

Al predittiva in allergologia

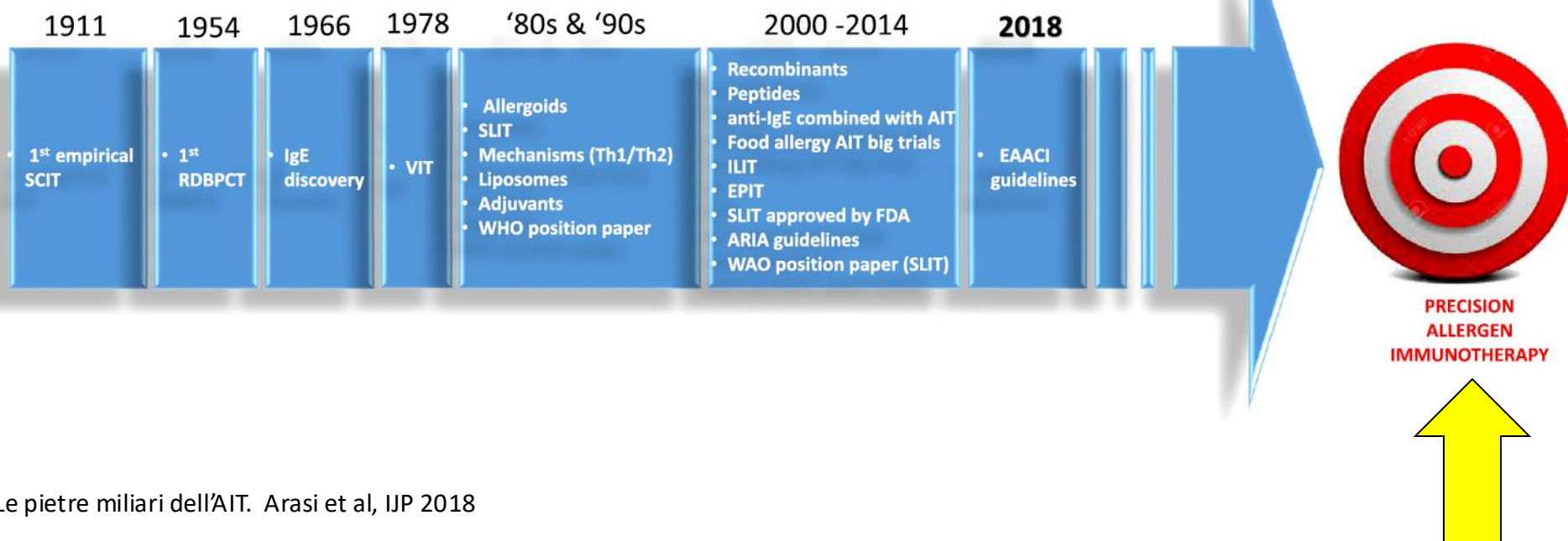
Salvatore Tripodi
Roma

salvatore.tripodi@gmail.com

Allergy Immunotherapy (AIT)

Unico strumento che può **modificare** la storia naturale della malattia allergica:

- Riducendo i sintomi della RCA anche dopo la sua fine
- Prevenendo lo sviluppo di asma bronchiale
- Prevenendo la comparsa di nuove sensibilizzazioni



Le pietre miliari dell'AIT. Arasi et al, IJP 2018

AIT e RINO- CONGIUNTIVITE



Accepted: 20 September 2017

DOI: 10.1111/all.13317



POSITION PAPER

WILEY **Allergy** EUROPEAN JOURNAL OF ALLERGY
AND CLINICAL IMMUNOLOGY EAACI

EAACI Guidelines on Allergen Immunotherapy: Allergic rhinoconjunctivitis



G. Roberts^{1,2,3*}  | O. Pfaar^{4,5*}  | C. A. Akdis^{6,7} | I. J. Ansotegui⁸ | S. R. Durham⁹ |
R. Gerth van Wijk¹⁰ | S. Halken¹¹ | D. Larenas-Linnemann¹² | R. Pawankar¹³ |
C. Pitsios¹⁴ | A. Sheikh¹⁵ | M. Worm¹⁶ | S. Arasi^{17,18} | M. A. Calderon⁹ | C. Cingi¹⁹ |
S. Dhimi²⁰ | J. L. Fauquert²¹ | E. Hamelmann²² | P. Hellings^{23,24} | L. Jacobsen²⁵ |
E. F. Knol²⁶ | S. Y. Lin²⁷ | P. Maggina²⁸ | R. M. Eszes²⁹ | J. N. G. Oude Elberink^{30,31} |
G. B. Pajno¹⁷ | E. A. Pastorello³² | M. Penagos⁹ | G. Rotiroti³³ | C. B. Schmidt-Weber³⁴ |
F. Timmermans³⁵ | O. Tsilochristou³⁶ | E.-M. Varga³⁷ | J. N. Wilkinson³⁸ | A. Williams³⁹ |
L. Zhang⁴⁰ | I. