo termine sia nei casi di rinite sia in quelli di asma allergico.

Su un periodo di 10 anni, in Germania una terapia sintomatica per la rinite allergica è risultata costare circa 5.600 euro per paziente, mentre l'AIT in virtù dell'effetto di prevenzione a medio lungo termine, consentirebbe una riduzione della terapia farmacologia associata portando il costo totale a 3.070 euro (45% in meno) per paziente.

Nell'asma allergico, l'introduzione dell'AIT porta ad un risparmio anche maggiore: 8.400 euro per paziente con terapia sintomatica contro 3.530 euro per paziente con AIT.⁽⁴⁵⁾

Il vantaggio economico a lungo termine dell'AIT è stato confermato nello studio di Schadlich sulla rinite allergica, che ha evidenziato una riduzione significativa dei costi diretti al terzo anno di follow up, dopo un ciclo di AIT di 3 anni.⁽⁴⁶⁾

Un altro studio ha dimostrato il beneficio economico della AIT nella rinite allergica dopo il 3° anno di trattamento.⁽⁴⁷⁾

Per quanto riguarda l'immunoterapia sublinguale (SLIT), la cui valenza economica è stata evidenziata dal lavoro di Le Pen⁽⁴⁸⁾, un lavoro retrospettivo osservazionale, condotto su bambini di età inferiore a 10 anni con rinite e/o asma allergico trattati per 3 anni con SLIT, ha registrato una sostanziale riduzione nel numero di esacerbazioni (45 ± 12 e $6,9 \pm 3,2$, rispettivamente), visite specialistiche ($9,9 \pm 3,7$; $2,3 \pm 1,1$) e giorni di assenze da scuola ($37,9 \pm 12,4$; $7,3 \pm 3,5$) durante SLIT, rispetto al periodo pre-SLIT.

Analogamente, i costi medi annui per paziente hanno subito una riduzione del 76%, passando da 2.672 euro nell'anno pre-SLIT a 629 euro/anno durante la SLIT.⁽⁴⁹⁾

9.1 LA RIMBORSABILITÀ IN ITALIA

Se l'AIT rappresenta indiscutibilmente un trattamento che affianca ad efficacia e tollerabilità per il paziente anche un vantaggio economico rilevante, va altresì notato come in Italia non vi siano criteri di rimborsabilità omogenei sul territorio. Fattore che contribuisce sicuramente alle difficoltà di diffusione nell'utilizzo dell'AIT.

Sottolineiamo come l'accesso a questo trattamento da parte dei pazienti sia molto diverso a seconda della regione di residenza; passiamo infatti da una rimborsabilità totale in Lombardia e Puglia (in quest'ultima solo in soggetti a basso reddito), a una rimborsabilità parziale in Piemonte, per arrivare alle restanti realtà regionali in cui l'immunoterapia risulta a totale carico del contribuente.

In questo contesto, le immunoterapie per veleno di imenotteri rappresentano un caso a parte; che questo trattamento sia internazionalmente riconosciuto essere "salvavita" rende ancora più stridente il fatto che solo alcune regioni l'abbiano inserito tra le terapie soggette a rimborso.

A fronte di un quadro di simile difformità, come logica conseguenza si osserva un accesso non omogeneo a questo presidio terapeutico per i cittadini italiani.

Per ciascuna regione, è possibile stimare la popolazione residente potenzialmente eleggibile al trattamento per AIT a fronte di una affezione moderato-grave (v. tabella 5).

Tabella 5 - Percentuale della popolazione che potrebbe essere sottoposta ad AIT

| Regione | Totale popolazione | Popolazione allergica stimata | Popolazione eleggibile, con allergia moderato-grave | % della popolazione residente |
|---------------------|--------------------|-------------------------------|---|-------------------------------|
| Piemonte | 4.374.052 | 1.093.513 | 553.910 | 12,7% |
| Valle d'Aosta | 127.844 | 31.961 | 16.528 | 12,9% |
| Liguria | 1.565.127 | 391.282 | 189.712 | 12,1% |
| Lombardia | 9.794.525 | 2.448.631 | 1.273.223 | 13,0% |
| Trentino-Alto Adige | 1.039.934 | 259.984 | 137.618 | 13,2% |
| Veneto | 4.881.756 | 1.220.439 | 637.757 | 13,1% |
| Friuli V.G. | 1.221.860 | 305.465 | 154.022 | 12,6% |
| Emilia-Romagna | 4.377.487 | 1.094.372 | 556.721 | 12,7% |
| Toscana | 3.692.828 | 923.207 | 465.309 | 12,6% |
| Umbria | 886.239 | 221.560 | 111.980 | 12,6% |
| Marche | 1.545.155 | 386.289 | 196.685 | 12,7% |
| Lazio | 5.557.276 | 1.389.319 | 728.446 | 13,1% |
| Abruzzo | 1.312.507 | 328.127 | 170.090 | 13,0% |
| Molise | 313.341 | 78.335 | 40.648 | 13,0% |
| Campania | 5.769.750 | 1.442.438 | 789.559 | 13,7% |
| Puglia | 4.050.803 | 1.012.701 | 541.390 | 13,4% |
| Basilicata | 576.194 | 144.049 | 76.171 | 13,2% |
| Calabria | 1.958.238 | 489.560 | 261.492 | 13,4% |
| Sicilia | 4.999.932 | 1.249.983 | 667.335 | 13,3% |
| Sardegna | 1.640.379 | 410.095 | 217.875 | 13,3% |
| TOTALE | 59.685.227 | 14.921.306 | 7.786.468 | 13,0% |

