

ARIA (Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma) 2019.

Percorsi di cura per la rinite allergica – ITALIA

Giovanni Passalacqua¹, Lorenzo Cecchi², Giorgio Walter Canonica³, Carlo Lombardi⁴,
Maria Teresa Ventura⁵, Claus Bachert⁶, Wystke J Fokkens⁷, Tari Haahtela⁸, Ludger Klimek⁹,
Nikos G Papadopoulos¹⁰, Oliver Pfaar¹¹, Arunas Valiulis¹², Gabrielle L Onorato¹³,
Wienczyslawa Czarlewski¹⁴, Anna Bedbrook¹³, Jean Bousquet^{13,15,16} on behalf of ARIA-
ITALIA*

1 Clinica di Malattie Respiratorie e Allergologia, IRCCS Policlinico S.Martino, Università di Genova

2 S.O.S. Allergologia Immunologia Clinica, USL Toscana Centro, Prato, Università di Firenze

3 Centro di Medicina Personalizzata: Asma e Allergologia. Università Humanitas, Rozzano, Milano

4 *Departmental Unit of Allergology & Respiratory Diseases*, Fondazione Poliambulanza, Brescia

5 Unità di Immunoallergologia Geriatrica, Università di Bari

6 Upper Airways Research Laboratory, ENT Dept, Ghent University Hospital, Ghent, Belgium.

7 Department of Otorhinolaryngology, Amsterdam University Medical Centres, AMC, Amsterdam, the Netherlands, Euforea, Brussels, Belgium.

8 Skin and Allergy Hospital, Helsinki University Hospital, and University of Helsinki, Helsinki, Finland.

9 Center for Rhinology and Allergology, Wiesbaden, Germany.

10 Division of Infection, Immunity & Respiratory Medicine, Royal Manchester Children's Hospital,

University of Manchester, Manchester, UK and Allergy Department, 2nd Pediatric Clinic, Athens

General Children's Hospital "P&A Kyriakou," University of Athens, Athens, Greece.

11 Department of Otorhinolaryngology, Head and Neck Surgery, Section of Rhinology and Allergy,

University Hospital Marburg, Philipps-Universität Marburg, Germany

12 Vilnius University Faculty of Medicine, Institute of Clinical Medicine & Institute of Health Sciences, Vilnius, Lithuania.

13 MACVIA-France, Fondation partenariale FMC VIA-LR, Montpellier, France.

14 Medical Consulting Czarlewski, Levallois, France.

15 INSERM U 1168, VIMA : Ageing and chronic diseases Epidemiological and public health

approaches, Villejuif, Université Versailles St-Quentin-en-Yvelines, UMR-S 1168, Montigny le

Bretonneux, France

16 Euforea, Brussels, Belgium, and Charité, Universitätsmedizin Berlin, Humboldt-Universität zu

Berlin, and Berlin Institute of Health, Comprehensive Allergy Center, Department of Dermatology and

Allergy, Berlin, Germany.

***GRUPPO ARIA-ITALIA. Chairmen: Carlo Lombardi⁴ and Giovanni Passalacqua¹**

Stefania Arasi¹⁷, Diego Bagnasco¹, Iliaria Baiardini¹, Roberto Bernardini¹⁸, Maria Beatrice Bilò¹⁹,

Sergio Bonini²⁰, G.Walter Canonica³, Rikki F. Canevari²¹, Antonio Caviglia²², Lorenzo Cecchi², Enrico

Compalati¹, Marcello Cottini²³, Mariangiola Crivellaro²⁴, Marzia Duse²⁵, Alessandro Fiocchi²⁶, Ilenia

Folletti²⁷, Matteo Gelardi²⁸, Enrico Heffler³, Cristoforo Incorvaia²⁹, Antonio Infantino³⁰, Massimo

Landi³¹, Gualtiero Leo³², Enrico Maggi³³, Gianluigi Marseglia³⁴, Giovanni Melioli³, Manlio Milanese³⁵,

Antonino Musarra³⁶, Eustachio Nettis³⁷, Giovanni Pajno¹⁷, Gianni Pala³⁸, Diego Peroni³⁹, Erminia

Ridolo⁴⁰, Giovanni Rolla⁴¹, Oliviero Rossi⁴², Eleonora Savi⁴³, Gianenrico Senna⁴⁴, Filippo Tesi⁴⁵,

Massimo Triggiani⁴⁶, Marzio Uberti⁴⁷, Maria Teresa Ventura⁵, Maria Teresa Zedda⁴⁸.

17. Department of Pediatrics, Allergy Unit, University of Messina

18. Pediatric Unit, San Giuseppe Hospital, Empoli

- 49 19. Department of Clinical and Molecular Sciences – Polytechnic University of Marche and Allergy
50 Unit - Department of Internal Medicine - University Hospital Ospedali Riuniti di Ancona, Ancona
51 20. Institute of Translational Pharmacology, Italian National Research Council, Rome
52 21. Dept of Otolaryngology, IRCCS Policlinico S.Martino, Università di Genova
53 22. National Healthcare System, Saronno
54 23. Private Practice, Allergy and Respiratory Diseases, Bergamo
55 24. Allergology Service, Department of Medicine and Public Health, Università di Padova,
56 25. Division of Pediatric Immunology and Rheumatology, Department of Pediatrics, Sapienza
57 University of Rome, Rome
58 26. Division of Allergy, Department of Pediatric Medicine - The Bambino Gesù Children's Research
59 Hospital, Holy See, Rome
60 27. Department of Medicine, Section of Occupational Medicine, Respiratory Diseases and
61 Occupational and Environmental Toxicology, University of Perugia, Perugia
28. Section of Otolaryngology, Department of Basic Medical Science, Neuroscience and Sensory Organs,
University of Bari
62 29. Cardiac/Pulmonary Rehabilitation, ASST Pini/CTO, Milan
63 30. Italian National Healthcare System
64 31. Italian Pediatric National Healthcare System, Turin
65 32. Allergologia Pediatrica Buzzi, Ospedale dei Bambini Vittore Buzzi, Milano
66 33. Università degli studi di Firenze
67 34. Department of Pediatrics, Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo, University of Pavia
68 35. Division of Pneumology, S.Corona Hospital, Pietra Ligure
69 36. Servizio di Allergologia, Casa della Salute di Scilla, Reggio Calabria
70 37. Section of Allergology and Clinical Immunology, Department of Internal Medicine and Infectious
71 Diseases, University of Bari, Italy
72 38. Occupational Physician's Division, Healthcare Authority of Sardinia, Area of Sassari
73 39. Pediatrics, Dept. of Experimental Medicine, University of Pisa
74 40. Medicine and Surgery Department, University of Parma
75 41. Allergy and Immunology, AO Mauriziano Hospital, University of Turin
76 42. Immunoallergology Unit, Careggi University Hospital, Florence
77 43. Departmental Unit of Allergology, G.Da Saliceto Hospital, Piacenza
78 44. Asthma Center and Allergy Unit, University of Verona and General Hospital, Verona
79 45. Federasma e Allergia, Italian Federation of the asthmatic patients, Prato
80 46. Department of Medicine, Surgery and Dentistry 'Scuola Medica Salernitana', University of Salerno
81 47. Italian National Healthcare System
82 48. Italian National Pharmacy System

83

84 **Correspondence**

85 Prof. G. Passalacqua

86 Clinica di Malattie Respiratorie e Allergologia

87 IRCCS Policlinico S.Martino – IST – Università di Genova

88 passalacqua@unige.it

89

90

91 **Parole chiave: rinite allergica; line guida; ARIA; terapia farmacologica; app; tecnologia**
92 **digitale; immunoterapia specifica**

93	Abbreviazioni
94	
95	AIT: Allergen immunotherapy
96	AR: Allergic rhinitis
97	ARIA: Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma
98	CDSS: Clinical decision support system
99	CRD: Chronic respiratory disease
100	DB-PC-RCT: Double-blind, placebo-controlled, randomized trial
101	EIP on AHA: European Innovation Partnership on Active and Healthy Ageing
102	EIT: European Institute for Innovation and Technology
103	EU: European Union
104	GRADE: Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation
105	ICER: Incremental cost effectiveness ratio
106	ICP: Integrated care pathway
107	JA-CHRODIS: Joint Action on Chronic Diseases and Promoting Healthy Ageing across the Life Cycle
108	MACVIA: Fighting chronic diseases for active and healthy ageing
109	MASK-air®: (formerly Allergy Diary)
110	MASK: Mobile Airways Sentinel Network
111	NICE: National Institute for Health and Clinical Excellence (UK)
112	PCP: Primary health care professional
113	QALY: Quality-adjusted life year
114	QOL: Quality-of-life
115	RCT: Randomized controlled trials
116	RWE: Real-world evidence
117	SmPC: Summary of product characteristics
118	SCIT: Subcutaneous immunotherapy
119	SCUAD: Severe Chronic Upper Airway Disease
120	SLIT: Sublingual immunotherapy
121	WHO: World Health Organization
122	

123

124 **Introduzione**

125 I costi economici ed il peso sociale delle malattie allergiche continuano ad aumentare
126 rapidamente. Pertanto è necessario un cambiamento nelle strategie di gestione della
127 malattia, in accordo con lo sviluppo dei nuovi approcci tecnologici per la cura integrata. E'
128 stato tenuto il 3 Dicembre 2018 un incontro a Parigi dedicato al trattamento delle malattie
129 croniche. L'incontro è stato organizzato da MASK (Mobile Airways Sentinel Network) (1) e
130 POLLAR (Impact of Air Pollution on Asthma and Rhinitis, EIT Health) (2), in collaborazione con
131 operatori sanitari ed organizzazioni di pazienti, nel contesto delle malattie respiratorie e
132 allergiche (**Figura 1**). E' stato raccomandato l'utilizzo in real-life dei "percorsi integrati di
133 cura" (Integrated Care Pathways, ICP) soprattutto impiegando gli strumenti digitali, integrati
134 e centrati sul paziente per la gestione di rinite ed asma allergiche, con le loro comorbidità e la
135 valutazione dell'esposizione ambientale (1).

