

EAACI Position Paper sulle Riniti Pediatriche: analisi delle principali raccomandazioni terapeutiche nella rinite allergica

a cura della Commissione Rinosinusite e Congiuntivite della SIAIP

Dimitri Poddighe¹, Anna Maria Zicari², Gualtiero Leo³, Fabio Pagella⁴, Amelia Licari⁵, Francesca Occasi², Gian Luigi Marseglia⁵ (*coordinatore*)



Parole chiave: rinite allergica, anti-istaminici, steroidi nasali, antileucotrieni, SLIT

Abstract

La rinite allergica è una patologia frequente in età pediatrica e, qualora essa non sia diagnosticata e trattata in maniera adeguata, compromette la qualità di vita di bambini e adolescenti. La European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI) ha istituito una Task Force sulle riniti in età pediatrica che, recentemente, ha emesso un Position Paper sull'argomento. Tale linea guida fornisce delle raccomandazioni generali basate sull'evidenza per una corretta diagnosi e terapia della rinite allergica in età pediatrica. In questo articolo, ci riproponiamo un obiettivo formativo, ossia quello di evidenziare e commentare *più in dettaglio* le principali e più robuste raccomandazioni terapeutiche (grado A) che emergono dal Position Paper EAACI, al fine di permettere al medico di applicarle in maniera appropriata e consapevole nella pratica clinica quotidiana.

Introduzione

Il termine *RINITE* viene utilizzato per indicare un gruppo eterogeneo di patologie infiammatorie nasali che riconoscono una comune espressione clinica, caratterizzata dalla presenza di due o più dei seguenti sintomi: rinorrea, congestione nasale, starnutazioni, prurito nasale¹.

In base al criterio della durata dei sintomi, le riniti si distinguono in *forme acute* (< 10 giorni) e *forme croniche* (> 10 giorni); queste ultime possono persistere settimane o mesi, con andamento persistente o ricorrente. Le riniti acute sono di comune, se non universale, esperienza e sono prevalentemente espressione di infezioni, soprattutto virali; qualora i sintomi nasali

¹ U.O. Pediatria, Azienda Ospedaliera di Melegnano (MI); ² Dipartimento di Pediatria e Neuropsichiatria Infantile, Università "La Sapienza", Roma; ³ U.O. Allergologia Pediatrica e Fisiopatologia Respiratoria, Azienda Ospedaliera "Istituti Clinici di Perfezionamento", Milano; ⁴ U.O.C. Otorinolaringoiatria, Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo, Pavia; ⁵ Dipartimento di Scienze Clinico-Chirurgiche, Diagnostiche e Pediatriche, Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo, Università degli Studi, Pavia

tipici di una rinite infettiva tendano a persistere per oltre 10 giorni, è da sospettare una sovrapposizione batterica e l'evoluzione verso un quadro di rinosinusite. Le riniti croniche rappresentano un problema frequente nell'età pediatrica e, se non adeguatamente diagnosticate e trattate, possono avere un importante impatto negativo sul benessere fisico, psicologico e sociale dell'individuo. Dal punto di vista eziopatogenetico, le riniti croniche possono essere sostenute da molteplici meccanismi. All'atto pratico, si tende a distinguere principalmente tra riniti allergiche e non allergiche (vasomotorie, occupazionali, iatrogene, ormonali, atrofiche, associate ad altri disordini immunologici), rappresentando le prime le forme più frequenti anche nei bambini e negli adolescenti, ove la prevalenza nella popolazione generale pediatrica è compresa tra il 10 e il 20%².

La rinite allergica è determinata dalla comparsa di infiammazione in seguito all'esposizione allergenica nel paziente sensibilizzato. I principali allergeni ambientali sono rappresentati da acari della polvere, pollini, muffe ed epitelio di gatto e cane. In base al profilo di sensibilizzazione allergenica, l'andamento cronico della rinite allergica può essere intermittente o stagionale piuttosto che persistente o perenne. La diagnosi di rinite allergica è posta in base ad un quadro clinico, ove una sintomatologia nasale suggestiva viene ad associarsi all'evidenza di un profilo di sensibilizzazione allergenica (documentato tramite skin prick test e/o ricerca di IgE sieriche allergene-specifiche) compatibile con la tipologia e la periodicità dei sintomi accusati del paziente¹.

Nonostante la prevalenza e il significativo impatto della rinite allergica sulla qualità di vita di bambini e adolescenti, non sono presenti in letteratura linee guida ufficiali specifiche per l'età pediatrica. Per tale motivo, considerando anche le molteplici differenze con le riniti in età adulta, la *European Academy of Allergy and Clinical Immunology* (EAACI) ha istituito una Task Force sulle riniti in età pediatrica che, recentemente, ha emesso un Position Paper sull'argomento, considerando una classe di età compresa tra 1 e 18 anni. Tali linee guida, mirate a fornire raccomandazioni basate sull'evidenza per la diagnosi e la terapia della rinite allergica in età pediatrica, sono state basate su una revisione sistematica della letteratura, selezionando 589 articoli di rilevanza a partire da 4955 referenze totali dal 2005 al 2010, oltre ad altri 69 titoli derivanti da un aggiornamento eseguito alla data del Giugno 2012¹.

Nel Position Paper, la forza delle raccomandazioni è espressa con una graduatoria da A a D. Le raccomandazioni di grado A sono quelle più forti, in quanto formulate sulla base di una revisione della letteratura che include meta-analisi e studi clinici randomizzati e controllati (randomized controlled trials, RCTs) ben condotti, di alta qualità, con basso rischio di bias e applicabili alla popolazione di riferimento³.

In questo articolo, ci riproponiamo un obiettivo formativo, ossia quello di evidenziare e commentare le principali e più robuste raccomandazioni terapeutiche (ossia quelle di grado A) che emergono dal suddetto Position Paper, cercando di definire in maniera circostanziata gli aspetti della gestione terapeutica delle riniti allergiche che hanno maggiore riflesso nella pratica quotidiana in allergologia pediatrica. Infatti, queste raccomandazioni terapeutiche possiedono un carattere generale, riguardano diverse categorie di prodotti farmacologici e, nella pratica medica quotidiana, possono trovare applicazione in classi di pazienti e contesti clinici eterogenei. Pertanto, riteniamo che un approfondimento e una discussione critica di questi aspetti possano aiutare il clinico nell'attuare sul paziente queste raccomandazioni in maniera appropriata e consapevole.