Fonte: Elaborazione su dati ISTAT 2013

10. CONCLUSIONI

Sulla base del complesso di evidenze clinico-sperimentali qui citate, l'AIT viene attualmente considerata l'unico trattamento eziologico delle allergopatie respiratorie.

La World Allergy Organization (WAO) sottolinea inoltre che: "L'immunoterapia con allergeni può modificare la storia naturale dell'allergia respiratoria prevenendo nuove sensibilizzazioni e/o riducendo il rischio di sviluppare asma".⁽⁵⁰⁾

Nell'attuale contesto sociale è altresì indispensabile una valutazione della qualità della vita del paziente, come particolarmente evidente nell'ambito dell'immunoterapia per veleno da imenotteri.

Praticare una corretta diagnosi e immunoterapia con allergeni significa intervenire in modo mirato e immediato con un'efficace e rapida azione sulla malattia e sui relativi costi sociali, modificando in positivo non solo la patologia **ma anche la qualità della vita del paziente allergico.**

In sintesi, l'AIT costituisce l'unico trattamento che agisce sulla causa delle allergopatie e permette di ottenere:

- LA RIDUZIONE DEI SINTOMI
- LA RIDUZIONE DEL CONSUMO DI FARMACI
- LA PREVENZIONE DI COMPLICANZE, A COMINCIARE DA QUELLE PIÙ GRAVI COME L'ASMA
- LA RIDUZIONE GLOBALE DELLA SPESA SANITARIA

Stimando che la popolazione allergica italiana sia superiore ai 14 milioni di individui e ipotizzando la spesa sanitaria annuale pro capite relativa a questa patologia possa essere di 500 euro (stima su dati di fonte⁽⁶⁾), potremmo stimare una spesa totale di oltre 7 miliardi di euro. Consentire ad una fascia più ampia della popolazione di giovare dell'immunoterapia porterebbe ad una riduzione significativa della spesa (come visto precedentemente, fino al 45%) che visti i valori in gioco avrebbe, oltre che una giustificazione dal punto di vista medico, anche un evidente vantaggio dal punto di vista economico.

APPENDICE - I MECCANISMI DI AZIONE DELLA AIT

La reazione allergica che interessa le malattie allergiche respiratorie si sviluppa a causa della produzione di anticorpi specifici (di tipo IgE) per l'allergene in causa. Tale condizione si stabilisce in soggetti con predisposizione genetica, a seguito dell'esposizione alla fonte allergenica.

Ne segue l'attivazione di una cascata infiammatoria che include il concorso di vari tipi cellulari e la produzione e liberazione di diversi mediatori dell'infiammazione.⁽⁵¹⁾

L'infiltrazione dei tessuti da parte delle cellule infiammatorie (prevalentemente eosinofili) persiste anche dopo la fase acuta, dando origine ad una flogosi minima persistente⁽⁵²⁾ che rimane anche in assenza di sintomi.

Un evento chiave nella determinazione delle manifestazioni cliniche dell'allergia è costituito dall'ingaggio delle IgE specifiche sulla membrana dei mastociti.

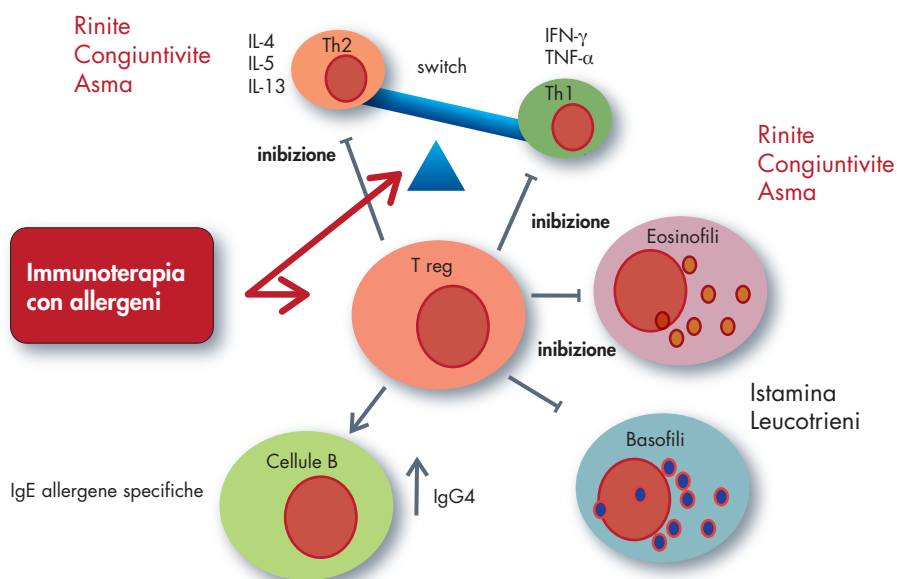
A seguito di ciò, sono rilasciati istamina e altri mediatori infiammatori preformati, mentre altri iniziano ad essere sintetizzati dallo stesso tipo cellulare.⁽⁵³⁾