136 **Figura 1: le Organizzazioni che hanno sostenuto il meeting**

137

138

139

140

141

142

143

144

145



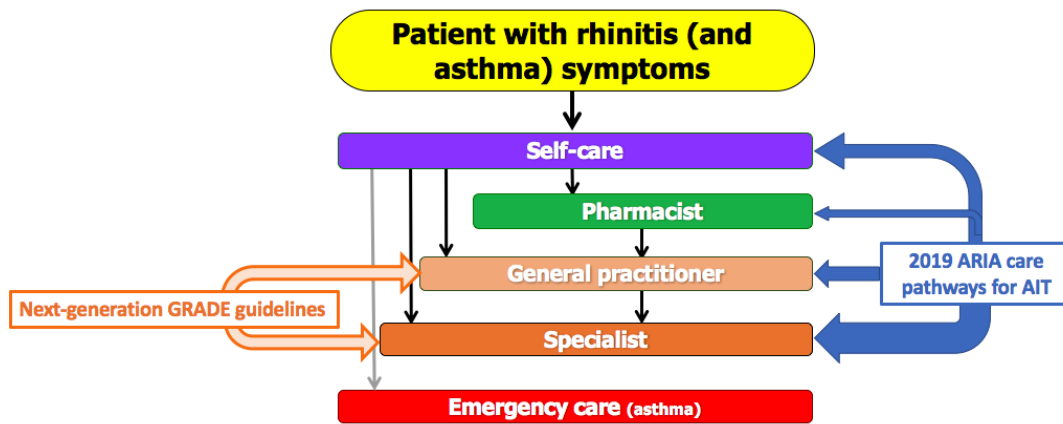
146 Gli ICP (percorsi di cura integrati) sono piani strutturati di gestione multi-disciplinare, che
147 considerano in dettaglio i principali step di trattamento del paziente. (3). Gli ICP
148 promuovono il trasferimento delle Linee Guida ai protocolli locali, per adattarli alla pratica
149 clinica della regione geografica. (4, 5). I primi esperimenti sono stati fatti con AIRWAYS ICPs
150 (Integrated care pathways for airway diseases) (6), che ha costituito la base per lo sviluppo
151 degli ICP per rinite, asma e le loro comorbidità (7, 8).

152 Per quanto riguarda la rinite allergica (RA), emerge la necessità di sviluppare strumenti di
153 nuova generazione e nuove linee guida per la gestione della patologia, comprese anche le
154 ICPs per l'immunoterapia allergene-specifica (AIT). Questo articolo riporta un "executive

155 summary”(Figura 2), applicato alle varie realtà sociali e geografiche per adattarsi al meglio ai
156 singoli sistemi sanitari.

157

158 **Figura 2: I percorsi di cura di nuova generazione ARIA**



159

160 **1. La situazione in Italia**

161 **1.1 Prevalenza**

162 In Italia la RA è presente in circa il 15-20% della popolazione generale (variabile a seconda del
163 metodo di rilevamento), con un picco di prevalenza negli adolescenti e giovani adulti. Recenti lavori
164 epidemiologici stimano che molto presto sarà affetto circa un terzo della popolazione generale.
165 L'asma riporta una prevalenza di circa il 10%, con il 10% di questi a loro volta considerati affetti da
166 asma grave secondo la classificazione ERS/ATS (9). Esistono pochi dati di farmacoeconomia, ma il
167 carico sociale è comunque considerato elevato (10-13). Peraltro, una quota rilevante di pazienti con
168 RA non risulta controllato, si autogestisce con farmaci OTC, non si rivolge al medico curante e fa largo
169 uso di medicine complementari/alternative (14-16).

170 **1.2 Rischi ambientali specifici**

171 L'Italia ha una conformazione geografica particolare in quanto si estende per circa 1.900 Km
172 in direzione Nord-Sud e per un Massimo di 600 Km in direzione Est-Ovest. E' circondata per tre lati
173 dal mar Mediterraneo, con circa 7.550 Km di costa. La situazione geografica consente la presenza di
174 numerose specie polliniche con distribuzioni preferenziali: betulacee e ambrosia al nord, cupressacee
175 al centro, parietaria ed olivo al centro-sud. Le graminacee e l'acaro della polvere sono ubiquitarie. Il
176 maggior fattore di variazione epidemiologica è legato all'antropizzazione. E' dimostrato che le
177 patologie respiratorie tendono ad avere prevalenza più alta lungo le maggiori direttrici stradali e nei
178 pressi delle zone ad alta industrializzazione (17-19).

179 **1.3 Sistema Sanitario**

180 Il Sistema Sanitario Nazionale è unico. Tuttavia, la rimborsabilità dei farmaci varia largamente da
181 regione a regione. In linea di massima, gli esami diagnostici ed i farmaci per l'asma, ma non per la RA,
182 sono completamente rimborsati dal SSN. Gli antistaminici sono parzialmente rimborsati con
183 limitazioni, mentre gli steroidi nasali rimangono a totale carico dell'assistito salvo rare eccezioni. Le
184 discrepanze sono molto evidenti per l'immunoterapia allergene-specifica: in alcune regioni
185 completamente rimborsata, in alcune solo parzialmente rimborsata ed in altre a totale carico del del
186 paziente.

187 **1.4 Attività ARIA**

188 A partire dall'introduzione delle Linee Guida ARIA, in Italia opera un panel locale di esperti (in
189 associazione con GINA e GOLD) che aggiorna ogni anno lo slide-kit didattico (Chairs; G.Passalacqua e
190 C. Lombardi). Lo slide kit, compresa l'ultima versione 2019 è disponibile in versione libera (20). E'
191 stata sempre implementata la divulgazione per i Medici di Medicina Generale e di recente anche per
192 i Farmacisti (21-22)

193 **2 La nuova generazione di linee guida ARIA-GRADE**

194 La scelta ottimale dei farmaci per la RA ha lo scopo primario di controllare i sintomi (23).

195 Il Sistema GRADE (*Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*)
196 tiene esplicitamente conto di tutti i tipi di studi, anche se nella stesura delle linee guida si
197 concede la preferenza agli studi randomizzati e controllati. Il Sistema GRADE bilancia anche
198 le evidenze sperimentali con le preferenze dei pazienti, l'accettazione della terapia e la sua
199 applicabilità. Al momento, gli studi in real-life, stanno assumendo un'importanza sempre
200 maggiore, ove abbinati agli studi sperimentali, nell'indirizzare la pratica clinica. (24).

201 Nel corso del convegno di Parigi, sono state sviluppate secondo il Sistema GRADE le Linee
202 Guida di Nuova Generazione (**next-generation guidelines**) per il trattamento farmacologico
203 della RA, utilizzando le precedenti linee guida (25-27) in associazione con le evidenze in real-
204 life che hanno utilizzato la tecnologia web-based (1, 28-30) e le camere di esposizione
205 controllata. Le raccomandazioni ottenute sono state utilizzate per affinare e migliorare
206 l'algoritmo MASK di trattamento (31).

207

208 **2.1 Le evidenze usate per le linee guida ICPs**

209 **2.1.1 L'algoritmo MASK per il trattamento della RA**

210 L'algoritmo MASK si basa su una visual analog scale (VAS)(30) opportunamente digitalizzata
211 (31) al fine di suggerire quando effettuare lo step-up o lo step-down della terapia. Il tutto è
212 stato reso adattabile alla disponibilità di farmaci e risorse nei vari Paesi. (**Figure 3a e 3b**).