RACCOMANDAZIONE N. 1: Farmaci anti-istaminici di seconda generazione sistemici e nasali sono egualmente efficaci nel trattamento dei sintomi della rinite allergica

I farmaci anti-istaminici di interesse allergologico sono principalmente quelli che inibiscono l'attivazione dei recettori cellulari per l'istamina di tipo H1. Questi recettori sono espressi su molte cellule dell'organismo, tra cui molteplici elementi cellulari implicati nelle reazioni allergiche (granulociti, linfociti, macrofagi, cellule dendritiche, etc.) e cellule del sistema nervoso centrale. Su tale aspetto, si basa la classificazione funzionale degli H1-anti-istaminici in due categorie: quelli di I^a generazione, che sono in grado di attraversare la barriera emato-encefalica, determinando effetti sedativi (legandosi ai recettori H1 presenti sulle membrane post-sinaptiche dei neuroni istaminergici) e interferendo con la trasmissione del segnale mediato da altri neuro-trasmittitori (acetilcolina, serotonina, adrenalina); e gli anti-istaminici di II^a generazione che,

invece, hanno una struttura più lipofoba e, pertanto, non sono in grado di penetrare nel sistema nervoso centrale. In quest'ultima categoria sono compresi gli anti-istaminici di maggiore uso corrente nel trattamento dei sintomi dell'allergia, sia sistemici o orali (e.g. cetirizina, levocetirizina, loratadina, desloratadina, fexofenadina) che topici nasali (e.g. azelastina, ebastina, levocabastina) ⁴.

I farmaci anti-istaminici costituiscono un caposaldo nella terapia della rinite allergica, sia nell'adulto che nel bambino, alleviando principalmente i sintomi di tipo irritativo (starnutazione, prurito nasale, rinorea); molto minore risulta essere, invece, il beneficio sulla congestione nasale e, quindi, sui sintomi di tipo ostruttivo. Successivamente agli anti-istaminici sistemici, sono stati introdotti sul mercato anche gli anti-istaminici nasali, grazie a due potenziali vantaggi: primo, una maggiore rapidità di azione (e.g. 15 min. per azelastina nasale vs. 150 min per desloratadina orale); secondo, la possibilità di combinare l'anti-istaminico e lo steroide nasale in un'unica preparazione farmaceutica, permettendo così un controllo completo della rinite allergica con un solo prodotto e, di conseguenza, un potenziale impatto favorevole sulla compliance terapeutica del paziente ⁵.

Inoltre, diversi studi mostrano che gli anti-istaminici nasali possiedono un'efficacia pari e, a volte, superiore agli anti-istaminici orali: infatti, è riportato un migliore controllo dei sintomi in alcuni casi in cui ciò non viene raggiunto con la formulazione orale, oltre a una minore incidenza di reazioni avverse al farmaco ⁶.

Un recente studio multicentrico, randomizzato, controllato in doppio cieco (vs. placebo), con l'obiettivo di valutare l'efficacia degli anti-istaminici nasali nel trattamento della rinite allergica stagionale, è stato condotto su 544 pazienti di età superiore a 12 anni e con età media di 36 anni. Il beneficio terapeutico, valutato tramite uno specifico score sintomatologico (Total Nasal Symptoms Score, TNSS), è stato dimostrato con una riduzione percentuale media dei sintomi, sia con Olopatadina spray 0,6% (-26,8%) che con Azelastina spray nasale 0,1% (-29,9%); tali percentuali sono risultate significativamente maggiori rispetto al placebo (18,4%). Lo schema terapeutico è consistito nella somministrazione di 2 spruzzi per narice per 2 volte/die, per circa 2 settimane ⁷.

Tale evidenza è supportata anche da una vasta revisione della letteratura (sui farmaci approvati negli Stati Uniti per il trattamento della rinite allergica), che ha incluso 45 studi randomizzati e controllati, per un to-

tale di oltre 14000 adulti e 1580 bambini, mostrando un pari beneficio sullo score sintomatologico sia per gli anti-istaminici nasali (-22,2%) che per quelli orali (-23,5%), rispetto al placebo (-15%). La maggior parte degli studi presenti in letteratura riguarda le forme stagionali di rinite allergica; tuttavia, in questa analisi sono presenti anche pazienti affetti da rinite allergica perenne: anche per questa tipologia di pazienti atopici, è emersa l'efficacia degli anti-istaminici nasali, per quanto però i dati in merito siano ritenuti di qualità più variabile ⁸.

Gli studi relativi all'uso degli anti-istaminici nasali in campo pediatrico sono meno numerosi. Hazer et al. hanno condotto uno studio randomizzato e controllato su 125 bambini affetti da varie forme di rinite allergica (età 5-12 anni), dimostrando un significativo beneficio sullo score sintomatologico tramite trattamento con azelastina spray nasale ⁹. Nello stesso senso indirizzano anche alcuni studi di sorveglianza post-marketing, che includono anche pazienti di età inferiore a 13 anni, affetti da rinite allergica stagionale o persistente; inoltre, non sono emersi significativi effetti collaterali, essendo il disturbo maggiormente riportato un senso di retrogusto amaro. Tuttavia, non sono disponibili sufficienti studi in bambini di età inferiore a 5 anni ¹⁰.

In conclusione, gli anti-istaminici nasali hanno dimostrato di avere pari efficacia di quelli orali, dei quali pertanto possono costituire una valida alternativa terapeutica, soprattutto in caso di significative reazioni avverse o in formulazioni combinate con gli steroidi nasali. Anche se gli studi pediatrici sono limitati, si può raccomandare l'utilizzo degli anti-istaminici nasali nei bambini, a partire dall'età di 5 anni.

RACCOMANDAZIONE N. 2:

L'uso degli steroidi nasali per il trattamento della rinite allergica nei bambini è sicuro ed è raccomandabile anche a partire dall'età di 3 anni

Gli steroidi nasali possiedono una potente azione anti-infiammatoria, che è in grado di agire su molteplici meccanismi della flogosi allergica, determinandone quindi un controllo più completo dei sintomi rispetto a quello che è possibile ottenere con altri farmaci. Infatti, come emerge dalla revisione sistematica della letteratura, gli steroidi nasali sono in grado di fornire un

maggior beneficio sintomatologico, visto che sono in grado di ridurre la congestione nasale e, quindi, i sintomi di carattere ostruttivo della rinite allergica, sui quali appunto le altre classi farmacologiche (antistaminici, anti-leucotrienici, cromoni) hanno minore o scarso effetto. Numerosi studi, eseguiti prevalentemente nella popolazione adulta e adolescenziale, dimostrano l'efficacia degli steroidi nasali sulla rinite allergica, sia nelle forme stagionali (-40,7% vs. -15% placebo) che in quelle perenni (-37,3% vs. -24,8% placebo). Per quanto gli studi in campo pediatrico siano meno numerosi, i risultati ottenuti mostrano che gli steroidi nasali determinano un beneficio sintomatologico simile, in termini percentuali, anche nel trattamento della rinite allergica dei bambini ⁸.

In Italia, cinque steroidi nasali sono approvati per l'utilizzo sotto i 12 anni di età, come da foglietto illustrativo: mometasone furoato (Nasonex® 50 mcg/erogazione), fluticasone furoato (Avamys® 27,5 mcg/erogazione), triamcinolone acetone (Nasacort® 55 mcg/dose) e budesonide (Aircort® 50-100 mcg/erogazione, Eltair spray nasale) sono indicati dai 6 anni di età, mentre il fluticasone propionato (Flixonase® 50 mcg/erogazione) a partire dai 4 anni di età ¹¹.