Tra questi ultimi ricordiamo i leucotrieni e alcune specifiche citochine che, a loro volta, modulano il richiamo e l'attivazione di altre cellule infiammatorie.⁽⁵⁴⁾

La crescente comprensione dei vari stadi della reazione allergica ha consentito di indagare l'azione dell'AIT con sempre maggior accuratezza (cellule effettrici, linfociti T e presentazione dell'antigene).

Una visione d'insieme della letteratura disponibile suggerisce che i meccanismi d'azione dell'AIT sono eterogenei e dipendono da diversi fattori: la dose, il tipo di allergene, la durata del trattamento, l'organo interessato, il preparato utilizzato, la via di somministrazione e le caratteristiche genetiche del paziente.

Figura 1 - Meccanismi di azione dell'AIT sull'allergene



Fonte: Elaborazione Centro Studi Assobiomedica

I meccanismi d'azione dell'AIT (v. figura1) si possono schematicamente ricondurre a tre livelli, nell'ambito della cascata di eventi che caratterizza la reazione allergica:

- 1) gli anticorpi circolanti: immunoglobuline E (IgE) e G (IgG);
- 2) le cellule effettrici infiammatorie;
- 3) i linfociti.

GLI ANTICORPI CIRCOLANTI: IMMUNOGLOBULINE E (IgE).

Durante un ciclo di AIT sottocutanea, la concentrazione di IgE specifiche presenta un iniziale aumento, poi decresce variabilmente.⁽⁵⁵⁾⁽⁵⁶⁾⁽⁵⁷⁾ Nel contempo, aumenta la produzione di IgG specifiche.

È stato dimostrato che l'AIT per pollini provoca una diminuzione del picco di IgE comunemente evidenziabile durante la stagione pollinica nei soggetti allergici non trattati.⁽⁵⁸⁾⁽⁵⁹⁾

Questi fenomeni possono essere interpretati alla luce del cosiddetto "switch Th2/Th1" (vedi oltre) che le AIT inducono.

LE CELLULE EFFETTRICI INFIAMMATORIE

In numerosi studi è stato dimostrato che l'AIT praticata per via sottocutanea agisce in vari modi (riduzione del reclutamento, inibizione dell'attivazione) sulle cellule effettrici della reazione allergica (soprattutto mastociti ed eosinofili).

Tale effetto può essere misurato mediante il dosaggio dei mediatori chimici da queste rilasciati nella corrente circolatoria o mediante la quantificazione delle stesse cellule nei tessuti bersaglio dell'infiammazione allergica.

I LINFOCITI

È ormai ampiamente riconosciuto che nel soggetto allergico vi è una prevalenza di linfociti T helper 2 (produttori di vari mediatori chimici quali l'interleuchina 4, l'interleuchina 5 e l'interleuchina 13) rispetto ai linfociti T helper 1 (produttori di interferone gamma e interleuchina 2) più numerosi nei soggetti non allergici.

I mediatori chimici (citochine) prodotti da questi due tipi cellulari facilitano (nel caso dei Th2) o inibiscono (nel caso dei Th1) lo sviluppo della cascata allergica in seguito al contatto con l'allergene.

Evidenze sperimentali dimostrano che l'AIT è in grado di modificare il bilancio Th1/Th2 in favore dei Th1, riportando quindi l'assetto immunologico verso la "normalità".⁽⁶⁰⁾

Questo fenomeno è noto come "switch Th2/Th1" o "deviazione immune".⁽⁶¹⁾

Il meccanismo fine dello switch Th2/Th1 non è conosciuto in dettaglio.

Inoltre, l'effetto dell'AIT può essere ricondotto sia a downregolazione dei Th2 (anergia) sia alla stimolazione dei Th1 oppure ad una regolazione positiva delle cellule Th1 (deviazione immune).⁽⁶¹⁾

Infine, ma non meno importante, è stato dimostrato che l'AIT induce l'espansione di un tipo cellulare con caratteristiche inibitorie allergene-specifiche, costituito dalle cellule T regolatorie.

VIE DI SOMMINISTRAZIONE DELL'IMMUNOTERAPIA

Le vie di somministrazione dell'allergene sono qui di seguito riportate:

- INIETTIVA
- NASALE
- SUBLINGUALE

L'iniezione sottocutanea è stata la prima via di somministrazione dell'AIT.