Valutazione del controllo nel paziente non trattato e sintomatico

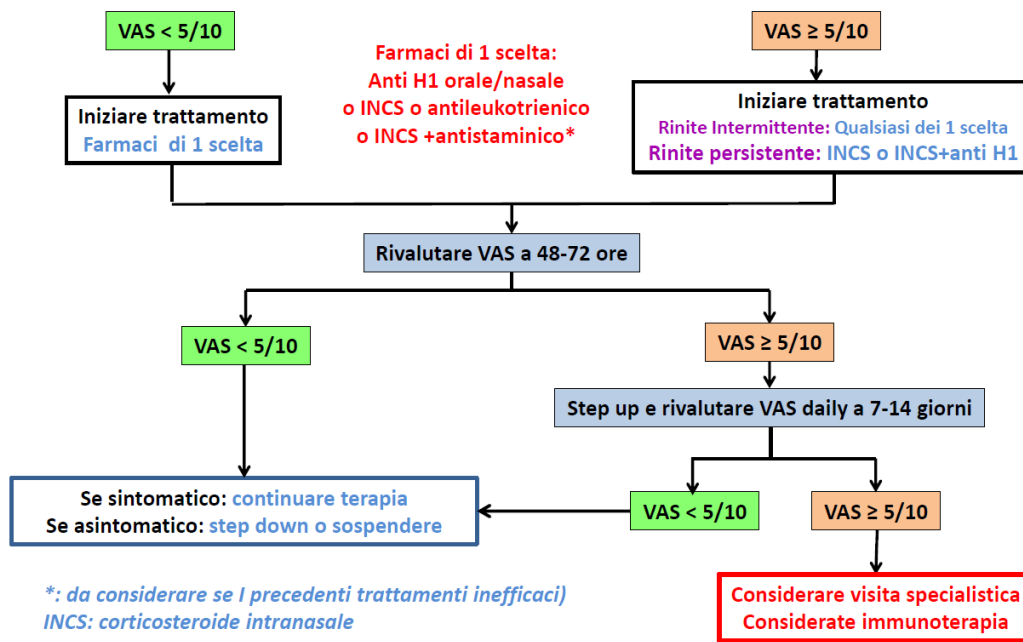


Figura 3a

213
214

Valutazione del controllo nel paziente trattato e sintomatico

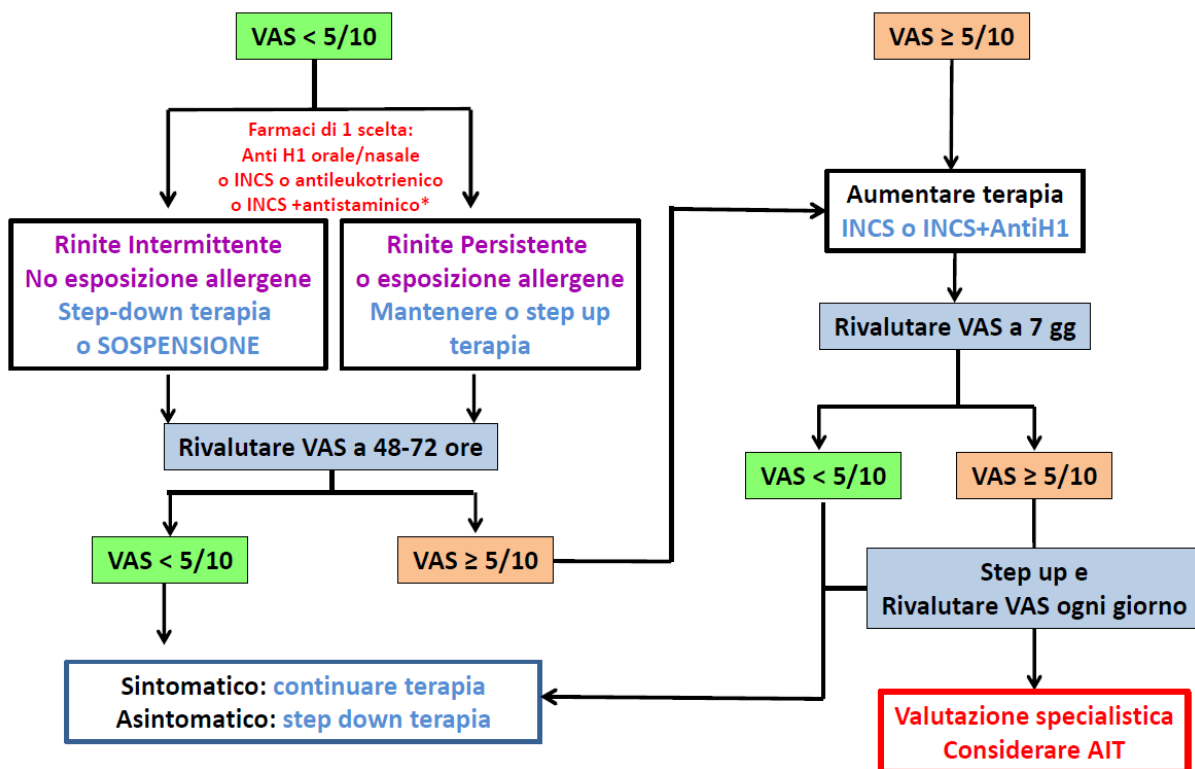


Figura 3b

215
216
217
218
219

220 **2.1.2 Revisioni ARIA 2010, 2016 e US Practice Parameters 2017**

221 Nonostante vi siano pochi studi di confronto diretto tra i farmaci per la RA, (32-34), tale
222 metodologia è stata tenuta in considerazione dai Revisori e dalle Linee Guida (25-28). Di
223 fatto, la valutazione Health Technology Assessment ha concluso che la maggior parte dei
224 farmaci usati per il trattamento della RA ha effetti sovrapponibili (35). Tuttavia, questo
225 studio ha impiegato limiti molto rigidi, che non consentono sempre di valutare le possibili
226 differenze tra i vari farmaci.

227 La revisione ARIA 2016 (26) e gli US Practice Parameters 2017 (27) hanno sviluppato in
228 maniera-indipendente le stesse valutazioni GRADE. E' da notare che sono state valutate le
229 stesse domande cliniche sul trattamento della RA moderata severa, tenendo come principali
230 aspetti l'entità dell'effetto e la rapidità di insorgenza (**Table 1 e 2**), e le raccomandazioni
231 risultano sovrapponibili..

232 **Tabella 1: Raccomandazioni ARIA 2016 (26)**

- | | |
|-----|--|
| 233 | 1. Nei pazienti con RA stagionale suggeriamo sia la combinazione di steroide nasale+antiH1 o solo steroide |
| 234 | nasale. Deve essere valutata la disponibilità delle risorse. |
| 235 | 2. Nei pazienti con RA perenne si raccomandano gli steroidi nasali piuttosto che la combinazione steroide |
| 236 | nasale+antistaminico orale |
| 237 | 3. Nei pazienti con RA stagionale si suggeriscono la combinazione steroide+antistaminico nasale o steroide |
| 238 | nasale da solo, in accordo con le preferenze del paziente. All'inizio della terapia, l'associazione potrebbe |
| 239 | essere più rapida. Dove la terapia locale combinata non rappresenta un costo eccessivo, potrebbe essere |
| 240 | una prima scelta ragionevole. |
| 241 | 4. Nei pazienti con RA perenne si suggeriscono sia l'associazione antiH1+steroidi nasale che lo steroide |
| 242 | nasale da solo. |

243 Per le suddette raccomandazioni il livello di evidenza è basso (2, 3) o molto basso (1,4).

244 **Tabella 2: Principali suggerimenti negli US Practice Parameters (27)**

- | | |
|-----|---|
| 245 | Nei pazienti >12 anni con RA stagionale le raccomandazioni sono: |
| 246 | • Prescrivere monoterapia con steroide nasale piuttosto che associazione di steroide nasale e antistaminico |
| 247 | orale. |
| 248 | • Usare steroide nasale piuttosto che antileukotrieno per pazienti ≥ 15 anni. |
| 249 | • Per sintomi moderati-severi dare la preferenza ad associazione di steroide ed antistaminico nasale. |

250 Di fatto, la revisione ARIA 2016 (26) e gli US Practice Parameters 2017 (27), basati entrambi su trials
251 clinici concordano con l'algoritmo MASK (16).

252 **2.1.3 Rapidità di azione**

253 Ci sono 3 tipi di metodologia sperimentale per valutare la velocità di insorgenza di azione dei farmaci
254 (36, 37): gli studi clinici di Fase III, gli studi durante esposizione naturale (park studies) e gli studi in
255 camera di esposizione controllata. Questi ultimi danno probabilmente le informazioni più affidabili
256 sulla rapidità di insorgenza dell'effetto (38).

257 Nei modelli di camera di esposizione Ontario (39-42) e Vienna (43-45) sono stati testati diversi
258 farmaci orali e locali. Gli studi Ontario Chamber hanno confermato l'effetto rapido di Azelastina e
259 MPAzeFlu. Gli altri antiH1 nasali da soli sono più lenti, e gli steroidi nasali da soli o in associazione ad
260 antiH1 orali cominciano ad avere effetto dopo circa 2 ore. Gli studi con la Vienna chamber hanno
261 osservato che Azelastina e Levocabastina/fluticasone intranasali sono più rapidi rispetto agli
262 antistaminici orali e steroidi nasali.

263 **2.1.4 Le evidenze in real-life con la tecnologia "mobile-based"**

264 La nuova generazione di Linee Guida ARIA hanno sperimentato il Sistema GRADE in real-life
265 utilizzando i dati ottenuti dagli strumenti mHealth, per migliorarne o confermarne l'utilizzo, sulla
266 base dell'algoritmo MASK. Nonostante siano disponibili molti strumenti mHealth per la RA (46), solo
267 il Sistema MASK è stato in grado di fornire dati quantitativi sull'utilizzo dei farmaci in real life (1, 47).
268 I principali risultati sono riassunti in **tabella 3**.

269 **Tabella 3: Risultati sul trattamento della RA in real-life**

- | | |
|-----|--|
| 270 | • I pazienti non seguono le raccomandazioni delle linee guida e spesso ricorrono all'auto-medicazione. |
| 271 | • L'aderenza al trattamento è insoddisfacente. |
| 272 | • I pazienti tendono ad assumere i farmaci quando hanno sintomi e ad aumentare il trattamento se |
| 273 | peggiorano. I farmaci aggiuntivi non sembrano migliorare il controllo sintomatico. |
| 274 | • MPAzeFlu risulta superiore agli steroidi nasali, che sono superiori agli antiH1 orali. |
| 275 | |

276 Non è possibile dimostrare direttamente l'aderenza alla terapia, poichè gli utilizzatori di MASK non
277 riportano i dati giornalmente e non segnalano i farmaci aggiuntivi. Tuttavia alcuni modelli di
278 aderenza secondaria (Medication Possession Ratio, MPR e Proportion of Days Covered, PDC)
279 dimostrano percentuali intorno al 5% (48).

280 **2.1.5 I limiti della mobile technology**

281 Come per tutti gli studi che utilizzano dati condivisi dai pazienti on-line, sono presenti errori
282 di campionamento, come la non corretta diagnosi, e la disponibilità dei dati è connessa ai problemi
283 etici e di riservatezza. Chiaramente, gli utilizzatori di apps dedicate alla RA non possono
284 rappresentare l'intera popolazione. Il Sistema MASK ha utilizzato inizialmente una valutazione
285 trasversale (1) in quanto uno studio osservazionale non era fattibile, dato l'utilizzo intermittente
286 dell'app. La diagnosi di RA non era generalmente formulata da un medico, ma la maggior parte degli
287 utilizzatori dell'app verosimilmente avevano rinite (allergica o non-allergica (1). Nonostante questi
288 limiti oggettivi, la mobile technology sta diventando sempre più importante nella valutazione della
289 RA, del suo trattamento e dell'acquisizione di nuove informazioni, che non sarebbero disponibili con
290 altri metodi (1, 49, 50).

291 **2.1.6 Lo scostamento tra le prospettive del paziente e del medico**

292 I dati mostrano chiaramente uno scostamento tra le prescrizioni del medico ed il comportamento
293 del paziente, specialmente per la RA da pollini. La maggior parte dei medici allergologi prescrivono i
294 farmaci per l'intera stagione e raccomandano l'uso regolare e continuo, anche nel caso di sintomi
295 leggeri. Per contro, la maggior parte dei pazienti utilizzano i farmaci solo al bisogno, quando i

296 sintomi diventano importanti. (1, 51). Anche i medici stessi tendono a comportarsi come i loro
 297 pazienti e a non seguire le prescrizioni (52).

298 **2.2 Le line guida ARIA di nuova generazione**

299 L'algoritmo di trattamento proposto per la scelta dei farmaci da usare nella RA, è ancora un
 300 approccio stepwise, secondo quanto raccomandato dalla valutazione GRADE, dagli studi in
 301 real-life e dai risultati ottenuti con le challenge chambers (**Tabella 4**).

302 **Tabella 4: sommario delle raccomandazioni ARIA-GRADE**

	Raccomandazione GRADE	mHealth RWE (real-world)	Chamber studies
Gli antistaminici orali sono meno efficaci degli steroidi nasali Ma molti preferiscono i farmaci orali	Nessuna informazione chiara sulla preferenza	(53) Nessuna informazione chiara sulla preferenza	
Gli anti H1 nasali sono meno efficaci degli steroidi intranasali	(26)	(53) Nessuna informazione chiara sulla preferenza	
Gli antistaminici intranasali hanno efficacia in pochi minuti	(26)		(39, 41)
Gli steroidi nasali sono potenti	(1, 26, 27)	(53)	
L'insorgenza di azione degli steroidi nasali va da qualche ora a qualche giorno (ciclesonide risulta più veloce)	(11)		(44, 45) (54)
L'associazione di steroide nasale e antiH1 orale non è più efficace dell'antiH1 orale	(26, 27)	(53)	
L'associazione di antiH1-steroidi nasale è più efficace dello steroide nasale da solo	Si nei moderati-gravi (26) Con limitazioni dovute ai costi (26)	(53)	
L'associazione di antiH1+steroidi nasale ha effetto in minuti			(42, 45)
Gli antileukotrieni sono meno efficaci degli steroidi nasali	(26, 27)		

303 L'approccio proposto conferma essenzialmente la validità della maggior parte delle raccomandazioni
 304 ARIA-GRADE per la RA, lascia spazio alle raccomandazioni condizionali, da confermarsi negli studi in
 305 real-life e suggerisce alcuni nuovi aspetti:

- 306 • L'efficacia di antistaminici orali+corticosteroidi nasali non sembra maggiore di quella degli
 307 steroidi nasali da soli.
- 308 • L'associazione di steroide+antistaminico nasale è superiore a quella di steroide nasale da solo.
- 309 • Gli antistaminici intranasali hanno rapida efficacia.

- 310 • I costi più alti dell'associazione antistaminico+steroidi intranasale sono giustificabili se i sintomi
311 non possono essere controllati altrimenti (26).