Da una ricerca bibliografica, eseguita per mezzo di PUBMED ("nasal X" AND "children" AND "rhinitis", ove X corrispondente di volta in volta ad un diverso steroide nasale) e aggiornata alla data del 30 Settembre 2013, abbiamo selezionato i principali articoli che descrivono studi randomizzati e controllati relativi ai diversi steroidi nasali disponibili in commercio per il trattamento della rinite allergica in età pediatrica, come di seguito viene riportato.

In uno studio che ha coinvolto oltre 250 bambini affetti da rinite allergica perenne e di età compresa tra 6 e 11 anni, Ratner et al. hanno evidenziato una riduzione dello score sintomatologico di circa il 40% dopo un anno di trattamento con *mometasone furoato* (100 mcg/die); inoltre, il monitoraggio dei potenziali effetti collaterali non ha mostrato alcuna soppressione dell'asse cortico-surrenalico, così come non ha evidenziato modificazioni della pressione sistemica arteriosa o della pressione endo-oculare, nonostante il trattamento prolungato ¹². A ulteriore conferma del dato di sicurezza di questo principio attivo, riportiamo anche il recente studio di Chur et al., ove il farmaco è stato utilizzato a dosaggio raddoppiato (200mcg/die) per 4 mesi, in bambini affetti da poliposi nasale, senza evidenza di significativi effetti collaterali ¹³. Lo studio randomizzato e controllato di Baena-Cagnani et al.,

su 381 bambini di età compresa tra 3 e 11 anni, ha confermato tale beneficio, evidenziando il pieno effetto terapeutico del mometasone furoato (100 mcg/die) già entro le prime due settimane di terapia ¹⁴. Ancora, Meltzer et al. hanno ottenuto un analogo risultato con una terapia giornaliera di 100 mcg di mometasone furoato per 4 settimane, in un'ampia casistica di bambini affetti sia da forme stagionali (n = 679, età 6-11 anni) che da forme perenni (n = 381, età 3-11 anni) ¹⁵.

Per quanto riguarda l'utilizzo del *fluticasone furoato*, lo studio più ampio e quello di Maspero et al., nel quale è stato valutato l'effetto di 12 settimane di trattamento in uno studio randomizzato, controllato, in doppio cieco, coinvolgente 558 bambini allergici di età compresa tra 3 e 11 anni. Gli autori descrivono un beneficio terapeutico mediamente del 30% (vs. 20% placebo), che risulta significativo nel gruppo di trattamento con la dose di 55 mcg/die (che rappresenta il dosaggio spesso consigliato nel bambino); infatti, un aumento della dose a 110 mcg/die, non ha prodotto ulteriori benefici ¹⁶. Nello stesso senso indirizzano i risultati di altri 3 studi pediatrici riguardanti questo principio attivo, sia in termini di efficacia che di buon profilo di sicurezza, anche se la durata del trattamento in questi lavori non supera i 3 mesi ¹⁷⁻¹⁹. Tuttavia, un potenziale vantaggio di questo farmaco emerge da un'interessante revisione della letteratura (basata su larghi studi prospettici, non pediatrici), in cui esso risulta l'unico steroide nasale per cui viene riscontrato anche un significativo beneficio sulla sintomatologia oculare che spesso si associa alle riniti allergiche stagionali ²⁰.

Sul *triamcinolone acetone* nasale, risulta disponibile un solo studio pediatrico, randomizzato e controllato: 474 bambini di età compresa tra 2 e 5 anni sono stati inclusi nello studio, che ha previsto una durata di trattamento fino a 6 mesi (ad una dose di 110 mcg/die); dai risultati emerge un buon profilo di efficacia e sicurezza ²¹. Nello studio osservazionale condotto da Skoner et al., bambini di età compresa tra 6-14 anni e affetti da rinite allergica sono stati trattati per un periodo prolungato (1-2 anni), senza che siano state evidenziate conseguenze negative sulla crescita staturale ²².

Anche dagli studi pediatrici a disposizione in merito all'utilizzo della *budesonide* nasale, risulta un significativo beneficio sui sintomi della rinite allergica perenne in bambini ed adolescenti ²³. In particolare, due studi pediatrici che hanno incluso bambini di età compresa tra 3-8 anni trattati per periodi prolungati

(fino ad 1 anno) con budesonide (64 mcg/die) non hanno mostrato alcun effetto negativo sulla velocità di crescita e sull'asse corticosurrenalico ^{24 25}.

Come già detto, a differenza delle precedenti molecole, il *fluticasone propionato* nasale è l'unico per cui è indicata la prescrizione a partire dai 4 anni, essendo stato tra i primi steroidi nasali utilizzati in campo pediatrico per il trattamento della rinite allergica. La maggior parte degli studi pediatrici riguarda bambini di età superiore a 5-6 anni e adolescenti, trattati per periodi di circa 4-8 settimane, con evidenza di un profilo di efficacia e sicurezza paragonabile a quella degli altri steroidi nasali ^{26 27}. Tuttavia, Allen et al. hanno dimostrato un'ottima tollerabilità del fluticasone propionato in uno studio randomizzato, controllato e in doppio cieco su 150 bambini di età compresa tra 3 e 9 anni: il trattamento con 200 mcg/die per il periodo di un anno non ha mostrato differenze significative rispetto al gruppo di controllo trattato con placebo, sia in termini di reazioni avverse potenzialmente attribuibili al farmaco che in termini di velocità di crescita staturale ²⁸.

Quindi, sebbene gli studi pediatrici sul trattamento della rinite allergica con steroidi nasali siano meno numerosi rispetto a quelli relativi all'età adulta, molti sono di buona qualità e tutti dimostrano l'efficacia degli steroidi nasali anche nel bambino affetto sia da forme stagionali che perenni, senza evidenti differenze tra le diverse molecole disponibili in commercio. Per tutti gli steroidi nasali considerati, è disponibile, infatti, almeno uno studio randomizzato e controllato che includa bambini con età anche tra i 3-6 anni, mostrando profili di efficacia sovrapponibili. Per quanto riguarda la sicurezza, il trattamento con steroidi nasali nel bambino, così come nell'adulto, è associato a minimi o nulli effetti collaterali, rappresentati prevalentemente da faringodinia, epistassi, cefalea. In particolare, anche per trattamenti prolungati, non è descritto alcun rallentamento della velocità di crescita staturale, né un'inibizione dell'asse endocrino corticosurrenalico ^{29 30}.