Questa modalità di assunzione è stata, a partire dagli anni '80, affiancata da altre vie (locali): la via nasale, in cui l'estratto viene inalato nelle cavità nasali e la via sublinguale, in cui l'AIT viene tenuta a contatto con la mucosa orale per pochi minuti e poi deglutita.

Gli studi sull'immunoterapia con allergeni, già effettuati con la modalità iniettiva, si sono quindi arricchiti di altri numerosi studi clinici controllati, in particolare per la terapia sublinguale, i cui risultati confermano l'efficacia e la sicurezza di questa via per i comuni allergeni. ⁽⁶²⁾⁽⁶³⁾⁽⁶⁴⁾⁽⁶⁵⁾⁽⁶⁶⁾⁽⁶⁷⁾⁽⁶⁸⁾⁽⁶⁹⁾⁽⁷⁰⁾⁽⁷¹⁾

Negli ultimi anni, nuove forme di immunoterapia stanno acquisendo una certa presenza sul mercato, quali vaccini basati su allergeni parzialmente denaturati (allergoidi) e vaccini contenenti adiuvanti innovativi. Inoltre, a livello sperimentale stanno aumentando le esperienze clinico-sperimentali basate su nuove vie di somministrazione, quali ad es. quella intralinfatica e quella transdermica. ⁽⁷²⁾

BIBLIOGRAFIA

1. EAACI e Federasma: <http://www.federasma.org/storia/attivita/attivita/434-dichiarazione0022pe>.
2. Linee-guida ARIA (2014). Progetto Aria, Rinite Allergica e suo impatto sull'Asma, <http://www.progetto-aria.it>.
3. Prokopakis E, et al. The pathophysiology of the hygiene hypothesis. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2013 Jul;77(7):1065-71.
4. Vandenas O, et al. The impact of concomitant rhinitis on asthma-related quality of life and asthma control. *Allergy* 2010;65:1290-7.
5. Savi E. et al. Association between a low IgE response to Phl p 5 and absence of asthma in patients with grass pollen allergy *Clin Mol Allergy* 2013; 11(1):3.
6. EFA BOOK on Respiratory Allergies raise awareness, relieve the burden, 2011-<http://www.efanet.org/efa-book-on-respiratory-allergy-in-europe-relieve-the-burden/>, Edited by Erkki Valovirta.
7. Aria Consensus. Allergic Rhinitis and its impact on asthma. ARIA workshop Report 2001. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 108 (5 Suppl.): 147-337.
8. Juniper EF. Quality of life in adults and children with asthma and rhinitis. *Allergy* 1997; 52(10):971.
9. Yawn BP et al. Allergic rhinitis in Rochester, Minnesota residents with asthma: frequency and impact on health care charges. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 103:54
10. Bauchau V et al, *EUR Respir J* 2004; 24; 758-764.
11. Wright AL et al. Epidemiology of physician-diagnosed allergic rhinitis in childhood. *Pediatrics* 1994; 94:895.
12. Matricardi PM, et al. Exposure to foodborne and orofecal microbes versus airborne viruses in relation to atopy and allergic asthma: epidemiological study. *BMJ* 2000; 320:412-7.
13. Meltzer EO, et al. The economic impact of allergic rhinitis and current guidelines for treatment. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2011; 106:S126.
14. Meltzer EO. Quality of life in adults and children with allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 108:S45-53.
15. Petersen KD. Health-economic analyses of subcutaneous specific immunotherapy for grass pollen and mite allergy *Allergol. Immunopathol. (Madr.)*. Nov-Dec 2005;33(6):296-302.
16. van Cauwenberge Pl. Consensus statement on the treatment of allergic rhinitis. *European Academy of Allergology and Clinical Immunology Allergy*. Feb 2000;55(2):116-134.