312 In generale, le linee guida GRADE ARIA sono in accordo su alcuni punti di rilievo (**Box 1**)

313 **Box 1: Raccomandazioni per la terapia farmacologica della rinite allergica**

- | | |
|-----|---|
| 314 | • Gli antistaminici orali o nasali sono meno efficaci degli steroidi nasali nel controllo dei sintomi. Tuttavia, |
| 315 | alcuni pazienti con disturbo lieve/moderato preferiscono i farmaci orali a quelli intranasali. |
| 316 | • Il confronto tra antistaminici orali e nasali rimane incerto tra le linee guida. Non ci sono al momento |
| 317 | raccomandazioni chiare. |
| 318 | • Nei pazienti con RA grave gli steroidi nasali rimangono il trattamento di prima linea, anche se l'effetto è |
| 319 | ritardato. |
| 320 | • L'associazione di antistaminico orale e steroidi nasale non risulta più efficace dello steroidi nasale da solo. |
| 321 | • L'associazione di FP and Azelastina intranasale in device singolo, è più efficace di ciascuna terapia singola, |
| 322 | nei pazienti con RA grave o quando è richiesta una rapida riduzione dei sintomi. (55-61). |
| 323 | • Tutti i farmaci raccomandati sono considerati sicuri al dosaggio raccomandato. Gli antistaminici di prima |
| 324 | generazione sono sedativi, e non dovrebbero essere utilizzati (62), così come i vasocostrittori topici o |
| 325 | sistemici per periodi superiori ai 10 giorni.. |
| 326 | • Gli steroidi intramuscolo depot sono controindicati (26, 27, 58-61). |

327 **2.3 Conclusioni**

328 L'algoritmo ARIA per il trattamento della RA è stato testato con studi randomizzati e controllati, studi
329 in real life, e utilizzando anche challenge chambers. L'algoritmo è stato accettato e validato. Non
330 sono stati proposti cambiamenti.
331

332 **3 ARIA 2019. Percorsi di cura con l'Immunoterapia Allergene** 333 **Specifica (AIT)**

334 L'immunoterapia allergene-specifica (AIT) è un approccio terapeutico di comprovata efficacia nella
335 RA e nell'asma (63-69), con la via sublinguale (SLIT) e sottocutanea (SCIT) (63-72). L'effetto clinico è
336 stato ben accertato in numerosi studi e documenti ufficiali (63-71). Nella maggior parte dei Paesi
337 l'AIT rimane molto più costosa che i farmaci tradizionali. (73, 74), e quindi dovrebbe essere presa in
338 considerazione solo in termini di medicina di precisione (75) (**Figura 4**). Sono presenti molte linee
339 guida sull'AIT (63-69), seppur con i limiti dell'eterogeneità delle metodologie degli studi considerati.

340 **3.1 Gli allergeni**

- 342 • **Estratti:** La decisione di prescrivere AIT è sostanzialmente basata sul rapporto tra
343 esposizione e sintomi, sulla dimostrazione della sensibilizzazione e sulla disponibilità di
344 estratti standardizzati per la diagnosi e la terapia (64, 76).
- 345 • **Estrapolazione ad estratti non validati: Gli estratti utilizzati per l'AIT** devono aver prove
346 certe di efficacia e sicurezza, all'interno delle prescrizioni di legge (77-79). Gli estratti allergenici
347 non possono essere generici. Nella Comunità Europea EU, ogni prodotto, con le eccezioni accolte

348 da EMA (European Medicines Agency) e PEI (Paul Ehrlich Institute), deve avere prova chiara di
349 efficacia (77). Ci sono eccezioni correlate ai gruppi omologhi, con comprovata cross-reattività.
350 (77).

351 • **Miscele di estratti:** Non esiste evidenza che la somministrazione di estratti miscelati abbia la
352 stessa efficacia di allergeni somministrati separatamente. Inoltre la miscela può condurre a
353 diluizione dei singoli estratti ed in alcuni casi alla degradazione enzimatica da parte di certe
354 proteine presenti. Pertanto l'EMA raccomanda, quando richiesto, solo la miscelazione di estratti
355 di gruppo omologo (77). Tutto ciò è stato recentemente sottolineato da un workshop NIH
356 sull'utilizzo di sorgenti allergeniche per l'AIT (80).

357 • **Named Patient Products (NPPs): In molte regioni geografiche** i NPPs sono definiti per
358 preparare il trattamento AIT per ogni singolo paziente, sulla base della richiesta del clinico.
359 Tuttavia, almeno in Europa, quelli che sono definiti NPPs sono commercializzati come prodotti
360 standard. Alcuni estratti hanno la dignità di farmaci a tutti gli effetti (81-84).

361 • **Pazienti polisensibili:** I pazienti sono spesso sensibilizzati (IgE) a più allergeni, ma molti
362 non sviluppano malattia allergica clinicamente rilevante. Pertanto, rimane essenziale
363 individuare le componenti genuine della sensibilizzazione, per ottimizzare la prescrizione di AIT.
364 (83).

365

366 **3.2 Sicurezza**

367 **3.2.1 Immunoterapia Sottocutanea (SCIT)**

368 La reazione più tipica è la comparsa di rossore e/o edema al sito di iniezione, che appare o
369 immediatamente o dopo poche ore dalla somministrazione. Altre volte possono apparire
370 starunutazione, congestione nasale, prurito nasale, asma o comparsa di pomfi (reazioni sistemiche)
371 (9). Le reazioni avverse gravi sono rare, ma richiedono riconoscimento ed intervento immediato
372 (adrenalina in caso di anafilassi). Si suggerisce un periodo di osservazione di almeno 30 minuti dopo
373 l'iniezione (85).

374 **3.2.2 Immunoterapia sublinguale (SLIT)**

375 La somministrazione di AIT come gocce o compresse sublinguali ha un profilo di sicurezza superiore a
376 quello della somministrazione sottocutanea. Soprattutto, la SLIT può essere autogestita a casa dal
377 paziente, dopo che la prima dose è stata somministrata in presenza di personale medico. La
378 maggioranza degli eventi avversi sono di natura locale (prurito orale/linguale, gonfiore delle labbra,
379 nausea) e si riducono spontaneamente dopo le prime somministrazioni. La persistenza degli effetti
380 locali rende ragione della loro gravità e della necessità di sospensione del trattamento (86). Al di
381 fuori della Comunità Europea, alcuni Paesi suggeriscono la fornitura di adrenalina autoiniettabile.

382 **3.3 La prospettiva del paziente**

383 Ciò che percepisce il paziente, riguardo la scelta della terapia, dovrebbe sempre essere prioritario
384 (shared decision making, SDM). Infatti, gli studi in real-life riportano risultati contrastanti rispetto ai

385 trials clinici per quanto riguarda le aspettative, il livello di conoscenza, la percezione e la
386 soddisfazione verso l'immunoterapia (87, 88). Riconosciamo che una migliore e più dettagliata
387 informazione sulla malattia e sull'utilizzo dell'AIT è fondamentale (89, 90). Anche l'aderenza al
388 trattamento AIT è essenziale per la sua efficacia. La scarsa aderenza o la prematura interruzione sono
389 comuni nella vita reale (91). I risultati clinici sull'aderenza all'AIT sono controversi, ma sembrano
390 essere scoraggianti. Si ritiene che una buona organizzazione del team di allergologi, con richiami
391 frequenti e costanti possa aumentare o mantenere una buona aderenza (91, 92).

392 La SDM deve essere sempre applicata da un punto di vista medico-legale, e sempre sulla base delle
393 conoscenze correnti. E' obbligo del medico fornire nel massimo dettaglio la prospettiva dei benefici e
394 dei rischi. (88, 93).

395 **3.4 La prospettiva del farmacista**

396 Molti pazienti tendono ad autogestire la propria RA, senza interagire con il proprio medico (94). I
397 farmacisti sono gli operatori sanitari più facilmente accessibili, almeno nel caso della RA. (95). Alcuni
398 prodotti SLIT sono disponibili in farmacia in Italia ed i farmacisti dovrebbero essere informati della
399 prescrivibilità. I farmacisti hanno un ruolo importante nell'educazione/informazione del paziente
400 riguardo all'AIT, specialmente per i problemi legati all'aderenza e al rapporto rischio/beneficio.

401 **3.5 La prospettiva del Medico di Medicina Generale**

402 In molti paesi la diagnosi e la gestione delle malattie allergiche respiratorie sono di competenza
403 esclusiva del Medico di Medicina Generale (MMG) (94, 95). Certamente, il contatto costante con
404 il paziente ed il ruolo olistico del GP nella valutazione di ogni singolo paziente rimangono
405 fondamentali (96, 97). Tuttavia, per il MMG rimane essenziale ricevere una formazione specifica
406 sulle allergie, specialmente quelle respiratorie. (85). Per esempio la SCIT potrebbe essere
407 effettuata anche in ambito MMG, sempre che il medico abbia ricevuto una opportuna istruzione
408 e le indicazioni per selezionare opportunamente i pazienti (96-101), ma questo non è al
409 momento applicabile all'ambiente medico italiano (102, 103).

410 **3.6 Approcci pratici per la stratificazione dei pazienti**

411 L'immunoterapia allergene specifica (AIT) dovrebbe essere prescritta da uno specialista. L'AIT è
412 costosa ed a carico del paziente in molti paesi, e pertanto dovrebbe essere offerta solo a paziente
413 ben selezionati e stratificati. Ovviamente, i pazienti devono essere informati in dettaglio sulle
414 modalità di rimborsabilità del prodotto.

415 **3.6.1 I pazienti candidati all' AIT**

416 Il ruolo della "medicina di precisione" (99) nell'utilizzo dell'AIT è stato discusso in un expert
417 meeting (104) (**Tabella 5**).