In conclusione, per quanto in Italia le indicazioni delle aziende farmaceutiche riportino un limite inferiore di età pari a 6 anni, eccetto che per il fluticasone propionato (4 anni), la nostra breve e aggiornata revisione della letteratura, in accordo a quanto emerso dal Position Paper EAACI, supporta la possibilità di utilizzare gli steroidi nasali anche nei bambini a partire dai 3 anni di età, con un buon profilo di efficacia e di sicurezza. Dagli studi disponibili, non emerge la superiorità di un principio attivo rispetto ad un altro,

in termini di beneficio sintomatologico o di diversa incidenza di reazioni avverse. Tuttavia, il fluticasone furoato potrebbe avere un maggiore effetto sul controllo di sintomi oculari eventualmente associati alla rinite allergica.

RACCOMANDAZIONE N. 3:

La monoterapia con montelukast risulta efficace per il trattamento della rinite allergica in età pediatrica

Il montelukast appartiene alla classe farmacologica degli antagonisti recettoriali dei leucotrieni. In Italia, il montelukast attualmente è utilizzato principalmente in bambini con asma o con rinite allergica associata ad asma, essendo il farmaco prescrivibile in convenzione con il SSN in presenza di patologia asmatica e in associazione agli steroidi inalatori. Tuttavia, recenti evidenze suggeriscono potenziali benefici dell'utilizzo di anti-leucotrieni per il trattamento delle rinite allergica isolata, indicazione che è stata approvata, ad esempio, negli Stati Uniti ³¹.

La produzione di cisteinil-leucotrieni è documentata sia nella fase precoce che in quella tardiva della risposta immunologica che caratterizza la rinite allergica, esercitando questi una potente azione pro-infiammatoria a livello della mucosa nasale. Alcuni dati suggeriscono che tali mediatori possano anche influenzare in parte le caratteristiche della risposta immunologica adattativa che determina lo sviluppo della rinite allergica ³². A tal proposito, un piccolo studio su bambini affetti da rinite allergica persistente ha mostrato, ad esempio, un'influenza del trattamento con montelukast sul profilo citochinico del lavaggio nasale, con riduzione della produzione di IL-4 e IL-13 e aumento dell'espressione di IFN-gamma ³³.

Diversi studi randomizzati e controllati su popolazione adulta supportano la validità della monoterapia con montelukast per il trattamento della rinite allergica stagionale, con un'efficacia pari a quella degli antistaminici, se non addirittura superiore, almeno per quanto riguarda i sintomi ostruttivi notturni e, quindi, i disturbi del sonno correlati all'allergia ³⁴.

La meta-analisi di Wilson et al., che ha incluso studi controllati e randomizzati, conferma un modesto, ma significativo, miglioramento dei sintomi della rinite allergica stagionale con montelukast rispetto al placebo e, comunque, paragonabile a quello che si ottiene con

gli anti-istaminici, dei quali, pertanto, il montelukast può rappresentare un'alternativa terapeutica, qualora necessario³⁵. Invece, la meta-analisi condotta da Grainger et al., pur confermando il beneficio apportato dal montelukast rispetto al placebo, ha concluso per un effetto lievemente inferiore, ma statisticamente significativo, rispetto alla terapia anti-istaminica³⁶. Peraltro, un'analisi costo-beneficio ha stimato un costo globale maggiore nei pazienti trattati in prima linea con monoterapia con montelukast rispetto a quelli trattati con anti-istaminico³⁷.

In campo pediatrico, Chen et al. hanno condotto uno studio randomizzato e controllato con montelukast (vs. placebo e vs. cetirizina) su 60 bambini affetti da rinite allergica perenne di età compresa tra 2-6 anni. Dopo 12 settimane di trattamento, gli autori hanno dimostrato una eguale e significativa riduzione delle resistenze nasali sia con il montelukast che con la cetirizina e un eguale miglioramento della globalità dei sintomi, sulla base di uno specifico questionario completato dal genitore (*Pediatric Rhinoconjunctivitis Quality of Life Questionnaire*). Tuttavia, mentre la terapia anti-istaminica ha mostrato maggiore effetto sui sintomi irritativi, il montelukast si è rivelato superiore nel controllo dei sintomi ostruttivi e notturni³⁸.

Per quanto riguarda la rinite allergica stagionale, Razi et al. hanno condotto uno studio randomizzato e controllato, in doppio cieco, su 57 bambini di età compresa 7-14 anni: dopo 2 settimane di trattamento con montelukast, i pazienti hanno mostrato un significativo miglioramento dei sintomi³¹. In aggiunta, vari studi pediatrici eseguiti su pazienti trattati con montelukast perché affetti da asma bronchiale confermano gli effetti positivi di tale farmaco anche sui sintomi della rinite allergica^{39 40}.

In conclusione, anche in età pediatrica, il montelukast può rappresentare una valida alternativa alla prescrizione di anti-istaminici nella terapia della rinite allergica, qualora vi sia scarsa tolleranza o inadeguata risposta clinica con questo tipo di farmaci^{10 41}.

RACCOMANDAZIONE N. 4: **L'immunoterapia sublinguale è efficace per la cura della rinite allergica pediatrica associata a sensibilizzazione a pollini di graminacee ed acari della polvere**

L'immunoterapia specifica per il trattamento delle allergie consiste, in estrema sintesi, nella somministra-

zione al paziente di dosi crescenti di allergene fino a raggiungere una dose di mantenimento, con lo scopo di ottenere un controllo clinico della patologia allergica. In realtà, con l'immunoterapia specifica l'obiettivo non è solo quello di un miglior controllo sintomatologico con una parallela riduzione del consumo dei farmaci, ma anche quello di modificare la storia naturale della malattia allergica, prevenendo un'evoluzione peggiorativa dell'allergia (e.g. sviluppo di ulteriori sensibilizzazioni allergiche, sviluppo di ulteriori reattività d'organo allergene-specifiche) e fornendo potenziali prospettive di guarigione, anche completa, dalla malattia⁴².

Le modalità di somministrazione dell'immunoterapia specifica sono molteplici e, tra queste, quella iniettiva sottocutanea (*Sub-Cutaneous Immuno-Therapy, SCIT*) e quella orale sub-linguale (*Sub-Lingual Immuno-Therapy, SLIT*) costituiscono le forme maggiormente utilizzate su larga scala⁴³. Diversi studi dimostrano l'efficacia della SCIT per la rinite allergica dell'adulto¹. Inoltre, una revisione della letteratura molto recente ha mostrato una eguale validità della SCIT e della SLIT sulla rinite allergica stagionale, senza possibilità di dimostrare la superiorità dell'una o dell'altra⁴⁴. Per quanto SCIT e SLIT siano ritenute parimenti efficaci per il trattamento della rinite allergica e dell'asma bronchiale anche in età pediatrica, come emerge dalla recente review pubblicata su *Pediatrics*, di fatto, in Italia e in Europa, la SLIT viene preferita per la terapia delle allergie nei bambini; infatti, rispetto alla SCIT, essa presenta alcuni vantaggi pratici, in primis la maggiore facilità e minore invasività di somministrazione che, in età pediatrica, costituiscono un fattore fondamentale per una buona compliance del paziente e della famiglia e, quindi, per l'esito positivo della terapia. Inoltre, per quanto globalmente i profili di sicurezza delle due metodiche siano equiparabili, di fatto sono descritte, seppur raramente, reazioni sistemiche e/o severe (incluso un caso di anafilassi) in corso di SCIT, mentre non sono riportate in letteratura reazioni sistemiche per cui sia stata accertata una correlazione con la SLIT⁴⁵.

