

GIOVANNI PASSALACQUA, GERMANO BETTONCELLI

Per conto del Board Interdisciplinare SLITGO

INTRODUZIONE

In Medicina Generale la gestione dei problemi allergologici oscilla troppo spesso tra una situazione di pressoché totale disimpegno, che concede alla totale autonomia del paziente la cura della malattia, e una delega totale allo specialista allergologo. La grande prevalenza nella popolazione delle patologie allergiche sarebbe di per sé argomento sufficiente per prevedere un impegno diretto del Medico di Medicina Generale (MMG), per quanto consentito dal suo livello culturale e di organizzazione professionale. Oltretutto in molti casi siamo al cospetto di malattie croniche che accompagnano il paziente per tutta la vita, interferendo pesantemente sulla qualità della stessa e richiedendo quindi strategie specifiche di approccio diagnostico e di gestione globale. I grandi progressi che la scienza medica ha compiuto nel campo delle malattie allergiche hanno migliorato le nostre conoscenze e messo a disposizione dei pazienti sistemi di cura moderni ed efficaci. In particolare si stanno aprendo nuovi orizzonti per quanto riguarda il settore dell'immunoterapia specifica, oggi davvero alla portata di un'ampia fascia di pazienti. Nel prossimo futuro su tali problemi clinici al MMG verrà richiesto con sempre maggior frequenza di esercitare un ruolo integrato e coerente con quello dello specialista.

INTRODUZIONE E CONTESTO STORICO

L'immunoterapia specifica o ITS consiste nel somministrare quantità crescenti dell'allergene che provoca nel paziente le manifestazioni cliniche di allergia, come ad esempio l'asma o la rinite. Lo scopo è quello di rendere il paziente tollerante verso tale allergene, o meglio, di desensibilizzarlo. La storia dell'ITS comincia nel 1911, con i primi tentativi empirici di ITS per la febbre da fieno¹, ove l'approccio era intuitivamente quello di vaccinare il paziente proprio come si faceva per le malattie infettive. Nonostante l'assenza di basi scientifiche, i risultati clinici risultarono fin da subito favorevoli e da allora l'ITS nella sua forma sottocutanea (SCIT) è stata largamente utilizzata. A causa della scarsa conoscenza dei meccanismi immunologici e del razionale d'uso, l'ITS è stata prescritta per quasi tutto il Novecento in maniera largamente indiscriminata o inadeguata e praticata con

estratti allergenici (*vaccini*) di bassa qualità e senza precauzioni. I risultati di tutto ciò sono stati seri dubbi sulla sua reale efficacia e soprattutto sulla sicurezza. Attualmente le cose sono cambiate, grazie all'introduzione di vaccini ben caratterizzati ("standardizzati") e alla chiara definizione di indicazioni, controindicazioni e limiti. In accordo con l'Organizzazione Mondiale della Sanità² si può affermare che l'ITS, se prescritta e praticata correttamente, in associazione all'adeguata terapia farmacologica, è un trattamento efficace per l'asma e la rinite allergica e per l'allergia al veleno di imenotteri. A partire dagli anni '80 sono cominciate le ricerche su vie di somministrazione diverse da quella tradizionale sottocutanea, che presenta sempre un rischio seppur minimo di effetti collaterali sistemici. Tra le vie non-iniettive, quella sublinguale (SLIT) è parsa da subito la più promettente, in particolare per l'ottimo profilo di sicurezza, e infatti è attualmente considerata una valida alternativa alla SCIT^{2,3}.

ASPETTI PRATICI

L'immunoterapia sublinguale (SLIT) è attualmente disponibile in commercio in Europa sotto forma di compresse, gocce o flaconcini monodose, a seconda del produttore, ma tutti gli estratti in uso sono standardizzati e di elevata qualità. A differenza della sottocutanea, la SLIT è autogestita dal paziente che la può assumere al proprio domicilio. La SLIT si somministra solitamente a digiuno, mettendo sotto la lingua la dose di vaccino, tenendovela per 1-2 minuti e poi deglutendola (cosiddetta *sublingual-swallow*). In alcuni studi è stata proposta anche la modalità in cui il vaccino viene sputato dopo averlo tenuto sotto la lingua (*sublingual-spit*), ma tale tecnica non è più in uso. Così come per l'ITS sottocutanea, si comincia con una fase di induzione, in cui la quantità di allergene viene gradualmente aumentata fino a raggiungere un dosaggio massimo che è quello di mantenimento. Lo schema di induzione varia da produttore a produttore e può durare da pochi giorni a circa un mese. Così pure, la dose di mantenimento può essere assunta giornalmente, a giorni alterni o ogni terzo giorno. In realtà, dato l'ottimo profilo di sicurezza e tollerabilità, si è osservato che probabilmente la fase di induzione non è indispensabile e la tendenza