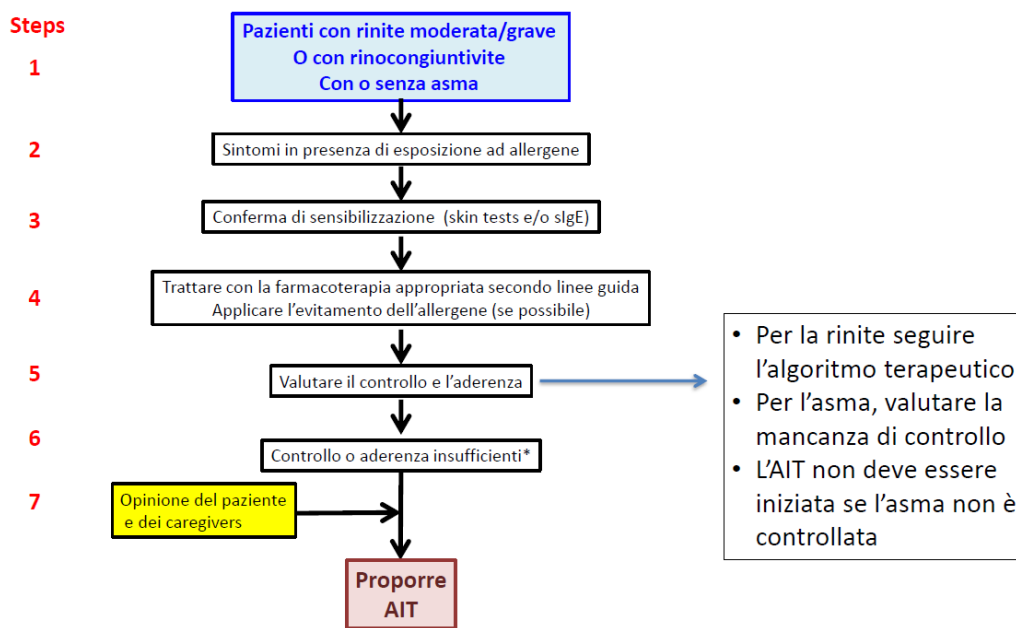
418

419

420 **Tabella 5: La medicina di precisione per l'AIT**

421	1. Diagnosi accurata con storia clinica, skin prick test e/o IgE specifiche e, se necessario, component-resolved
422	diagnosis (CRD) (105, 106). Il test di provocazione specifica è indicato in casi selezionati.
423	2. Diagnosi clinica: Rinite allergica e/o asma allergica .
424	3. Sintomi ben correlabili con l'esposizione all'allergene.
425	4. Stratificazione: scarso controllo nonostante la terapia da linee guida e aderenza al trattamento
426	5. Disponibilità di un prodotto AIT di efficacia comprovata.
427	6. Condivisione della scelta con il paziente

428 Il percorso di Medicina di Precisione è riportato in **Figura 4** (107). In determinate occasioni l'AIT può
 429 essere offerta a pazienti che sembrano controllati dalla terapia farmacologica o a quelli a rischio di
 430 thunderstorm-induced asthma (108, 109). L'AIT può essere anche presa in considerazione anche nei
 431 pazienti con RA moderata ma con esacerbazioni di asma in stagione pollinica nelle regioni
 432 geografiche a rischio.



*: Con eccezioni

433 **Figura 4**

434

435

436 **3.6.2 Rinite e rinocongiuntivite in adolescenti e adulti**

437 Le linee guida e i documenti stilati da panel di esperti solitamente concordano sull'approccio di
 438 farmacoterapia riportato nel box 1. Tutti i farmaci suggeriti risultano sicuri ai dosaggi raccomandati,
 439 tranne gli antistaminici orali di prima generazione e gli steroidi intramuscolari depot. Tali farmaci
 440 sono quindi da evitare. L'algoritmo per lo step-up e step-down della terapia è riassunto in **figura 3a-b**.

441 **3.6.3 Asma in adolescenti e adulti**

442 L'AIT dovrebbe essere evitata nei pazienti con asma grave e non controllata, per la quale sono invece
443 disponibili alcune categorie di farmaci biologici (110). Il documento GINA (Global Initiative for
444 Asthma) ha approvato la SLIT per l'asma indotta da acari della polvere (111). Per la SLIT in compresse
445 par acari della polvere al momento approvata (112): (i) il paziente non deve avere avuto
446 esacerbazioni gravi di asma entro i tre mesi precedenti dall'inizio della SLIT, (ii) nei pazienti asmatici
447 che abbiano avuto infezioni acute delle vie aeree, l'inizio della SLIT va rimandato alla complete
448 risoluzione dell'episodio, (iii) l'AIT non è indicata per il trattamento delle esacerbazioni di asma, per
449 le quali è indispensabile rivolgersi al medico, (iv) l'AIT per acaro della polvere si affianca come terapia
450 add-on ai farmaci inalatori standard, per i quali è possibile, dopo l'inizio dell'AIT stessa, praticare una
451 graduale riduzione, sempre sotto il controllo medico. Nessun altro prodotto AIT è al momento
452 approvato in Europa ed in Italia per l'asma

453 **3.6.4 Multimorbilità**

454 Si intende per multimorbilità, la coesistenza di più di un disturbo allergico nello stesso paziente.
455 Questa è una evenienza comune, ed infatti circa l'85% dei pazienti con asma allergico hanno anche
456 RA e il 20-30% dei pazienti con RA hanno anche asma. Le comorbilità della RA aumentano la gravità
457 dell'asma (113). L'AIT è in grado di controllare sia la rinocongiuntivite che l'asma essendo un
458 modificatore della risposta biologica. Considerando le autorizzazioni in corso per la SLIT in compresse
459 per acari (112), la comorbilità asma è riconosciuta come indicazione al trattamento.

460 **3.6.5 Bambini**

461 L'AIT è efficace nei bambini (114-116) e può avere anche effetti a lungo termine dopo la sospensione
462 (116). Uno studio recente contro placebo (117), ed almeno altri tre controllati ma non in doppio
463 cieco (118) hanno suggerito in maniera consistente che la SLIT può ritardare o prevenire l'insorgenza
464 di asma nei bambini con sola RA. Tuttavia, la meta-analisi rimane in dubbio sulla riduzione del rischio
465 a breve termine ed anche sulla riduzione del rischio a lungo termine o sulla prevenzione dell'allergia
466 (119). Pertanto l'AIT può essere suggerita nei bambini con RA moderata/severa e non ben controllata
467 dalla terapia farmacologica, considerando anche la possibilità di prevenire l'insorgenza di asma.
468 Riguardo questo aspetto sono necessarie ulteriori conferme (120).

469 **3.6.6 Immunoterapia allergene specifica nell'anziano**

470 Le caratteristiche immunologiche dell'allergia sono parzialmente differenti nell'anziano rispetto al
471 giovane ed all'adulto. Al momento ci sono pochi studi, sebbene positivi, che suggeriscono l'utilità
472 dell'AIT anche nell'anziano (121, 122).

473 **3.7 La "mHealth" nell'uso dell' AIT come medicina di precisione**

474 La stratificazione dei pazienti può essere facilitata dall'utilizzo dei diari elettronici applicabili ai
475 cellulari (123) o ad altri strumenti mHealth. Dopo un solo anno di registrazione dei dati, il medico può
476 valutare la reale presenza di RA moderata/severa, la correlazione tra sintomi ed esposizione
477 ambientale, l'aderenza al trattamento, la durata dei periodi di sintomi non controllati e l'eventuale

478 impatto della patologia sul rendimento lavorativo/scolastico. Il supporto decisionale elettronico
479 potrebbe in futuro migliorare la stratificazione dei pazienti candidati all'AIT. L'approccio sopra
480 menzionato è valido anche per seguire i pazienti durante l'AIT e valutare l'efficacia del trattamento
481 (124, 125).

482

483 **3.8 Conclusione**

484 L'AIT è un trattamento efficace per l'allergia respiratoria, ma deve essere prescritta solo a pazienti
485 ben selezionati e che non rispondono in maniera adeguata al trattamento farmacologico, quando sia
486 stata fatta una diagnosi dettagliata e siano disponibili prodotti di documentata efficacia e sicurezza.
487 standardizzati.

488

489 **BIBLIOGRAFIA**

490

491 1. Bousquet J, Arnavielhe S, Bedbrook A, Bewick M, Laune D, Mathieu-Dupas E, et al.
492 MASK 2017: ARIA digitally-enabled, integrated, person-centred care for rhinitis and asthma
493 multimorbidity using real-world-evidence. *Clin Transl Allergy*. 2018;8:45.

494

495 2. Bousquet J, Anto JM, Annesi-Maesano I, Dedeu T, Dupas E, Pepin JL, et al. POLLAR:
496 Impact of air POLLution on Asthma and Rhinitis; a European Institute of Innovation and
497 Technology Health (EIT Health) project. *Clin Transl Allergy*. 2018;8:36.

498

499 3. Campbell H, Hotchkiss R, Bradshaw N, Porteous M. Integrated care pathways. *BMJ*.
500 1998;316(7125):133-7.

501

502 4. Hujala A, Taskinen H, Rissanen S. In: Richardson E, van Ginneken E, editors. How to
503 support integration to promote care for people with multimorbidity in Europe? European
504 Observatory Policy Briefs. Copenhagen (Denmark)2017.

505

506 5. Palmer K, Marengoni A, Forjaz MJ, Jureviciene E, Laatikainen T, Mammarella F, et al.
507 Multimorbidity care model: Recommendations from the consensus meeting of the Joint
508 Action on Chronic Diseases and Promoting Healthy Ageing across the Life Cycle (JA-
509 CHRODIS). *Health Policy*. 2018;122(1):4-11.

510

511 6. Bousquet J, Addis A, Adcock I, Agache I, Agusti A, Alonso A, et al. Integrated care
512 pathways for airway diseases (AIRWAYS-ICPs). *Eur Respir J*. 2014;44(2):304-23.

513

514 7. Bousquet J, Onorato GL, Bachert C, Barbolini M, Bedbrook A, Bjermer L, et al.
515 CHRODIS criteria applied to the MASK (MACVIA-ARIA Sentinel Network) Good Practice in
516 allergic rhinitis: a SUNFRIL report. *Clin Transl Allergy*. 2017;7:37.

517

518 8. Hellings PW, Borrelli D, Pietikainen S, Agache I, Akdis C, Bachert C, et al. European
519 Summit on the Prevention and Self-Management of Chronic Respiratory Diseases: report of
520 the European Union Parliament Summit (29 March 2017). *Clin Transl Allergy*. 2017;7:49.

521 9. Chung KF, Wenzel SE, Brozek JL, Bush A, Castro M, Sterk PJ, Adcock IM et al. International
522 ERS/ATS guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma. *Eur Respir J*.
523 2014 Feb;43(2):343-73.

524 10) Maio S et al; ARGA Study Group. Impact of asthma and comorbid allergic rhinitis on
525 quality of life and control in patients of Italian general practitioners. *J Asthma*. 2012; 49):
526 854-61

527 11) Maio S. et al AGAVE group RiTA: The Italian severe/uncontrolled asthma registry.
528 *Allergy*. 2018; 73: 683-695.