17. Dessi P, Medico-economic aspects of the management of perennial allergic rhinitis in general medicine *Allerg. Immunol. (Paris)*. Nov 1998;30(9):277-283.
18. Schramm B. Cost of illness of atopic asthma and seasonal allergic rhinitis in Germany: 1-yr retrospective study. *Eur. Respir. J.* Jan 2003;21(1):116-122.
19. Kim SY. Economic burden of allergic rhinitis in Korea. *Am J Rhinol Allergy*. Sep-Oct 2010;24(5):e110-113.
20. Celik G. Direct cost assessments in subjects with seasonal allergic rhinitis living in Ankara, Turkey. *Allergy Asthma Proc.* Mar-Apr 2004;25(2):107-113.
21. Soni A. Statistical Brief #204. Bethesda, MD: Agency for Healthcare Research and Quality; 2008.
22. Bhattacharyya N. Incremental healthcare utilization and expenditures for all rhinitis in the United States. *Laryngoscope*. Sep 2011;121(9):1830-1833.
23. Durham SR et al. Long-term clinical efficacy of grass-pollen immunotherapy. *The New Eng J of Med* 1999, 341:468-475.
24. Grammer LC et al. Persistence of efficacy after a brief course of polymerized ragweed allergen: a controlled study. *J Allergy Clin Immunol* 1984; 73: 484-9.
25. Marogna M, et al. Long-lasting effects of sublingual immunotherapy according to its duration: a 15-year prospective study. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;126(5):969-75.
26. Drachenberg et al. A well-tolerated grass pollen-specific allergy vaccine containing a novel adjuvant, monophosphoryl lipid A, reduces allergic symptoms after only four preseasonal injections *Allergy* 2001; 56: 498-505.
27. DuBuske et al. Ultrashort-specific immunotherapy successfully treats seasonal allergic rhinoconjunctivitis to grass pollen *Allergy Asthma* 2011; Proc 32: 239 -247.
28. Patel et al. Efficacy of a short course of specific immunotherapy in patients with allergic rhinoconjunctivitis to ragweed pollen. [HYPERLINK "http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23870670"](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23870670) \o "The Journal of allergy and clinical immunology." *J Allergy Clin Immunol*. Jan 2013; 133(1): 121-129.
29. Direttiva EMA, EMEA/CHMP/BWP/304831/2007, Guideline on allergen products: production and Quality Issues.
30. Producta allergenica, European Pharmacopeia 5.0, 01/2005:1063
31. European Pharmacopeia 8th edition (8.2) - 2014
32. Batard T. Advances in the quantification of relevant allergens in allergenic extracts. *Eur Ann Allergy Clin Immunol* 2013; 45 (2 suppl): 33-37
33. Bousquet J, et al. Allergen immunotherapy: therapeutic vaccines for allergic diseases. A WHO position paper. *J Allergy Clin Immunol* 1998;102 (4 Pt 1):558-562.

34. Bousquet J, et al. ARIA Workshop Group; World Health Organization; Allergic rhinitis and its impact on asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2001;108(5 Suppl):S147-334.
35. Bousquet J, et al; Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) 2008 update, *Allergy*. 2008;63(Suppl. 86):8-160.
36. Van Ree R. The CREATE project: EU support for the improvement of allergen standardization in Europe. *Allergy* 2004;59:571-4.
37. Batard T et al., Advances in quantification of relevant allergens in allergenic extracts. *Eur Ann Allergy Clin Immunol* 2013; 45 (Suppl 2): 33-37.
38. Batard T, et al. Interest of mass spectrometry-based quantification of relevant allergen to improve the standardization of allergen extracts. *J Allergy Clin Immunol*. 2014;133(Suppl): 221.
39. Bonifazi F, et al, Efficacy of specific immunotherapy in allergic asthma: myth or reality? *Allergy* 52: 698-710, 1997.
40. Malling HJ. Immunotherapy as an effective tool in allergy treatment. *Allergy* 53: 461-472, 1998.
41. Patterson R, et al. Allergen immunotherapy: a long term perspective. *Ann All. Asthma and Imm* 82: 315-316, 1999.
42. WHO Position Paper - Allergen immunotherapy: Therapeutic vaccines for allergic disease. *Allergy* 52, 1998.
43. WHO ARIA (Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma)Workshop. *Journal of Allergy and Clinical Immunol* 108 S5 Nov 2001.
44. Donohue J, et al. Utilization and cost of immunotherapy for allergic asthma and rhinitis. *Ann. All. Asthma and Imm*. 82: 339-347, 1999.
45. Bucher K, Siepe M. Nutzen der hyposensibilisierung unter wirtschaftlichen aspekten, *Allergo J*. Vol 4 3/95: 156-163.
46. Schädlich PK, et al. Economic evaluation of specific immunotherapy versus symptomatic treatment of allergic rhinitis in Germany. *Pharmacoeconomics* 17(1): 37-52, 2000.
47. Kumar P, et al. The cost of care and quality of life in patients with allergic rhinitis on allergen immunotherapy. *ACI International* 9/5: 133-135, 1997.
48. Le Pen C. et al. L'impact de l'Immunothérapie Spécifique sur les coûts directs de la maladie allergique : une étude pragmatique. *Rev Fr Allergol Immunol Clin* 1997.
49. P Berto, et al. Outcomes and costs fro asthmatic children treated with sublingual immunotherapy. An Italian database analysis. *European Ann Allergy Clin Immunol* 2005; 37: 303-8.