La revisione della letteratura condotta da Radulovic et al. su studi randomizzati, controllati e in doppio cieco, inerenti l'impiego della SLIT per il trattamento della rinite allergica, ha chiaramente dimostrato come questa forma di immunoterapia specifica determini una significativa riduzione dei sintomi allergici e dell'utilizzo di farmaci per il loro controllo. Da questo lavoro emergono anche dati che supportano l'utilizzo

della SLIT in età pediatrica, sia per la rinite allergica stagionale che per quella perenne ⁴⁶.

Come già accennato, a differenza degli altri farmaci utilizzati per il controllo dei sintomi correlati all'allergia, la SLIT si ripropone di influire sui meccanismi immunopatogenetici alla base della rinite allergica, con lo scopo di favorire lo sviluppo di una tolleranza immunologica allergene-specifica. Infatti, la SLIT potrebbe promuovere la ripolarizzazione della risposta linfocitaria T CD4 allergene-specifica da un profilo Th2 verso linfociti T regolatori o Th1 ⁴⁷. A titolo esemplificativo, anche un piccolo studio pediatrico caso-controllo, eseguito su bambini affetti da rinite allergica persistente dovuta a sensibilizzazione agli acari, ha mostrato che la SLIT, oltre a produrre un giovamento clinico, determina uno spostamento dell'equilibrio del sistema immunitario adattativo in tal senso: infatti, viene descritto un aumento della produzione di IL-10 sierica in associazione ad un'altrettanto significativa riduzione delle citochine di tipo Th2 ⁴⁸. In aggiunta alle modificazioni dell'omeostasi linfocitaria, molteplici studi hanno descritto anche alcune modificazioni anticorpali associate alla SLIT, quali un aumento di alcune sottoclassi di IgG, in particolare IgG4 allergene-specifiche, l'aumento delle risposte IgA mucosali e una riduzione delle IgE allergene-specifiche. Anche se l'esatto ruolo di queste modificazioni dell'assetto anticorpale non è ancora ben definito, la maggior parte dei lavori mostra una correlazione con il miglioramento degli score clinici ⁴⁶.

Le modificazioni indotte dalla SLIT sull'omeostasi del sistema immunitario potrebbero modificare la storia naturale della patologia allergica nella sua globalità, prevenendone quanto meno un'evoluzione clinica peggiorativa. Per quanto riguarda la rinite allergica, la SLIT può migliorare indubbiamente il controllo dei sintomi, fino a indurre uno stato di tolleranza immunologica che può persistere anche dopo la sospensione della terapia, per un periodo di tempo più o meno prolungato. Inoltre, essendo la rinite allergica un fattore di rischio per il successivo sviluppo di asma bronchiale, la SLIT può ridurre la probabilità che si sviluppi questo tipo di comorbidità ⁴⁹.

Pertanto, come evidenziato dalla meta-analisi condotta da Penagos et al., la SLIT in età pediatrica non dovrebbe essere considerata come un trattamento di secondo livello dopo il fallimento delle terapie farmacologiche convenzionali, ma potrebbe e dovrebbe rappresentare un efficace trattamento della rinite allergica del bambino, anche a partire dai 3 anni di

età ⁵⁰. La sicurezza di tale approccio è supportata anche dallo studio osservazionale condotto da Focchi et al., in cui 65 bambini di età compresa tra 3-7 anni sono stati trattati con SLIT a dosi elevate (mantenimento di 300 IR per 3 volte/settimana, per 12 mesi), per rinite allergica stagionale o perenne. Gli autori non hanno riscontrato reazioni avverse maggiori o più numerose nel gruppo di bambini con meno di 5 anni rispetto a quelli di età superiore ⁵¹.

Nella discussione in merito all'indicazione della SLIT nella terapia della rinite allergica in età pediatrica, a nostro parere, è opportuno distinguere tra l'immunoterapia specifica della rinite intermittente o stagionale dovuta ad allergia a graminacee e quello dell'immunoterapia specifica della rinite persistente o perenne associata a sensibilizzazione all'acaro della polvere. Per quanto riguarda la SLIT per la rinite allergica associata a sensibilizzazione alle graminacee, è utile fare alcune premesse, al fine di poter interpretare meglio i dati che risultano dagli studi clinici eseguiti in merito. Innanzitutto, in Europa sono utilizzate principalmente due tipologie di preparazioni, con indicazione all'utilizzo a partire dai 5 anni di età. Una formulazione è costituita da un estratto allergenico contenente 5 varietà di polline di graminacee (erba mazzolina/*Dactylis glomerata* L., paleo odoroso/*Anthoxanthum odoratum* L., logliarello/*Lolium perenne* L., erba dei prati/*Poa pratensis* L., e codolina/*Phleum pratense* L.). Il dosaggio viene espresso in termini di indice di reattività (IR), che rappresenta una misura dell'allergenicità dell'estratto, secondo quanto definito dall'azienda produttrice: il valore di 100 IR/ml viene assegnato a un estratto quando, mediante skin prick test su un campione di 30 pazienti sensibilizzati all'allergene, produce un pomfo di diametro di 7 mm, in termini di media geometrica. L'altro prodotto è un estratto di allergeni standardizzati di polline di una pianta appartenente alla famiglia delle Graminacee, ossia *Phleum pratense*. Esso è prodotto nella formulazione di 75.000 SQ-T (*Standardised Quality Units-Tablet*) per compressa di liofilizzato orale. Al fine di poter confrontare meglio studi che usino un prodotto piuttosto che l'altro, la dose 300 IR del primo e di 75000 SQ-T del secondo corrispondono, rispettivamente, a circa 20 mcg e 15 mcg di Phl p5, che costituisce l'allergene maggiore dei pollini di graminacee ^{1 52}.

Inoltre, per il trattamento della rinite allergica intermittente, sono descritti diversi regimi di somministrazione: continuo, pre-stagionale, pre-/co-stagionale e costagionale ⁵³. Infine, è opportuno sottolineare che i

vari prodotti per la SLIT possono avere problematiche di standardizzazione e che, nei molteplici studi clinici, possono essere utilizzati a diversi dosaggi e con diversi schemi di trattamento ⁵².

Tutti questi aspetti costituiscono un elemento di difficoltà nella valutazione dei risultati delle ricerche cliniche e, quindi, anche delle meta-analisi che ne derivano.