- 529 12) Heffler E, Blasi F, Latorre M, Menzella F, Paggiaro P, Pelaia G, Senna G et al. SANI
530 Network. The Severe Asthma Network in Italy: Findings and Perspectives. *J Allergy Clin*
531 *Immunol Pract.* 2018:
- 532 13) Dal Negro RW, Micheletto C, Tosatto R, Dionisi M, Turco P, Donner CF. Costs of asthma in
533 Italy: results of the SIRIO (Social Impact of Respiratory Integrated Outcomes) study. *Respir*
534 *Med.* 2007; 101: 2511-9)
- 535 14) Gani F, Lombardi C, Barrocu L, Landi M, Ridolo E, Bugiani M, Rolla G, Senna G,
536 Passalacqua G The control of allergic rhinitis in real life: a multicenter cross-sectional Italian
537 study. *Clin Mol Allergy.* 2018 Feb 2;16:4.
- 538 15) Gani F, Lombardi C, Bonizzoni G, Rolla G, Brussino L, Landi M et al. The Characteristics of
539 Severe Chronic Upper-Airway Disease (SCUAD) in Patients with Allergic Rhinitis: A Real-Life
540 Multicenter Cross-Sectional Italian Study. *Int Arch Allergy Immunol.* 2019; 178: 333-337
- 541 16) Bonizzoni G, Caminati M, Ridolo E, Landi M, Ventura MT, Lombardi C et. al. Use of
542 complementary medicine among patients with allergic rhinitis: an Italian nationwide survey.
543 *Clin Mol Allergy.* 2019 Feb 13;17)
- 544 17) Baldacci S, Maio S, Cerrai S, Sarno G, Baiz N, Simoni M, Annesi-Maesano I, Viegi G; HEALS
545 Study. Allergy and asthma: Effects of the exposure to particulate matter and biological
546 allergens. *Respir Med.* 2015; 109: 1089-104
- 547 18) Nuvolone D, Della Maggiore R, Maio S, Fresco R, Baldacci S, Carrozzi L, Pistelli F, Viegi G.
548 Geographical information system and environmental epidemiology: a cross-sectional spatial
549 analysis of the effects of traffic-related air pollution on population respiratory health.
550 *Environ Health.* 2011; 10:12
- 551 19) Faustini A, Stafoggia M, Berti G, et al. EpiAir Collaborative Group The relationship
552 between ambient particulate matter and respiratory mortality: a multi-city study in Italy. *Eur*
553 *Respir J.* 2011; 38: 538-47
- 554 20) Lombardi C, Passalacqua G ARIA-ITALIA panel www.progettolibra.it
- 555 21) Lombardi C, Savi E, Costantino MT, Heffler E, Milanese M, Passalacqua G, Canonica GW;
556 Italian Allergic Respiratory Diseases Task Force Appropriateness in allergic respiratory
557 diseases health care in Italy: definitions and organizational aspects. *Clin Mol Allergy.* 2016
558 Apr 19;14:5
- 559 22) Caminati M, Senna G, Segala N, Bacchini M, Stefanizzi G, Bovo C et al. Evaluation of
560 asthma control in the pharmacy: an Italian cross-sectional study. *Eur Ann Allergy Clin*
561 *Immunol.* 2017 Sep;49(5):225-23
- 562 23). Meltzer EO, Wallace D, Dykewicz M, Shneyer L. Minimal Clinically Important
563 Difference (MCID) in Allergic Rhinitis: Agency for Healthcare Research and Quality or Anchor-
564 Based Thresholds? *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2016;4(4):682-8 e6.

- 565 24) Sherman RE, Anderson SA, Dal Pan GJ, Gray GW, Gross T, Hunter NL, et al. Real-World
566 Evidence - What Is It and What Can It Tell Us? *N Engl J Med.* 2016;375(23):2293-7.
567
- 568 25) Brozek JL, Bousquet J, Baena-Cagnani CE, Bonini S, Canonica GW, Casale TB, et al.
569 Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) guidelines: 2010 revision. *J Allergy Clin*
570 *Immunol.* 2010;126(3):466-76.
571
- 572 26) Brozek JL, Bousquet J, Agache I, Agarwal A, Bachert C, Bosnic-Anticevich S, et al. Allergic
573 Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) Guidelines - 2016 Revision. *J Allergy Clin Immunol.*
574 2017;140(4):950-8.
575
- 576 27) Dykewicz MS, Wallace DV, Baroody F, Bernstein J, Craig T, Finegold I, et al. Treatment
577 of seasonal allergic rhinitis: An evidence-based focused 2017 guideline update. *Ann Allergy*
578 *Asthma Immunol.* 2017;119(6):489-511 e41.
579
- 580 28) Bousquet J, Devillier P, Anto JM, Bewick M, Haahtela T, Arnavielhe S, et al. Daily
581 allergic multimorbidity in rhinitis using mobile technology: A novel concept of the MASK
582 study. *Allergy.* 2018;73(8):1622-31.
583
- 584 29) Bousquet J, Devillier P, Arnavielhe S, Bedbrook A, Alexis-Alexandre G, van Eerd M, et
585 al. Treatment of allergic rhinitis using mobile technology with real-world data: The MASK
586 observational pilot study. *Allergy.* 2018;73(9):1763-74.
587
- 588 30) Bousquet J, Schunemann HJ, Hellings PW, Arnavielhe S, Bachert C, Bedbrook A, et al.
589 MACVIA clinical decision algorithm in adolescents and adults with allergic rhinitis. *J Allergy*
590 *Clin Immunol.* 2016;138(2):367-74 e2.
591
- 592 31) Courbis AL, Murray RB, Arnavielhe S, Caimmi D, Bedbrook A, Van Eerd M, et al.
593 Electronic Clinical Decision Support System for allergic rhinitis management: MASK e-CDSS.
594 *Clin Exp Allergy.* 2018;48(12):1640-53.
595
- 596 32) Horak F, Bruttman G, Pedrali P, Weeke B, Frolund L, Wolff HH, et al. A multicentric
597 study of loratadine, terfenadine and placebo in patients with seasonal allergic rhinitis.
598 *Arzneimittelforschung.* 1988;38(1):124-8.
599
- 600 33) Hampel FC, Ratner PH, Van Bavel J, Amar NJ, Daftary P, Wheeler W, et al. Double-
601 blind, placebo-controlled study of azelastine and fluticasone in a single nasal spray delivery
602 device. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2010;105(2):168-73.
603
- 604 34) Kaszuba SM, Baroody FM, deTineo M, Haney L, Blair C, Naclerio RM. Superiority of an
605 intranasal corticosteroid compared with an oral antihistamine in the as-needed treatment of
606 seasonal allergic rhinitis. *Arch Intern Med.* 2001;161(21):2581-7.
607
- 608 35) Glacy J, Putnam K, Godfrey S, Falzon L, Mauger B, Samson D, et al. Treatments for
609 Seasonal Allergic Rhinitis. *AHRQ Comparative Effectiveness Reviews.* Rockville (MD)2013.
610

- 611 36) "Draft Guidance for Industry: Allergic Rhinitis: Clinical Development Programs for
612 Drug Products", Food and Drug Administration, CDER.
613 <http://wwwfdagov/cder/guidance/indexhtm>. 2000.
614
- 615 37) Allergic Rhinitis: developing drug products for treatment. Guidance for industry.U.S.
616 Department of Health and Human Services Food and Drug Administration Center for Drug
617 Evaluation and Research (CDER) February 2016 Clinical/Medical Revision 1.
618 <https://wwwfdagov/downloads/drugs/guidances/ucm071293pdf>. 2016.
619
- 620 38) Katial RK, Salapatek AM, Patel P. Establishing the onset of action of intranasal
621 corticosteroids: is there an ideal study design? *Allergy Asthma Proc.* 2009;30(6):595-604.
622
- 623 39) Patel P, D'Andrea C, Sacks HJ. Onset of action of azelastine nasal spray compared
624 with mometasone nasal spray and placebo in subjects with seasonal allergic rhinitis
625 evaluated in an environmental exposure chamber. *Am J Rhinol.* 2007;21(4):499-503.
626
- 627 40) Bousquet J, Meltzer EO, Couroux P, Koltun A, Kopietz F, Munzel U, et al. Onset of
628 Action of the Fixed Combination Intranasal Azelastine-Fluticasone Propionate in an Allergen
629 Exposure Chamber. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2018;6(5):1726-32.
630
- 631 41) Patel P, Roland PS, Marple BF, Benninger PJ, Margalias H, Brubaker M, et al. An
632 assessment of the onset and duration of action of olopatadine nasal spray. *Otolaryngol Head
633 Neck Surg.* 2007;137(6):918-24.
634
- 635 42) Salapatek AM, Lee J, Patel D, D'Angelo P, Liu J, Zimmerer RO, Jr., et al. Solubilized
636 nasal steroid (CDX-947) when combined in the same solution nasal spray with an
637 antihistamine (CDX-313) provides improved, fast-acting symptom relief in patients with
638 allergic rhinitis. *Allergy Asthma Proc.* 2011;32(3):221-9.
639
- 640 43) Horak F, Zieglmayer UP, Zieglmayer R, Kavina A, Marschall K, Munzel U, et al.
641 Azelastine nasal spray and desloratadine tablets in pollen-induced seasonal allergic rhinitis: a
642 pharmacodynamic study of onset of action and efficacy. *Curr Med Res Opin.* 2006;22(1):151-
643 7.
644
- 645 44) Zieglmayer P, Zieglmayer R, Bareille P, Rousell V, Salmon E, Horak F. Fluticasone
646 furoate versus placebo in symptoms of grass-pollen allergic rhinitis induced by exposure in
647 the Vienna Challenge Chamber. *Curr Med Res Opin.* 2008;24(6):1833-40.
648
- 649 45) Murdoch RD, Bareille P, Ignar D, Miller SR, Gupta A, Boardley R, et al. The improved
650 efficacy of a fixed-dose combination of fluticasone furoate and levocabastine relative to the
651 individual components in the treatment of allergic rhinitis. *Clin Exp Allergy.* 2015;45(8):1346-
652
- 653 46) Sleurs K, Seys S, Bousquet J, Fokkens W, Gorris S, Pugin B, et al. Mobile health tools
654 for the management of chronic respiratory diseases. *Allergy.* 2019.
655