50. Canonica GW, et al. Sub-lingual immunotherapy: World Allergy Organization Position Paper 2009. *Allergy*. 2009 Dec;64 Suppl 91:1-59.
51. Ciprandi G et al. Allergen-specific challenge induces the expression of intercellular adhesion molecule 1 on epithelial nasal cells on allergic subjects. *Am J Resp Crit Care Med* 1994; 150: 1653-59.
52. Ciprandi G et al. Minimal persistent inflammation is present at mucosal level in asymptomatic rhinitis patients with allergy due to dust mites. *Journal Allergy Clin Immunol* 1995; 96: 971-79.
53. Galli SJ et al. Mast cells cytokines in allergy and inflammation. *Ag Actions* 1993; 43: 209-220.
54. Borish S et al. Update on cytokines. *Journal Allergy Clin Immunol* 1996; 97: 719-24.
55. Creticos PS et al. Ragweed immunotherapy in adult asthma. *N Engl J Med* 1996; 334: 501-510.
56. Viander M et al. The seasonal symptoms of hypersensitized and untreated hayfever patients in relation to birch pollen counts. Correlation with nasal sensitivity, prick test and RAST. *Clin Allergy* 1976; 8: 387-391.
57. Mastrandrea F et al. IgE responses in dermatophagoides pteronyssinus native major allergen Der p1 e Der p2 during long term specific immunotherapy. *Allergy* 1997; 32: 1115-20.
58. Lichtenstein L et al. IgE antibody measurements in ragweed hayfever, relationship to clinical severity and the results of immunotherapy. *J Clin Invest* 1973; 52: 472-82.
59. Gleich GJ et al. Effects of immunotherapy on Immunoglobulin E and Immunoglobulin G antibodies to ragweed antigens: a six years prospective study. *Journal Allergy Clin Immunol* 1982; 70: 261-71.
60. Durham SR et al. Immunotherapy and allergic inflammation. *Clin Exp Allergy* 1991; suppl 1; 206-10.
61. Durham SR et al. Immunological associated with allergen immunotherapy. *Journal Allergy Clin Immunol* 1998; 102: 157-65.
62. Passalacqua G, et al. Allergen-Specific Sublingual Immunotherapy for Respiratory Allergy. *BioDrugs* 2000; 15: 509-519.
63. Passalacqua G., et al. Randomised controlled trial of local allergoid immunotherapy on allergic inflammation in mite-induced rhinoconjunctivitis. *Lancet* 1998, 351:629-632.
64. Passalacqua G, Baena-Cagnani C, Berardi M, Canonica GW. Oral and sublingual immunotherapy in paediatric patients. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2003;3(2):139-145.

65. Mortemousque B, et al. House-dust mite sublingual-swallow immunotherapy in perennial conjunctivitis: a double-blind, placebo-controlled study. *Clin Exp Allergy* 2003;33:464-469.
66. Lombardi C, et al. Safety of sublingual immunotherapy in adults: a post marketing surveillance study. *Allergy* 2001;56:889-892.
67. Silvestri M, et al. Changes in inflammatory and clinical parameters and in bronchial hyperreactivity asthmatic children sensitized to house dust mites following sublingual immunotherapy. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2002;12:52-59.
68. Pajno GB, et al. Effects of SLIT on bronchial hyperreactivity in children with asthma. 60th Meeting of the American Academy of Allergy Asthma and Immunology. Denver 2003. CDROM: 259.
69. Di Rienzo V, et al. Long-lasting effect of sublingual immunotherapy in children with asthma due to house dust mite: a ten year prospective study. *Clin Exp Allergy* 2003;33:206-210.
70. Marogna M, et al. Randomized controlled open study with SLIT in real life: efficacy, safety, prevention and adherence. XXII Congress EAACI. Paris. June 2003. Abstract book: 754.
71. Purello D'Ambrosio F, et al. 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;54:968-973.
72. Moingeon P, et al. Novel routes for allergen immunotherapy: safety, efficacy and mode of action. *Immunotherapy* 2012;4(2):201-12.

PUBBLICAZIONI DEL CENTRO STUDI ASSOBIOMEDICA

ANALISI

- | | |
|-------|---|
| N. 0 | Lo stato di attuazione della Riforma del SSN - Luglio 1995 |
| N. 1 | La manovra finanziaria 1997 - Febbraio 1997 |
| N. 2 | Lo stato di attuazione della Riforma del SSN - Primo aggiornamento - Maggio 1997 |
| N. 3 | Appalti pubblici di forniture al SSN - Dicembre 1997 |
| N. 4 | La manovra finanziaria 1998 - Febbraio 1998 |
| N. 5 | Lo stato di attuazione della Riforma del SSN. Secondo aggiornamento - Settembre 2000 |
| N. 6 | La manovra finanziaria 2001. Legge di Bilancio di previsione 2001-2003, e avvio del Federalismo fiscale - Febbraio 2001 |
| N. 7 | Cosa attende la Sanità nel triennio 2002-2004 e negli anni successivi - Gennaio 2002 |
| N. 8 | I sistemi tariffari per le prestazioni di assistenza ospedaliera. Un esame della normativa nazionale e regionale in vigore - Settembre 2003 |
| N. 9 | I sistemi tariffari per le prestazioni di assistenza ospedaliera. Un esame della normativa nazionale e regionale in vigore. Primo aggiornamento - Aprile 2005 |
| N. 10 | I sistemi tariffari per le prestazioni di assistenza ospedaliera. Un esame della normativa nazionale e regionale. Secondo aggiornamento - Giugno 2010 |
| N. 11 | La mobilità sanitaria per la sostituzione della valvola aortica e la neurostimolazione cerebrale - Luglio 2011 |
| N. 12 | La disomogeneità nei livelli di assistenza specialistica ambulatoriale tra i servizi sanitari regionali - Dicembre 2011 |
| N. 13 | Il Federalismo sanitario: la gestione del SSN nel nuovo assetto di federalismo fiscale - Aprile 2012 |
| N. 14 | L'impatto della manovra sanitaria 2012-2014 sul settore dei dispositivi medici - Settembre 2012 |
| N. 15 | Prime considerazioni sui prezzi di riferimento pubblicati dall'Avcp in data 1 Luglio 2012 - Ottobre 2012 |