attuale è quella di iniziare subito con il dosaggio di mantenimento (o con induzioni molto brevi). Questo semplifica notevolmente l'utilizzo e rende il prodotto più gradito al paziente, che non deve usare flaconcini o compresse a concentrazioni diverse di prodotto. Per gli allergeni stagionali con breve stagione pollinica si usa di solito una somministrazione pre-costagionale, in cui la SLIT viene iniziata uno o due mesi prima dell'inizio della pollinazione e proseguita durante tutto il periodo stesso di pollinazione. Per allergeni perenni o quasi perenni, la somministrazione è continuativa per tutto l'arco dell'anno. Seguendo il razionale dell'effetto preventivo sull'insorgenza di asma e nuove sensibilizzazioni, è comunque possibile somministrare continuativamente la SLIT anche in caso di allergeni strettamente stagionali.

Non esistendo *markers*umorali di efficacia, la valutazione è essenzialmente clinica e di conseguenza la durata del trattamento è stabilita sulla base dell'esperienza clinica e in accordo con le raccomandazioni internazionali ². Sia per la via iniettiva sia per quella sublinguale, la durata ottimale è compresa in linea di massima tra 3 e 5 anni (tale durata sembra garantire un prolungato effetto dopo la sospensione), ma se dopo due anni non si osserva alcun beneficio è corretto sospendere e rivalutare il paziente.

RAZIONALE D'USO E INDICAZIONI

La SLIT (l'ITS in generale) non è un farmaco in senso stretto e non ha azioni dirette come il blocco di recettori o di enzimi che sintetizzano mediatori. Piuttosto, essa agisce sul sistema immunitario nelle fasi molto precoci della risposta all'allergene e ristabilisce in parte quell'equilibrio tra linfociti Th1 e Th2 che nell'allergico è sbilanciata verso il fenotipo Th2 ^{4,5}. Principali effetti di tale correzione del bilancio sono:

- a. riduzione delle IgE specifiche per l'allergene;
- b. induzione di anticorpi IgG allergene specifici che bloccano l'attivazione allergene-indotta delle cellule immunocompetenti;

- c. riduzione della sintesi di citochine Th2 che favoriscono lo sviluppo della reazione allergica e l'attivazione delle cellule coinvolte.

Di conseguenza, l'effetto sui sintomi della somministrazione di ITS non è immediato, ma richiede tempi medio-lunghi. Un altro punto importante è che la SLIT è allergene-specifica, cioè le modificazioni della risposta immunitaria e la conseguente riduzione dei sintomi si verificano solo per quel determinato allergene. Il particolare meccanismo di azione dà luogo anche a effetti che nessun farmaco può avere:

- a. la persistenza del beneficio per anni dopo la sospensione ⁶;
- b. la prevenzione dell'insorgenza di nuove sensibilizzazioni ⁷;
- c. la riduzione del rischio di insorgenza di asma nei soggetti rinitici ⁸.

Sulla base di tutto questo, sono evidenti le indicazioni e il razionale d'uso. Innanzitutto è necessario stabilire il chiaro ruolo causale dell'allergene per cui si vuole vaccinare, in quanto la SLIT è specifica solo per esso. Inoltre, data l'azione immunomodulante, la SLIT non sostituisce i farmaci ma si affianca a essi. Terzo punto è che l'immunoterapia non è un'ultima scelta da usare quando i farmaci falliscono, ma al contrario dovrebbe essere utilizzata nelle fasi precoci di malattia, allorché non si siano ancora instaurati danni irreversibili.