- 656 47) Bousquet J, Hellings PW, Agache I, Bedbrook A, Bachert C, Bergmann KC, et al. ARIA
657 2016: Care pathways implementing emerging technologies for predictive medicine in rhinitis
658 and asthma across the life cycle. *Clin Transl Allergy*. 2016;6:47.
659
- 660 48) Menditto E, Guerriero F, Orlando V, Crola C, Di Somma C, Illario M, et al. Self-
661 Assessment of Adherence to Medication: A Case Study in Campania Region Community-
662 Dwelling Population. *J Aging Res*. 2015;2015:682503.
663
- 664 49) Bonini M. Electronic health (e-Health): emerging role in asthma. *Curr Opin Pulm Med*.
665 2017;23(1):21-6.
666
- 667 50) Pizzulli A, Perna S, Florack J, Pizzulli A, Giordani P, Tripodi S, et al. The impact of
668 telemonitoring on adherence to nasal corticosteroid treatment in children with seasonal
669 allergic rhinoconjunctivitis. *Clin Exp Allergy*. 2014;44(10):1246-54.
670
- 671 51) Price D, Scadding G, Ryan D, Bachert C, Canonica GW, Mullol J, et al. The hidden
672 burden of adult allergic rhinitis: UK healthcare resource utilisation survey. *Clin Transl Allergy*.
673 2015;5:39.
674
- 675 52) Bousquet J, Murray R, Price D, Somekh D, Munter L, Phillips J, et al. The allergic
676 allergist behaves like a patient. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2018.
- 677 53) Bédard A, Basagaña X, Anto JM, Garcia-Aymerich J, Devillier P, Arnavielhe S et al. Mobile
678 technology offers novel insights into the control and treatment of allergic rhinitis: The MASK
679 study. *J Allergy Clin Immunol*. 2019 Jul;144(1):135-143
- 680 54) Patel P, Patel D, Kunjibettu S, Hall N, Wingertzahn MA. Onset of action of ciclesonide
681 once daily in the treatment of seasonal allergic rhinitis. *Ear Nose Throat J*. 2008;87(6):340-3
682
- 683 55) Wallace DV, Dykewicz MS, Bernstein DI, Blessing-Moore J, Cox L, Khan DA, et al. The
684 diagnosis and management of rhinitis: an updated practice parameter. *J Allergy Clin
685 Immunol*. 2008;122(2 Suppl):S1-84.
686
- 687 56) Scadding GK, Kariyawasam HH, Scadding G, Mirakian R, Buckley RJ, Dixon T, et al.
688 BSACI guideline for the diagnosis and management of allergic and non-allergic rhinitis
689 (Revised Edition 2017; First edition 2007). *Clin Exp Allergy*. 2017;47(7):856-89.
690
- 691 57) Carr W, Bernstein J, Lieberman P, Meltzer E, Bachert C, Price D, et al. A novel
692 intranasal therapy of azelastine with fluticasone for the treatment of allergic rhinitis. *J
693 Allergy Clin Immunol*. 2012;129(5):1282-9 e10.
694
- 695 58) Meltzer EO. Pharmacotherapeutic strategies for allergic rhinitis: matching treatment
696 to symptoms, disease progression, and associated conditions. *Allergy Asthma Proc*.
697 2013;34(4):301-11.
698

- 699 59) Seidman MD, Gurgel RK, Lin SY, Schwartz SR, Baroody FM, Bonner JR, et al. Clinical
700 practice guideline: allergic rhinitis executive summary. *Otolaryngol Head Neck Surg.*
701 2015;152(2):197-206.
702
- 703 60) Seidman MD, Gurgel RK, Lin SY, Schwartz SR, Baroody FM, Bonner JR, et al. Clinical
704 practice guideline: Allergic rhinitis. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2015;152(1 Suppl):S1-43.
705
- 706 61) Bachert C, Bousquet J, Hellings P. Rapid onset of action and reduced nasal
707 hyperreactivity: new targets in allergic rhinitis management. *Clin Transl Allergy.* 2018;8:25.
708
- 709 62) Church MK, Maurer M, Simons FE, Bindslev-Jensen C, van Cauwenberge P, Bousquet
710 J, et al. Risk of first-generation H(1)-antihistamines: a GA(2)LEN position paper. *Allergy.*
711 2010;65(4):459-66.
712
- 713 63) Halcken S, Larenas-Linnemann D, Roberts G, Calderon MA, Angier E, Pfaar O, et al.
714 EAACI guidelines on allergen immunotherapy: Prevention of allergy. *Pediatr Allergy*
715 *Immunol.* 2017;28(8):728-45.
716
- 717 64) Bonertz A, Roberts G, Slater JE, Bridgewater J, Rabin RL, Hoefnagel M, et al. Allergen
718 manufacturing and quality aspects for allergen immunotherapy in Europe and the United
719 States: An analysis from the EAACI AIT Guidelines Project. *Allergy.* 2018;73(4):816-26.
720
- 721 65) Roberts G, Pfaar O, Akdis CA, Ansotegui IJ, Durham SR, Gerth van Wijk R, et al. EAACI
722 Guidelines on Allergen Immunotherapy: Allergic rhinoconjunctivitis. *Allergy.* 2018;73(4):765-
723 98.
724
- 725 66) Ryan D, Gerth van Wijk R, Angier E, Kristiansen M, Zaman H, Sheikh A, et al.
726 Challenges in the implementation of the EAACI AIT guidelines: A situational analysis of
727 current provision of allergen immunotherapy. *Allergy.* 2018;73(4):827-36.
728
- 729 67) Pfaar O, Bachert C, Bufe A, Buhl R, Ebner C, Eng P, et al. Guideline on allergen-specific
730 immunotherapy in IgE-mediated allergic diseases: S2k Guideline of the German Society for
731 Allergology and Clinical Immunology (DGAKI), the Society for Pediatric Allergy and
732 Environmental Medicine (GPA), the Medical Association of German Allergologists (AeDA),
733 the Austrian Society for Allergy and Immunology (OGAI), the Swiss Society for Allergy and
734 Immunology (SGAI), the German Society of Dermatology (DDG), the German Society of Oto-
735 Rhino-Laryngology, Head and Neck Surgery (DGHNO-KHC), the German Society of Pediatrics
736 and Adolescent Medicine (DGKJ), the Society for Pediatric Pneumology (GPP), the German
737 Respiratory Society (DGP), the German Association of ENT Surgeons (BV-HNO), the
738 Professional Federation of Paediatricians and Youth Doctors (BVKJ), the Federal Association
739 of Pulmonologists (BDP) and the German Dermatologists Association (BVDD). *Allergo J Int.*
740 2014;23(8):282-319.
741
- 742 68) Muraro A, Roberts G, Halcken S, Agache I, Angier E, Fernandez-Rivas M, et al. EAACI
743 guidelines on allergen immunotherapy: Executive statement. *Allergy.* 2018;73(4):739-43.

- 744 69) Canonica GW, Cox L, Pawankar R, Baena-Cagnani CE, Blaiss M, Bonini S, Bousquet J,
745 Calderón M ET AL. Sublingual immunotherapy: World Allergy Organization position paper
746 2013 update. World Allergy Organ J. 2014 Mar 28;7(1):6
- 747 70) Bousquet J, Khaltaev N, Cruz AA, Denburg J, Fokkens WJ, Togias A, et al. Allergic
748 Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) 2008 update (in collaboration with the World
749 Health Organization, GA(2)LEN and AllerGen). Allergy. 2008;63 Suppl 86:8-160.
750
- 751 71) Larenas-Linnemann DES, Antolin-Amerigo D, Parisi C, Nakonechna A, Luna-Pech JA,
752 Wedi B, et al. National clinical practice guidelines for allergen immunotherapy: An
753 international assessment applying AGREE-II. Allergy. 2018;73(3):664-72.
754
- 755 72) Zielen S, Devillier P, Heinrich J, Richter H, Wahn U. Sublingual immunotherapy
756 provides long-term relief in allergic rhinitis and reduces the risk of asthma: A retrospective,
757 real-world database analysis. Allergy. 2018;73(1):165-77.
758
- 759 73) Devlin N, Parkin D. Does NICE have a cost-effectiveness threshold and what other
760 factors influence its decisions? A binary choice analysis. Health Econ. 2004;13(5):437-52.
761
- 762 74) Meadows A, Kaambwa B, Novielli N, Huissoon A, Fry-Smith A, Meads C, et al. A
763 systematic review and economic evaluation of subcutaneous and sublingual allergen
764 immunotherapy in adults and children with seasonal allergic rhinitis. Health Technol Assess.
765 2013;17(27):vi, xi-xiv, 1-322.
- 766 75) Passalacqua G, Canonica GW AIT (allergen immunotherapy): a model for the "precision
767 medicine". Clin Mol Allergy. 2015 Oct 8;13:24.
- 768 76) Bonertz A, Roberts GC, Hoefnagel M, Timon M, Slater JE, Rabin RL, et al. Challenges in
769 the implementation of EAACI guidelines on allergen immunotherapy: A global perspective on
770 the regulation of allergen products. Allergy. 2018;73(1):64-76.
771
- 772 77) Committee for medicinal products for human use (CPMP). Guideline on allergen
773 products: production and quality issues. EMEA/CHMP/BWP/304831/2007. London, 20
774 November 2008. 2008.
775
- 776 78) Kowalski ML, Ansotegui I, Aberer W, Al-Ahmad M, Akdis M, Ballmer-Weber BK, et al.
777 Risk and safety requirements for diagnostic and therapeutic procedures in allergology:
778 World Allergy Organization Statement. World Allergy Organ J. 2016;9(1):33.
779
- 780 79) Bachert C, Larche M, Bonini S, Canonica GW, Kundig T, Larenas-Linnemann D, et al.
781 Allergen immunotherapy on the way to product-based evaluation-a WAO statement. World
782 Allergy Organ J. 2015;8(1):29.
783
- 784 80) Wheatley L, Wood R, Nadeau K, Liu A, Zoratti E, Bacharier L, et al. Mind the gaps:
785 Clinical trial concepts to address unanswered questions in aeroallergen immunotherapy. An
786 NIAID/AHRQ workshop. J Allergy Clin Immunol. 2019;in press.
787

- 788 81) Bousquet J, Lockey R, Malling HJ, Alvarez-Cuesta E, Canonica GW, Chapman MD, et al.
789 Allergen immunotherapy: therapeutic vaccines for allergic diseases. World Health
790 Organization. American academy of Allergy, Asthma and Immunology. *Ann Allergy Asthma*
791 *Immunol.* 1998;81(5 Pt 1):401-5.
792
- 793 82). Didier A, Malling HJ, Worm M, Horak F, Jager S, Montagut A, et al. Optimal dose,
794 efficacy, and safety of once-daily sublingual immunotherapy with a 5-grass pollen tablet for
795 seasonal allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2007;120(6):1338-45.
796
- 797 83) Nelson H, Blaiss M, Nolte H, Wurtz SO, Andersen JS, Durham SR. Efficacy and safety of
798 the SQ-standardized grass allergy immunotherapy tablet in mono- and polysensitized
799 subjects. *Allergy.* 2013;68(2):252-5.
800
- 801 84) Durham SR, Emminger W, Kapp A, de Monchy JG, Rak S, Scadding GK, et al. SQ-
802 standardized sublingual grass immunotherapy: confirmation of disease modification 2 years
803 after 3 years of treatment in a randomized trial. *J Allergy Clin Immunol.* 2012;129(3):717-25
804 e5.
805
- 806 85) Cox L, Larenas-Linnemann D, Lockey RF, Passalacqua G. Speaking the same language:
807 The World Allergy Organization Subcutaneous Immunotherapy Systemic Reaction Grading
808 System. *J Allergy Clin Immunol.* 2010;125(3):569-74, 74 e1-74 e7.
809
- 810 86) Passalacqua G, Baena-Cagnani CE, Bousquet J, Canonica GW, Casale TB, Cox L, et al.
811 Grading local side effects of sublingual immunotherapy for respiratory allergy: speaking the
812 same language. *J Allergy Clin Immunol.* 2013;132(1):93-8.
813
- 814 87) Baiardini I, Puggioni F, Menoni S, Boot JD, Diamant Z, Braido F, et al. Patient
815 knowledge, perceptions, expectations and satisfaction on allergen-specific immunotherapy:
816 a survey. *Respir Med.* 2013;107(3):361-7.
817
- 818 88) Nam YH, Lee SK. Physician's recommendation and explanation is important in the
819 initiation and maintenance of allergen immunotherapy. *Patient Prefer Adherence.*
820 2017;11:381-7.
821
- 822 89) Chivato T, Alvarez-Calderon P, Panizo C, Abengoza R, Alias C, Al-Baech A, et al.
823 Clinical management, expectations, and satisfaction of patients with moderate to severe
824 allergic rhinoconjunctivitis treated with SQ-standardized grass-allergen tablet under routine
825 clinical practice conditions in Spain. *Clin Mol Allergy.* 2017;15:1.
826
- 827 90) Skoner DP, Blaiss MS, Dykewicz MS, Smith N, Leatherman B, Bielory L, et al. The
828 Allergies, Immunotherapy, and Rhinoconjunctivitis (AIRS) survey: patients' experience with
829 allergen immunotherapy. *Allergy Asthma Proc.* 2014;35(3):219-26.
830
- 831 91) Pitsios C, Dietis N. Ways to increase adherence to allergen immunotherapy. *Curr Med*
832 *Res Opin.* 2018:1-9.