Tuttavia, le revisioni della letteratura relative alla SLIT nell'ambito della rinite allergica, seppur con le problematiche sopra esposte, attribuiscono a questa terapia un beneficio sintomatologico superiore al 20% rispetto al placebo, anche in età pediatrica. Diversi studi randomizzati, controllati e in doppio cieco hanno recentemente supportato questa evidenza ^{46 50 54}. Recentemente, Wahn et al. hanno realizzato uno studio multicentrico con 207 bambini, in cui quelli sottoposti a SLIT hanno ricevuto alte dosi di un estratto allergenico a 5 componenti (pari a 40 mcg di Phl p5 per ogni dose di mantenimento), secondo uno schema pre-/co-stagionale. I risultati ottenuti hanno confermato chiaramente l'efficacia e la sicurezza della SLIT ad alte dosi per il trattamento della rinite allergica da graminacee in bambini di età compresa tra 4-12 anni ⁵⁵.

Lo schema di trattamento continuo è scarsamente utilizzato per motivi economici, oltre a porre problematiche relative alla compliance terapeutica. Inoltre, lo studio di Stelmach et al., condotto per 2 anni su 60 bambini affetti da rinite allergica da graminacee, non ha mostrato una superiorità del regime continuo di trattamento rispetto a quello pre-costagionale: infatti, entrambe le modalità di SLIT si sono rivelate sicure e hanno avuto pari effetti positivi sia sullo score sintomatologico che in quello relativo ai farmaci ⁵⁶.

Nello studio di Pajno et al., il trattamento co-stagionale risulta parimenti efficace a quello pre-costagionale (iniziato circa 4 mesi prima della stagione pollinosa), ma solo negli anni di terapia successivi al primo. Infatti, la SLIT pre-costagionale risulta essere la modalità di trattamento di scelta per la rinite allergica da graminacee, mostrando una completa efficacia già dal primo anno di terapia ^{53 57}.

Il trattamento pre-costagionale con estratto monoallergenico "SQ-standardized" (pari ad un mantenimento di 15 mcg/die di Phl p5, a partire da 8 settimane prima della stagione pollinosa) ha mostrato una riduzione dello score sintomatologico di circa il 25% rispetto al placebo e una riduzione del 34% del ricorso ai farmaci (fino al 65% nel periodo di massime concentrazioni pollinose nell'atmosfera) ⁵⁸.

Analogamente, in adolescenti e bambini di età com-

presa tra 5-11 anni, il trattamento pre-costagionale con estratto a cinque componenti 300 IR (con mantenimento di 300 IR/die pari a 20 mcg/die di Phl p5, a partire da 4 mesi prima dell'inizio della stagione pollinosa) ha mostrato una notevole efficacia con una riduzione dello score sintomatologico della rinite allergica di circa il 28% rispetto al placebo, oltre alla riduzione del ricorso ai farmaci, soprattutto nel periodo di picco pollinoso ⁵⁹.

In sintesi, da questa breve rassegna della letteratura, emerge che entrambi gli estratti di graminacee mostrano una certa efficacia, soprattutto con uno schema di trattamento pre-costagionale. Tuttavia, non sono disponibili dati che permettano di concludere per la superiorità dell'uno sull'altro: è verosimile che i due estratti possano avere efficacia diversa in base al profilo specifico di sensibilizzazione alle graminacee del singolo paziente.

Per quanto riguarda la SLIT nella terapia della rinite allergica associata a sensibilizzazione agli acari, gli studi specifici per l'età pediatrica sono meno abbondanti, hanno una numerosità ridotta e giungono a conclusioni spesso contrastanti. Larenas-Linneman et al. hanno appena pubblicato un'approfondita revisione della letteratura dal 2009 al 2012, analizzando le evidenze sulla efficacia della SLIT in campo pediatrico. Per quanto riguarda la rinite allergica alle graminacee, gli autori concludono che esiste una robusta evidenza dell'efficacia della SLIT tramite lo schema pre-costagionale, a partire da un'età di 5 anni e probabilmente anche in bambini più piccoli (> 3-4 anni), come già abbiamo evidenziato. Invece, essi concludono che l'evidenza di efficacia della SLIT sulla rinite allergica persistente associata a sensibilizzazione agli acari è di moderata-bassa qualità. Infatti, nel periodo di tempo considerato dagli autori, meno di 10 studi pediatrici hanno descritto l'utilizzo della SLIT per acari in bambini con rinite allergica persistente e diversi di questi riguardano principalmente pazienti con comorbidità asmatica. Peraltro, i risultati ottenuti in merito al beneficio della SLIT sui sintomi nasali e sul ricorso ai farmaci sono stati contrastanti, impedendo di trarre conclusioni di qualità sufficientemente buona ⁶⁰.

Ad esempio, un recente studio pediatrico (randomizzato, controllato, in doppio cieco) su 31 bambini di età compresa tra 7-15 anni ha mostrato un significativo miglioramento dello score sintomatologico a seguito di un protocollo di SLIT continuativa per 40 settimane. Gli autori rilevano che il beneficio ha iniziato a essere significativo a partire dalla 24^a settimana

di trattamento e, soprattutto, che l'effetto positivo della SLIT è ancora presente a distanza di un anno dal termine della terapia ⁶¹. Viceversa, un altro studio simile su 22 bambini con rinocongiuntivite allergica persistente (età 5-10 anni) ha raggiunto conclusioni opposte: dopo 12 mesi di trattamento, nessuna differenza significativa dei sintomi nasali e/o oculari e sul ricorso a farmaci è stata riscontrata tra il gruppo sottoposto a SLIT e quello trattato con placebo. Tuttavia, è importante segnalare che, in tale studio, il gruppo di controllo sviluppa comunque un'iper-reattività bronchiale aspecifica con una frequenza 3 volte superiore rispetto al gruppo trattato ⁶².

Infine, è interessante segnalare un'iniziale evidenza di efficacia di una doppia SLIT graminacee/acaro in pazienti polisensibilizzati con rinite allergica. Swamy et al. hanno recentemente pubblicato un piccolo studio unicentrico, randomizzato e controllato in doppio cieco (n = 30), il quale ha incluso sia bambini che adulti. Gli autori hanno trattato i pazienti con la doppia SLIT per un anno, riscontrando un significativo miglioramento dei sintomi e del medication score. Inoltre, gli autori osservano che tale effetto viene mantenuto anche a distanza di 12 mesi dalla sospensione del trattamento ⁶³.

In conclusione, finora la maggiore evidenza a supporto dell'utilizzo della SLIT in pazienti con allergia respiratoria agli acari non deriva tanto dal miglior controllo dei sintomi della rinite allergica, quanto piuttosto dalla potenziale prevenzione dell'evoluzione asmatica in pazienti con rinite allergica e dal miglior controllo clinico nei pazienti con asma bronchiale. Ulteriori studi, tuttavia, sono necessari per avere evidenze conclusive a tal proposito.