Le indicazioni alla prescrizione di una SLIT devono essere sempre valutate attentamente (Tab. I) ². Innanzitutto si deve individuare con certezza qual è l'allergene responsabile e accertarsi che la patologia sia realmente allergica. Bisogna anche valutare la gravità e la durata dei sintomi. Ad esempio, potrebbe non essere economicamente vantaggioso prescrivere un'immunoterapia per sintomi lievi, di breve durata e che si controllano con i soli farmaci. Diverso è il caso del paziente che ha sintomi importanti (oculorinite associata ad asma) e di lunga durata. Bisogna sempre ricordare che l'ITS non è una terapia che allevia immediatamente i sintomi, bensì una profilassi che agisce su tempi lunghi (mesi).

TABELLA I
Fattori da valutare nella prescrizione di immunoterapia.

1	Il disturbo deve essere IgE-mediato (<i>skin test</i> o RAST positivi)
2	L'allergene causale deve essere individuato con sicurezza
3	Devono essere escluse concause non allergiche dei sintomi
4	Valutare la gravità e la durata dei sintomi
5	Il trattamento farmacologico è sufficiente e ben tollerato?
6	Il paziente è in grado di affrontare l'ITS (costi, impegno, stile di vita)
7	È disponibile un vaccino standardizzato?
8	L'efficacia del vaccino che si intende usare è dimostrata?

Mod. da linee guida OMS ².

L'EFFICACIA E LA SICUREZZA

L'efficacia della SLIT nel ridurre i sintomi e il consumo di farmaci sintomatici è a tutt'oggi ampiamente provata da oltre 40 studi in doppio cieco randomizzati e controllati con placebo^{9,10}. Tali studi sono stati condotti praticamente con tutti gli allergeni di rilevanza clinica quali acari della polvere, graminacee, parietaria, betulla, olivo, ambrosia. Non esistono invece studi nell'allergia a veleno di imenotteri, che rimane quindi appannaggio della via sottocutanea. Nei grandi trial condotti più di recente^{11,12}, la riduzione dei sintomi è di circa il 30% rispetto al placebo (si consideri che tale effetto è dell'ordine del 10-15% per gli antistaminici¹³). Inoltre, sono state condotte metanalisi dell'efficacia per i sintomi sia di rinite¹⁴ sia di asma¹⁵, anche nelle popolazioni pediatriche¹⁶. Tutte le metanalisi confermano con grado di evidenza A l'efficacia del trattamento.

La sicurezza ha sempre rappresentato uno dei punti critici dell'ITS sottocutanea, il maggior motivo di diffidenza nei suoi confronti e il principale stimolo allo sviluppo della SLIT. Anche se la stretta osservanza delle regole precauzionali riduce notevolmente gli effetti collaterali importanti, con la via iniettiva permane sempre un certo rischio di anafilassi sistemica o altri effetti collaterali gravi non di rado dovuti a errore umano¹⁷. Con la SLIT, dopo 20 anni di utilizzo non esistono segnalazioni di eventi fatali e sono riportati solo due casi di anafilassi.

La revisione della letteratura effettuata dagli statunitensi¹⁸ riporta 17 eventi avversi importanti (principalmente asma) su milioni di dosi somministrate. Inoltre, gli studi post-marketing riportano un'incidenza di effetti collaterali inferiori a 1 per 1000 dosi⁹. Gli effetti collaterali più frequenti con la SLIT sono quelli locali (prurito orale, edema della mucosa buccale e della lingua, senso di bruciore) seguiti dalla nausea e dal dolore epigastrico. Tali effetti sono comunque quasi sempre lievi, scompaiono dopo le prime somministrazioni e non necessitano di terapia ma eventualmente la temporanea riduzione del dosaggio. L'asma e l'orticaria sono eventi decisamente rari in corso di SLIT. I recenti studi post-marketing hanno dimostrato che l'incidenza e la gravità di effetti collaterali non è maggiore nei bambini piccoli (meno di 5 anni) rispetto alle altre fasce di età^{19,20}. Questo rappresenta un evidente vantaggio nei confronti della via iniettiva, per la quale si considera controindicazione relativa l'età inferiore ai 5 anni. Peraltro, gli studi di farmacocinetica nell'uomo hanno chiaramente dimostrato che non si ha un assorbimento misurabile diretto dell'allergene in sede sublinguale e che l'effetto è piuttosto da ascrivere al contatto con la mucosa e alla frazione deglutita²¹. Molto recentemente si è osservato che anche la SLIT è in grado di mantenere l'efficacia a lungo termine²², di ridurre l'insorgenza di nuove sensibilizzazioni²³ e di asma²⁴.