- 833 92) Savi E, Peveri S, Senna G, Passalacqua G. Causes of SLIT discontinuation and strategies to
834 improve the adherence: a pragmatic approach. *Allergy*. 2013 Sep;68(9):1193-5.
- 835 93) Bender BG, Lockey RF. Solving the Problem of Nonadherence to Immunotherapy.
836 *Immunol Allergy Clin North Am*. 2016;36(1):205-13.
837
- 838 94) Bachert C, Gräfin-von-Strachwitz-Helmstatt K. Zur Diskussion gestellt: Der Arzt und
839 die Spezifische Immuntherapie im Spannungsfeld von Leitlinie, Wirtschaftlichkeit und
840 Medizinrecht. *Allergologie*. 2016;39:381-8.
841
- 842 95) Kuehl BL, Abdulnour S, O'Dell M, Kyle TK. Understanding the role of the healthcare
843 professional in patient self-management of allergic rhinitis. *SAGE Open Med*.
844 2015;3:2050312115595822.
845
- 846 96) Bosnic-Anticevich S, Kritikos V, Carter V, Yan KY, Armour C, Ryan D, et al. Lack of
847 asthma and rhinitis control in general practitioner-managed patients prescribed fixed-dose
848 combination therapy in Australia. *J Asthma*. 2018;55(6):684-94.
849
- 850 97) Bosnic-Anticevich S, Costa E, Menditto E, Lourenco O, Novellino E, Bialek S, et al. ARIA
851 pharmacy 2018 "Allergic rhinitis care pathways for community pharmacy". *Allergy*. 2018.
852
- 853 98) Jutel M, Papadopoulos NG, Gronlund H, Hoffman HJ, Bohle B, Hellings P, et al.
854 Recommendations for the allergy management in the primary care. *Allergy*. 2014;69(6):708-
855 18.
856
- 857 99) Finlay I, Egner W. Allergy--will we ever meet the unmet need? *J R Soc Med*.
858 2010;103(11):430-1.
859
- 860 100). Pinnock H, Thomas M, Tsiligianni I, Lisspers K, Ostrem A, Stallberg B, et al. The
861 International Primary Care Respiratory Group (IPCRG) Research Needs Statement 2010. *Prim
862 Care Respir J*. 2010;19 Suppl 1:S1-20.
863
- 864 101) Shehata Y, Ross M, Sheikh A. Undergraduate allergy teaching in a UK medical school:
865 comparison of the described and delivered curriculum. *Prim Care Respir J*. 2007;16(1):16-21.
866
- 867 102) Landi M, Meglio P, Praitano E, Lombardi C, Passalacqua G, Canonica GW. The
868 perception of allergen-specific immunotherapy among pediatricians in the primary care
869 setting. *Clin Mol Allergy*. 2015;13(1):15.
- 870 103) Lombardi C, Bettoncelli G, Canonica GW, Passalacqua G. The perception of allergen-
871 specific immunotherapy among Italian general practitioners. *Eur Ann Allergy Clin Immunol*.
872 2014 Mar;46(2):83-6.
- 873 104) Hellings PW, Fokkens WJ, Bachert C, Akdis CA, Bieber T, Agache I, et al. Positioning
874 the principles of precision medicine in care pathways for allergic rhinitis and chronic
875 rhinosinusitis - A EUFOREA-ARIA-EPOS-AIRWAYS ICP statement. *Allergy*. 2017;72(9):1297-
876 305.

877
878 105) Canonica GW, Ansotegui IJ, Pawankar R, Schmid-Grendelmeier P, van Hage M, Baena-
879 Cagnani CE, et al. A WAO - ARIA - GA(2)LEN consensus document on molecular-based allergy
880 diagnostics. *World Allergy Organ J.* 2013;6(1):17.
881
882 106) Alvarez-Cuesta E, Bousquet J, Canonica GW, Durham SR, Malling HJ, Valovirta E.
883 Standards for practical allergen-specific immunotherapy. *Allergy.* 2006;61 Suppl 82:1-20.
884
885 107). Canonica GW, Bachert C, Hellings P, Ryan D, Valovirta E, Wickman M, et al. Allergen
886 Immunotherapy (AIT): a prototype of Precision Medicine. *World Allergy Organ J.*
887 2015;8(1):31.
888
889 108) Lee J, Kronborg C, O'Hehir RE, Hew M. Who's at risk of thunderstorm asthma? The
890 ryegrass pollen trifecta and lessons learnt from the Melbourne thunderstorm epidemic.
891 *Respir Med.* 2017;132:146-8.
892
893 109) O'Hehir RE, Varese NP, Deckert K, Zubrinich CM, van Zelm MC, Rolland JM, et al.
894 Epidemic Thunderstorm Asthma Protection with Five-Grass Pollen Tablet Sublingual
895 Immunotherapy: A Clinical Trial. *Am J Respir Crit Care Med.* 2018;198(1):126-8.
896
897 110). Pitsios C, Demoly P, Bilo MB, Gerth van Wijk R, Pfaar O, Sturm GJ, et al. Clinical
898 contraindications to allergen immunotherapy: an EAACI position paper. *Allergy.*
899 2015;70(8):897-909.
900
901 111) Global Strategy for Asthma Management and Prevention (2018 update). *wms-GINA-*
902 *2018-report-V13-002pdf.* 2018.
903
904 112) Summary of product characteristics. Acarizax 12 SQ-HDM oral lyophilisate. European
905 Medicines Agency. [https://mriacts-mrpeu/Human/Downloads/DE_H_1947_001_FinalSPCpdf.](https://mriacts-mrpeu/Human/Downloads/DE_H_1947_001_FinalSPCpdf)
906 2016.
907
908 113) Amaral R, Fonseca JA, Jacinto T, Pereira AM, Malinovsky A, Janson C, et al. Having
909 concomitant asthma phenotypes is common and independently relates to poor lung
910 function in NHANES 2007-2012. *Clin Transl Allergy.* 2018;8:13.

911 114) Pajno GB, Bernardini R, Peroni D, Arasi S, Martelli A, Landi M, Passalacqua G et al
912 Allergen-specific Immunotherapy panel of the Italian Society of Pediatric Allergy and
913 Immunology (SIAIP). Clinical practice recommendations for allergen-specific immunotherapy
914 in children: the Italian consensus report. *Ital J Pediatr.* 2017 Jan 23;43(1):13

915 115) Masuyama K, Okamoto Y, Okamiya K, Azuma R, Fujinami T, Riis B, et al. Efficacy and
916 safety of SQ house dust mite sublingual immunotherapy-tablet in Japanese children. *Allergy.*
917 2018.
918
919 116) Penagos M, Eifan AO, Durham SR, Scadding GW. Duration of Allergen
920 Immunotherapy for Long-Term Efficacy in Allergic Rhinoconjunctivitis. *Curr Treat Options*
921 *Allergy.* 2018;5(3):275-90.

922
923 117) Valovirta E, Petersen TH, Piotrowska T, Laursen MK, Andersen JS, Sorensen HF, et al.
924 Results from the 5-year SQ grass sublingual immunotherapy tablet asthma prevention (GAP)
925 trial in children with grass pollen allergy. *J Allergy Clin Immunol.* 2018;141(2):529-38 e13.

926 118) Canonica GW, Passalacqua G. Disease-modifying effect and economic implications of
927 sublingual immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol.* 2011 Jan;127(1):44-5

928 119) Kristiansen M, Dhimi S, Netuveli G, Halken S, Muraro A, Roberts G, et al. Allergen
929 immunotherapy for the prevention of allergy: A systematic review and meta-analysis.
930 *Pediatr Allergy Immunol.* 2017;28(1):18-29.

931 120) Comberiati P, Marseglia GL, Barberi S, Passalacqua G, Peroni DG. Allergen-Specific
932 Immunotherapy for Respiratory Allergy in Children: Unmet Needs and Future Goals. *J Allergy
933 Clin Immunol Pract.* 2017 Jul - Aug;5(4):946-950

934 121. Bozek A, Kolodziejczyk K, Kozłowska R, Canonica GW. Evidence of the efficacy and
935 safety of house dust mite subcutaneous immunotherapy in elderly allergic rhinitis patients: a
936 randomized, double-blind placebo-controlled trial. *Clin Transl Allergy.* 2017;7:43.

937 122) Ridolo E, Rogkakou A, Ventura MT, Martignago I, Incorvaia C, Di Lorenzo G, Passalacqua
938 G. How to fit allergen immunotherapy in the elderly. *Clin Mol Allergy.* 2017 Oct 6;15:17.

939 123) Bousquet J, Arnavielhe S, Bedbrook A, Fonseca J, Morais Almeida M, Todo Bom A, et
940 al. The Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) score of allergic rhinitis using mobile
941 technology correlates with quality of life: The MASK study. *Allergy.* 2018;73(2):505-10.
942

943 124) Pfaar O, Demoly P, Gerth van Wijk R, Bonini S, Bousquet J, Canonica GW, et al.
944 Recommendations for the standardization of clinical outcomes used in allergen
945 immunotherapy trials for allergic rhinoconjunctivitis: an EAACI Position Paper. *Allergy.*
946 2014;69(7):854-67.

947 125) Matricardi PM, Dramburg S, Alvarez-Perea A, Antolín-Amérigo D, Apfelbacher C,
948 Atanaskovic-Markovic M. et al The Role of Mobile Health Technologies in Allergy Care: an
949 EAACI Position Paper. *Allergy.* 2019 Jun 22

950