- N. 16 I sistemi tariffari per le prestazioni di assistenza ospedaliera. Un esame della normativa nazionale e regionale. Terzo aggiornamento - Dicembre 2012
-
- N. 17 L'impatto della manovra sanitaria 2012-2014 sul settore dei dispositivi medici. Testo aggiornato dopo l'approvazione della Legge di Stabilità 2013 - Gennaio 2013
-
- N. 18 Primo aggiornamento dell'analisi sull'impatto della manovra sanitaria 2012-2014 sul settore dei dispositivi medici. Testo aggiornato dopo l'approvazione della Legge di Stabilità 2013 - Aprile 2013
-
- N. 19 Analisi della normativa sull'accesso ai dispositivi per persone con diabete. Quantitativi, prescrizione e distribuzione di dispositivi medici per l'autocontrollo e l'iniezione di insulina - Novembre 2013
-
- N. 20 Le patologie valvolari. Analisi della mobilità, complessità e appropriatezza - Marzo 2014
-
- N. 21 La renumerazione delle prestazioni di assistenza ospedaliere. Analisi della normativa nazionale e regionale - Marzo 2014
-

GUIDE PRATICHE

- N. 1 Imposta di bollo. Regime degli atti e dei documenti nella fase di acquisizione di beni e servizi da parte delle aziende sanitarie - Marzo 1998
-
- N. 2 Linee guida per la gestione di consulenze, convegni, congressi degli operatori della Sanità pubblica - Dicembre 1998
-
- N. 3 Linee guida per la gestione dei dispositivi medici in applicazione della Direttiva 93/42/CEE e della relativa legislazione nazionale di recepimento (D.Lgs. 46/97 e succ. modifiche) - Marzo 1999
-
- N. 4 Direttiva europea 98/79/CE sui dispositivi medici per diagnostica in vitro - Aprile 1999
-
- N. 5 Semplificazione amministrativa. D.P.R. 28 dicembre 2000, n. 445: Testo unico in materia di documentazione amministrativa. (Dal documento cartaceo, al documento informatico) - Maggio 2001
-
- N. 6 Dalla Lira all'Euro. Linee guida F.A.R.E., Assobiomedica e Farindustria - Settembre 2001
-
- N. 7 Semplificazione amministrativa. D.P.R. 28 dicembre 2002 n. 4445 Testo unico in materia di documentazione amministrativa. Primo aggiornamento. E-procurement le gare elettroniche delle P.A. - Dicembre 2002
-
- N. 8 Il sistema di vigilanza per i dispositivi medici - Marzo 2003
-

- N. 9 La Direttiva 98/79/CE sui dispositivi medico diagnostici in vitro: domande e risposte - Aprile 2004
-
- N.10 Direttiva 2004/18/CE del Parlamento e del Consiglio relativa al coordinamento delle procedure di aggiudicazione degli appalti pubblici di lavori, di forniture e di servizi - Luglio 2004
-
- N.11 I rapporti dell'impresa con gli operatori della Sanità pubblica: convegni, congressi, consulenze, omaggi - Febbraio 2005
-
- N.12 Rifiuti derivanti da apparecchiature elettriche ed elettroniche. Schema di decreto attuativo 2002/96/CE e 2002/95 CE (RAEE & RoHS) - Maggio 2005
-
- N.13 Il sistema di vigilanza per i dispositivi medici e i dispositivi medico-diagnostici in vitro. Linee guida desunte dal documento della Commissione europea MEDDEV 2.12-1 rev. 6 (Dicembre 2009) - Gennaio 2011
-

OSSERVATORIO TECNOLOGIE

- N. 1 I dispositivi impiantabili per la Cardiolstimolazione - Ottobre 2002
-
- N. 2 La Chirurgia laparoscopica - Ottobre 2002
-
- N. 3 Protesi ortopediche. Considerazioni sulla regolamentazione, biomeccanica e materiali - Febbraio 2003
-
- N. 4 La prevenzione delle ferite accidentali da aghi e dispositivi taglienti - Aprile 2004
-
- N. 5 Medicazioni e bendaggi - Marzo 2007
-
- N. 6 Tecnologie sanitarie emergenti nel settore dei dispositivi medici - Dicembre 2011
-