Key points della SLIT

MECCANISMI	È un trattamento immunomodulante che agisce su diversi punti della risposta immunitaria agli allergeni, tra cui il bilancio Th2/Th1. L'effetto si ha nel medio-lungo termine. È specifica per l'allergene e non per il sintomo
ASSOCIAZIONE CON I FARMACI	Non sostituisce i farmaci, ma si associa a essi con lo scopo di ridurre gradualmente il loro uso
EFFETTI CHE I FARMACI NON HANNO	Mantiene l'efficacia per anni dopo la sua sospensione. Previene l'insorgenza di nuove sensibilizzazioni. Riduce il rischio di sviluppare asma
INDICAZIONI ACCERTATE	Allergia a inalanti (acari, graminacee, betulla, olivo, parietaria, ambrosia, gatto). Associazione di rinite e asma oppure sintomi severi o di lunga durata. La SLIT per lattice è disponibile, ma ancora in fase di valutazione
FORMA FARMACEUTICA	È disponibile come soluzione da dare in gocce, erogatori predosati, flaconi monodose o compresse
SOMMINISTRAZIONE	Il vaccino si somministra al mattino a digiuno. Va tenuto sotto la lingua per 1-2 minuti e poi deglutito
SCHEMI	Si inizia con un incremento graduale delle dosi fino al raggiungimento della dose massima (mantenimento) che si somministra giornalmente o a giorni alterni, a seconda del produttore
EFFETTI COLLATERALI	Prurito o bruciore buccale: solitamente modesto e scompare dopo le prime dosi. Nausea o dolore epigastrico, raramente diarrea (entità modesta e solitamente controllabile con riduzione della dose). Orticaria, asma e rinite sono rarissimi. Solo 2 anafilassi in 20 anni
INIZIO, DURATA E MONITORAGGIO	Si inizia 2-4 mesi prima della stagione pollinica. Nel caso di allergeni perenni non esiste un periodo specifico per l'inizio. La durata ottimale è di 3-5 anni. Il monitoraggio di efficacia è solo clinico
PRINCIPALI RACCOMANDAZIONI	Accertare il meccanismo IgE mediato e il ruolo causale dell'allergene. Usare solo vaccini standardizzati e di comprovata efficacia

I PUNTI CRITICI

Occorre ricordare che, per motivi storici e cronologici, la letteratura sulla via iniettiva è più abbondante e le conoscenze sono più complete rispetto alla SLIT, anche se il divario si sta rapidamente colmando. Una fonte di discussione è il confronto tra sottocutanea e SLIT. In realtà, nonostante si sostenga che la via iniettiva sia più efficace della SLIT, ciò non è confermato dai pochissimi studi di confronto diretto^{25,26}. È vero invece che per la SLIT sono ancora pochi i dati sui meccanismi di azione, sulla dose ottimale e sull'efficacia a lungo termine. Per quanto riguarda l'effetto preventivo, il livello di evidenza è lo stesso per SLIT e via iniettiva^{8,24}. Un altro aspetto che solleva critiche è quello dell'aderenza alla terapia, in quanto autogestita dal paziente. Tuttavia, se si misura in maniera oggettiva la *compliance*, si osserva che essa è superiore all'85% nel 90% dei pazienti, sia adulti sia pediatrici^{27,28}, e questo è dovuto probabilmente all'ottima tollerabilità e alla facilità di gestione. Si è sempre sostenuto che la SLIT è più costosa della sottocutanea, poiché occorrono dosi maggiori di allergene. In realtà, se si considerano il tempo e il costo delle iniezioni, si osserva che alla lunga la via sublinguale consente un cospicuo risparmio.

Un'altra annosa controversia tra statunitensi ed europei (che riguarda però tutte le forme di immunoterapia) è l'utilizzo delle miscele di allergeni. Mentre negli Stati Uniti è prassi comune vaccinare per quasi tutti gli allergeni che risultano positivi al test cutaneo (preparando miscele estemporanee di vaccini), l'approccio europeo è più restrittivo e basato sull'individuazione di uno o pochi allergeni causali. Al limite, secondo questa visione, i pazienti ottimali sarebbero quelli monosensibili, che tuttavia rappresentano decisamente una minoranza. Ad oggi non esistono dati sperimentali che favoriscano l'uno o l'altro approccio, anche se è vero che la somministrazione contemporanea di multipli allergeni espone il paziente ad aumentati rischi.