Bibliografia

- 1 Roberts G, Xatzipsalti M, Borrego LM, et al. *Paediatric rhinitis: position paper of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology*. Allergy 2013;68:1102-16.
- 2 Dykewicz MS, Hamilos DL. *Rhinitis and sinusitis*. J Allergy Clin Immunol 2010;125(Suppl 2):S103-15.
- 3 Harbour R, Miller J. *A new system for grading recommendations in evidence based guidelines*. BMJ 2001;323:334-6.
- 4 Simons FE, Akdis CA. *Histamine and H1-antihistamines*. In: Adkinson NF Jr, Bochner BS, Busse WW, et al., eds. *Middleton's allergy: principles and practice*. 7th ed. St Louis: Mosby 2009, pp. 1517-48.
- 5 Simons FE, Simons KJ. *Histamine and H1-antihistamines: celebrating a century of progress*. J Allergy Clin Immunol 2011;128:1139-50.
- 6 Kaliner MA, Berger WE, Ratner PH, et al. *The efficacy of intranasal antihistamines in the treatment of allergic rhinitis*. Ann Allergy Asthma Immunol 2011;106(Suppl 2):S6-S11.
- 7 Shah SR, Nayak A, Ratner P, et al. *Effects of olopatadine hydrochloride nasal spray 0.6% in the treatment of seasonal allergic rhinitis: a phase III, multicenter, randomized, double-blind, active- and placebo-controlled study in adolescents and adults*. Clin Ther 2009;31:99-107.
- 8 Benninger M, Farrar JR, Blaiss M, et al. *Evaluating approved medications to treat allergic rhinitis in the United States: an evidence-based review of efficacy for nasal symptoms by class*. Ann Allergy Asthma Immunol 2010;104:13-29.
- 9 Herman D, Garay R, Le Gal M. *A randomized double-blind placebo controlled study of azelastine nasal spray in children with perennial rhinitis*. Int J Pediatr Otorhinolaryngol 1997;37:1-8.
- 10 Phan H, Moeller ML, Nahata MC. *Treatment of allergic rhinitis in infants and children: efficacy and safety of second-generation antihistamines and the leukotriene receptor antagonist montelukast*. Drugs 2009;69:2541-76.
- 11 <http://www.torinomedica.it/farmaci/schedetecniche/>.
- 12 Ratner PH, Meltzer EO, Teper A. *Mometasone furoate nasal spray is safe and effective for 1-year treatment of children with perennial allergic rhinitis*. Int J Pediatr Otorhinolaryngol 2009;73:651-7.
- 13 Chur V, Small CB, Stryszak P, et al. *Safety of mometasone furoate nasal spray in the treatment of nasal polyps in children*. Pediatr Allergy Immunol 2013;24:33-8.
- 14 Baena-Cagnani CE, Patel P. *Efficacy and long-term safety of mometasone furoate nasal spray in children with perennial allergic rhinitis*. Curr Med Res Opin 2010;26:2047-55.
- 15 Meltzer EO, Baena-Cagnani CE, Gates D, et al. *Relieving nasal congestion in children with seasonal and perennial allergic rhinitis: efficacy and safety studies of mometasone furoate nasal spray*. World Allergy Organ J 2013;6:5-14.
- 16 Máspero JF, Rosenblut A, Finn A Jr, et al. *Safety and efficacy of fluticasone furoate in pediatric patients with perennial allergic rhinitis*. Otolaryngol Head Neck Surg 2008;138:30-7.
- 17 Meltzer EO, Tripathy I, Máspero JF, et al. *Safety and tolerability of fluticasone furoate nasal spray once daily in paediatric patients aged 6-11 years with allergic rhinitis: subanalysis of three randomized,*

- double-blind, placebo-controlled, multicentre studies. *Clin Drug Investig* 2009;29:79-86.
- 18 Gradman J, Caldwell MF, Wolthers OD. A 2-week, crossover study to investigate the effect of fluticasone furoate nasal spray on short-term growth in children with allergic rhinitis. *Clin Ther* 2007;29:1738-47.
 - 19 Tripathy I, Levy A, Ratner P, et al. HPA axis safety of fluticasone furoate nasal spray once daily in children with perennial allergic rhinitis. *Pediatr Allergy Immunol* 2009;20:287-94.
 - 20 Keith PK, Scadding GK. Are intranasal corticosteroids all equally consistent in managing ocular symptoms of seasonal allergic rhinitis? *Curr Med Res Opin* 2009;25:2021-41.
 - 21 Weinstein S, Qaqundah P, Georges G, et al. Efficacy and safety of triamcinolone acetonide aqueous nasal spray in children aged 2 to 5 years with perennial allergic rhinitis: a randomized, double-blind, placebo-controlled study with an open-label extension. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2009;102:339-44.
 - 22 Skoner DP, Gentile DA, Doyle WJ. Effect on growth of long-term treatment with intranasal triamcinolone acetonide aqueous in children with allergic rhinitis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2008;101:431-6.
 - 23 Fokkens WJ, Cserhati E, dos Santos JM, et al. Budesonide aqueous nasal spray is an effective treatment in children with perennial allergic rhinitis, with an onset of action within 12 hours. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2002;89:279-84.
 - 24 Kim KT, Rabinovitch N, Uryniak T, et al. Effect of budesonide aqueous nasal spray on hypothalamic-pituitary-adrenal axis function in children with allergic rhinitis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2004;93:61-7.
 - 25 Murphy K, Uryniak T, Simpson B, et al. Growth velocity in children with perennial allergic rhinitis treated with budesonide aqueous nasal spray. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2006;96:723-30.
 - 26 Boner A, Sette L, Martinati L, et al. The efficacy and tolerability of fluticasone propionate aqueous nasal spray in children with seasonal allergic rhinitis. *Allergy* 1995;50:498-505.
 - 27 Ngamphaiboon J, Thepchatri A, Chatchatee P, et al. Fluticasone propionate aqueous nasal spray treatment for perennial allergic rhinitis in children. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1997;78:479-84.
 - 28 Allen DB, Meltzer EO, Lemanske RF Jr, et al. No growth suppression in children treated with the maximum recommended dose of fluticasone propionate aqueous nasal spray for one year. *Allergy Asthma Proc* 2002;23:407-13.
 - 29 Schenkel EJ, Berger WE. Treatment of allergic rhinitis with intranasal steroids and their effects on the lower airway. *Pediatr Ann* 2000;29:422-4.
 - 30 Dibildox J. Safety and efficacy of mometasone furoate aqueous nasal spray in children with allergic rhinitis: results of recent clinical trials. *J Allergy Clin Immunol* 2001;108(Suppl 1):S54-58.
 - 31 Razi C, Bakirtas A, Harmanci K, et al. Effect of montelukast on symptoms and exhaled nitric oxide levels in 7- to 14-year-old children with seasonal allergic rhinitis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2006;97:767-74.
 - 32 Haberal I, Corey JP. The role of leukotrienes in nasal allergy. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2003;129:274-9.
 - 33 Ciprandi G, Frati F, Marcucci F, et al. Nasal cytokine modulation by montelukast in allergic children: a pilot study. *Eur Ann Allergy Clin Immunol* 2003;35:295-9.
 - 34 Lagos JA, Marshall GD. Montelukast in the management of allergic rhinitis. *Ther Clin Risk Manag* 2007;3:327-32.
 - 35 Wilson AM, O'Byrne PM, Parameswaran K. Leukotriene receptor antagonists for allergic rhinitis: a systematic review and meta-analysis. *Am J Med* 2004;116:338-44.
 - 36 Grainger J, Drake-Lee A. Montelukast in allergic rhinitis: a systematic review and meta-analysis. *Clin Otolaryngol* 2006;31:360-7.
 - 37 Hay J, Jhaveri M, Tangirala M, et al. Cost and resource utilization comparisons of second-generation antihistamines vs. montelukast for allergic rhinitis treatment. *Allergy Asthma Proc* 2009;30:634-42.
 - 38 Chen ST, Lu KH, Sun HL, et al. Randomized placebo-controlled trial comparing montelukast and cetirizine for treating perennial allergic rhinitis in children aged 2-6 yr. *Pediatr Allergy Immunol* 2006;17:49-54.
 - 39 Li AM, Abdullah VJ, Tsen CS, et al. Leukotriene receptor antagonist in the treatment of childhood allergic rhinitis—a randomized placebo-controlled study. *Pediatr Pulmonol* 2009;44:1085-92.
 - 40 Keskin O, Alyamac E, Tuncer A, et al. Do the leukotriene receptor antagonists work in children with grass pollen-induced allergic rhinitis? *Pediatr Allergy Immunol* 2006;17:259-68.
 - 41 Bollinger ME, Diette GB, Chang CL, et al. Patient characteristics and prescription fill patterns for allergic rhinitis medications, with a focus on montelukast, in a commercially insured population. *Clin Ther* 2010;32:1093-102.
 - 42 Minelli M, Frati F, Di Gioacchino M. Basi immunologiche dell'immunoterapia specifica. In: *Immunoterapia specifica sublinguale: dalle basi scientifiche alla pratica clinica*. Milano: Ed. Sinergie, 2007. p. 15-24.
 - 43 Malling H-J, Abreu-Nogueira J, Alvarez-Cuesta E, et al. Local immunotherapy. *Allergy* 1998;53:933-44.