STUDI

- N. 1 La spesa sanitaria, la Diagnostica di laboratorio e il mercato delle tecnologie - Settembre 1996
-
- N. 2 I tempi medi di pagamento delle strutture sanitarie pubbliche. Dati 1997 e anni precedenti - Marzo 1998
-
- N. 3 Osservatorio Prezzi e politiche regionali di "acquisto al prezzo minimo" - Aprile 1998
-
- N. 4 Dispositivi per Stomia - Febbraio 1999
-

- N. 5 La spesa sanitaria, la Diagnostica di laboratorio e il mercato delle tecnologie. Primo aggiornamento - Giugno 1999
-
- N. 6 Ausili assorbenti per Incontinenza - Maggio 2000
-
- N. 7 Medicazioni avanzate e medicazioni speciali - Ottobre 2000
-
- N. 8 La spesa sanitaria, la Diagnostica di laboratorio e il mercato delle tecnologie. Secondo aggiornamento - Ottobre 2000
-
- N. 9 Protesi mammarie esterne - Novembre 2000
-
- N. 10 Dispositivi per Incontinenza e ritenzione - Maggio 2001
-
- N. 11 La Brachiterapia - Maggio 2001
-
- N. 12 I tempi medi di pagamento delle strutture sanitarie pubbliche. Dati 2000 e anni precedenti - Giugno 2001
-
- N. 13 Protesi mammarie esterne - Primo aggiornamento - Giugno 2001
-
- N. 14 Recepimento della direttiva 2000/35/CE e tempi medi di pagamento delle strutture sanitarie pubbliche - Novembre 2002
-
- N. 15 Il Vaccino anti allergico - Gennaio 2003
-
- N. 16 La Dialisi - Marzo 2003
-
- N. 17 Medicazioni avanzate e medicazioni speciali. Primo aggiornamento - Marzo 2003
-
- N. 18 Il Vaccino anti allergico. Primo aggiornamento. L'immunoterapia allergene specifica - Settembre 2004
-
- N. 19 La crisi finanziaria del Servizio sanitario e i tempi medi di pagamento delle strutture sanitarie pubbliche - Marzo 2005
-
- N. 20 I tempi medi di pagamento delle strutture sanitarie pubbliche. Dati 2005 e anni precedenti - Giugno 2006
-
- N. 21 Aghi e siringhe - Febbraio 2007
-
- N. 22 Lancette punge dito e aghi penna per insulina - Ottobre 2008
-
- N. 23 I tempi medi di pagamento delle strutture sanitarie pubbliche. Dati 2010 e anni precedenti - Marzo 2011
-
- N. 24 I tempi medi di pagamento delle strutture sanitarie pubbliche. Dati 2011 e anni precedenti - Aprile 2012
-
- N. 25 I tempi medi di pagamento delle strutture sanitarie pubbliche. Dati 2012 e anni precedenti - Marzo 2013
-
- N. 26 Le politiche pubbliche d'acquisto di dispositivi medici - Dicembre 2013
-

N. 27 Turchia - studio realizzato dall'ufficio di Istanbul dell'ICE-agenzia, su incarico e con la collaborazione di Assobiomedica - Marzo 2014

N. 28 I tempi medi di pagamento delle strutture sanitarie pubbliche e private. Dati 2013 e anni precedenti - Aprile 2014

TEMI DI DISCUSSIONE

N. 1 Spesa sanitaria e mercato delle tecnologie: verso un modello previsionale - Dicembre 1996

N. 2 Le proposte di Confindustria per una nuova Sanità - Settembre 1997

N. 3 Scenari e tendenze per il settore delle tecnologie biomediche e diagnostiche - Ottobre 1997

N. 4 Progetto Sanità Confindustria. Secondo rapporto - Gennaio 1999

N. 5 L'impatto economico dell'evoluzione tecnologica: aspetti di valutazione - Febbraio 1999

N. 6 E-business in Sanità - Marzo 2001

N. 7 Il mercato dei dispositivi medici: profilo e aspetti critici - Aprile 2001

N. 8 Il mercato dei dispositivi medici: profilo e aspetti critici. Primo aggiornamento - Ottobre 2002

N. 9 Health Technology Assessment in Europa - Giugno 2003

N. 10 Scenari per il settore della Diagnostica in vitro - Dicembre 2003

N. 11 La Telemedicina: prospettive ed aspetti critici - Marzo 2005

N. 12 Il mercato dei dispositivi medici. Profilo del settore ed aspetti critici. Secondo aggiornamento - Luglio 2006

N. 13 Mappatura dei meccanismi di HTA regionali in Italia - Novembre 2012

N. 14 Il governo dell'innovazione nel settore dei dispositivi medici - Marzo 2014

I dati e le informazioni di cui al presente documento possono essere trascritte da terzi alla condizione che venga citata la fonte:

Porri E. (2014), Malattia allergica e immunoterapia specifica con allergeni (AIT), Centro Studi Assobiomedica, Studi N. 29, Ottobre 2014.

ASSOBIO MEDICA CENTRO STUDI

Via Marostica, 1 - 20146 Milano - Tel. 02.34531165 - Fax 02.34592072

E-mail: centrostudi@assobiomedica.it