CONCLUSIONI

L'immunoterapia ha alle spalle una storia lunga quasi un secolo e la maggior parte delle controversie sulla sua utilità sono derivate dal fatto che per molto tempo è stata prescritta anche a pazienti che non potevano trarne beneficio. Attualmente, è accettato che l'ITS è efficace come trattamento curativo e preventivo a lungo termine se prescritta a pazienti opportunamente selezionati. L'introduzione della SLIT ha ampliato le possibilità di utilizzo dell'immunoterapia grazie all'ottimo profilo di sicurezza e all'autogestione domiciliare. Tuttavia è da ribadire che l'autogestione della terapia non significa abbandono del paziente a se stesso. Rimangono punti assolutamente irrinunciabili: informazione del paziente (su che cosa ci si aspetta dall'immunoterapia, sui possibili rischi, sui costi e sull'impegno che essa richiede), educazione (su come assumerla e come comportarsi

in caso di effetti collaterali). Inoltre si ribadisce che il trattamento deve essere prescritto e praticato solo da medici specialisti, soprattutto perché è essenziale che la diagnostica sia il più dettagliata e approfondita possibile.

Bibliografia

- Noon L. Prophylactic inoculation against hayfever. *Lancet* 1911;1:1572-3.
- Bousquet J, Lockey RF, Malling HJ, eds. *WHO Position Paper. Allergen immunotherapy: therapeutic vaccines for allergic diseases*. Allergy 1998;(Suppl.54).
- Bousquet J, Van Cauwenberge P, eds. *Allergic rhinitis and its impact on asthma*. *J Allergy Clin Immunol* 2001;108(Suppl.5): S146-50.
- Till SJ, Francis JN, Durham SR. *Mechanisms of immunotherapy*. *J Allergy Clin Immunol* 2004;113:1025-34.
- Moingeon P, Batard T, Fadel R, Frati F, Sieber J, Van Overtvelt L. *Immune mechanisms of allergen-specific sublingual immunotherapy*. *Allergy* 2006;61:151-65.
- Durham SR, Walker SM, Varga EM, Jacobson MR, O'Brien F, Noble W, et al. *Long-term clinical efficacy of grass-pollen immunotherapy*. *N Engl J Med* 1999;341:468-75.
- Pajno G, Barberio G, De Luca F, Morabito L, Parmiani S. *Prevention of new sensitizations in asthmatic children monosensitized to house dust mite by specific immunotherapy. A six-year follow-up study*. *Clin Exp Allergy* 2001;31:1392-7.
- Moller C, Dreborg S, Ferdousi HA, Halken S, Host A, Jacobsen L, et al. *Pollen immunotherapy reduces the development of asthma in children with seasonal rhinoconjunctivitis (the PAT-study)*. *J Allergy Clin Immunol* 2002;109:251-6.
- Passalacqua G, Guerra L, Pasquali M, Canonica GW. *Efficacy and safety of sublingual immunotherapy*. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2004;93:3-12.
- Passalacqua G, Canonica GW. *Up-date on sublingual immunotherapy*. *Curr Opin Allergy Immunol* 2006;6:449-54.
- Durham SR, Yang WH, Pedersen MR, Johansen N, Rak S. *Sublingual immunotherapy with once-daily grass-allergen tablets: a randomised controlled trial in seasonal allergic rhinoconjunctivitis*. *J Allergy Clin Immunol* 2006;117:802-9.
- Dahl R, Kapp A, Colombo G, de Monchy JG, Rak S, Emminger W, et al. *Efficacy and safety of sublingual immunotherapy with grass allergen tablets for seasonal allergic rhinoconjunctivitis*. *J Allergy Clin Immunol* 2006;118:434-40.
- 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.
- Wilson DR, Torres L, Durham SR. *Sublingual immunotherapy for allergic rhinitis*. *Allergy* 2005;60:3-8.
- Calamita Z, Saconato H, Bronhara Pelà A, Nagib Atallah A. *Efficacy of Sublingual immunotherapy in asthma. Systematic review of randomized clinical trials*. *Allergy* 2006;61:1162-72.
- Penagos M, Compalati E, Tarantini F, Baena Cagnani R, Huerta Lopez J, Passalacqua G, et al. *Efficacy of sublingual immunotherapy in the treatment of allergic rhinitis in children. Meta analysis of randomized controlled trials*. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2006;97:141-8.
- Aaronson DW, Gandhi TK. *Incorrect allergy injections: allergists' experiences and recommendations for prevention*. *J Allergy Clin Immunol* 2004;113:1117-21.
- Cox LS, Linnemann DL, Nolte H, Weldon D, Finegold I, Nelson HS. *Sublingual immunotherapy: a comprehensive review*. *J Allergy Clin Immunol* 2006;117:1021-35.
- Di Rienzo V, Musarra A, Sambugaro R, Minelli M, Pecora