- 44 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;131:1361-6.
- 45 Kim JM, Lin SY, Suarez-Cuervo C, et al. *Allergen-specific immunotherapy for pediatric asthma and rhinoconjunctivitis: a systematic review*. Pediatrics 2013;131:1155-67.
- 46 Radulovic S, Wilson D, Calderon M, et al. *Systematic reviews of sublingual immunotherapy (SLIT)*. Allergy 2011;66:740-52.
- 47 Calderón MA, Simons FE, Malling HJ, et al. *Sublingual allergen immunotherapy: mode of action and its relationship with the safety profile*. Allergy 2012;67:302-11.
- 48 Barberi S, Villa MP, Pajno GB, et al. *Immune response to sublingual immunotherapy in children allergic to mites*. J Biol Regul Homeost Agents 2011;25:627-34.
- 49 Novembre E, Galli E, Landi F, et al. *Coseasonal sublingual immunotherapy reduces the development of asthma in children with allergic rhinoconjunctivitis*. J Allergy Clin Immunol 2004;114:851-7.
- 50 Penagos M, Compalati E, Tarantini F, et al. *Efficacy of sublingual immunotherapy in the treatment of allergic rhinitis in pediatric patients 3 to 18 years of age: a meta-analysis of randomized, placebo-controlled, double-blind trials*. Ann Allergy Asthma Immunol 2006;97:141-8.
- 51 Fiocchi A, Pajno G, La Grutta S, et al. *Safety of sublingual-swallow immunotherapy in children aged 3 to 7 years*. Ann Allergy Asthma Immunol 2005;95:254-8.
- 52 Incorvaia C, Masieri S, Scurati S, et al. *The current role of sublingual immunotherapy in the treatment of allergic rhinitis in adults and children*. J Asthma Allergy 2011;4:13-7.
- 53 Lombardi C, Incorvaia C, Braga M, et al. *Administration regimens for sublingual immunotherapy to pollen allergens: what do we know?* Allergy 2009;64:849-54.
- 54 Di Bona D, Plaia A, Scafidi V, et al. *Efficacy of sublingual immunotherapy with grass allergens for seasonal allergic rhinitis: a systematic review and meta-analysis*. J Allergy Clin Immunol 2010;126:558-66.
- 55 Wahn U, Klimek L, Ploszczuk A, et al. *High-dose sublingual immunotherapy with single-dose aqueous grass pollen extract in children is effective and safe: a double-blind, placebo-controlled study*. J Allergy Clin Immunol 2012;130:886-93.
- 56 Stelmach I, Kaluzińska-Parzyszek I, Jerzynska J, et al. *Comparative effect of pre-coseasonal and continuous grass sublingual immunotherapy in children*. Allergy 2012;67:312-20.
- 57 Pajno GB, Caminiti L, Crisafulli G, et al. *Direct comparison between continuous and coseasonal regimen for sublingual immunotherapy in children with grass allergy: a randomized controlled study*. Pediatr Allergy Immunol 2011;22:803-7.
- 58 Bufe A, Eberle P, Franke-Beckmann E, et al. *Safety and efficacy in children of an SQ-standardized grass allergen tablet for sublingual immunotherapy*. J Allergy Clin Immunol 2009;123:167-73.
- 59 Halken S, Agertoft L, Seidenberg J, et al. *Five-grass pollen 300IR SLIT tablets: efficacy and safety in children and adolescents*. Pediatr Allergy Immunol 2010;21:970-6.
- 60 Larenas-Linnemann D, Blaiss M, Van Bever HP, et al. *Pediatric sublingual immunotherapy efficacy: evidence analysis, 2009-2012*. Ann Allergy Asthma Immunol 2013;110:402-15.
- 61 Yonekura S, Okamoto Y, Sakurai D, et al. *Sublingual immunotherapy with house dust extract for house dust-mite allergic rhinitis in children*. Allergol Int 2010;59:381-8.
- 62 Aydogan M, Eifan AO, Keles S, et al. *Sublingual immunotherapy in children with allergic rhinoconjunctivitis mono-sensitized to house-dust-mites: a double-blind-placebo-controlled randomised trial*. Respir Med 2013;107:1322-9.
- 63 Swamy RS, Reshamwala N, Hunter T, et al. *Epigenetic modifications and improved regulatory T-cell function in subjects undergoing dual sublingual immunotherapy*. J Allergy Clin Immunol 2012;130:215-24.