- S, Canonica GW, et al. *Post marketing survey on the safety of sublingual immunotherapy in children below the age of 5 years*. Clin Exp Allergy 2005;35:560-4.
- ²⁰ Pajno GB, Peroni DG, Vita D, Pietrobelli A, Parmiani S, Boner AL. *Safety of Sublingual immunotherapy in children with asthma*. Paediatr Drugs 2003;5:777-81.
- ²¹ Bagnasco M, Altrinetti V, Pesce G, Caputo M, Mistrello G, Falagiani P, et al. *Pharmacokinetics of Der p 2 allergen and derived monomeric allergoid in allergic volunteers*. Int Arch Allergy Immunol 2005;138:197-202.
- ²² Di Rienzo V, Marcucci F, Puccinelli P, Parmiani S, Frati F, Sensi L, et al. *Long-lasting effect of sublingual immunotherapy in children with asthma due to house dust mite: a ten year prospective study*. Clin Exp Allergy 2003;33:206-10.
- ²³ Marogna M, Spadolini I, Massolo A, Canonica GW, Passalacqua G. *Randomized controlled open study of SLIT for respiratory allergy in real life: clinical efficacy and more*. Allergy 2004;59:1205-10.
- ²⁴ Novembre E, Galli E, Landi F, Caffarelli C, Pifferi M, De Marco E, et al. *Seasonal sublingual immunotherapy reduces the development of asthma in children with allergic rhinoconjunctivitis*. J Allergy Clin Immunol 2004;114:851-7.
- ²⁵ Quirino T, Iemoli E, Siciliani E, Parmiani S, Milazzo F. *Sublingual versus injective immunotherapy in grass pollen allergic patients: a double blind (double dummy) study*. Clin Exp Allergy 1996;26:1253-61.
- ²⁶ Khinchi MS, Poulsen LK, Carat F, Andre C, Hansen AB, Malling HJ. *Clinical efficacy of sublingual and subcutaneous birch pollen allergen-specific immunotherapy: a randomized, placebo-controlled, double-blind, double-dummy study*. Allergy 2004;59:45-53.
- ²⁷ Passalacqua G, Musarra A, Pecora S, Amoroso S, Antonicelli L, Cadario G, et al. *Quantitative assessment of the compliance with a once daily sublingual immunotherapy in real life*. J Allergy Clin Immunol 2006;117:946-8.
- ²⁸ Passalacqua G, Musarra A, Pecora S, Amoroso S, Antonicelli L, Cadario G, et al. *Quantitative assessment of the compliance with a once-daily sublingual immunotherapy regimen in children*. Pediatr Allergy Immunol 2007;18:58-62.

IL BOARD INTERDISCIPLINARE SLITGO

Giorgio Walter Canonica, Clinica di Malattie dell'Apparato Respiratorio e Allergologia, Università di Genova

Germano Bettoncelli, Società Italiana di Medicina Generale

Sergio Bonini, Seconda Università di Napoli e INNMCNR, Roma

Alessandro Fiocchi, Dipartimento di Pediatria, Ospedale FBF Melloni, Università di Milano

Giovanni Passalacqua, Clinica di Malattie dell'Apparato Respiratorio e Allergologia, Università di Genova

Desiderio Passali, Clinica ORL, Policlinico "Le Scotte", Università di Siena

Andrea Rossi, Divisione di Pneumologia, Spedali Riuniti di Bergamo

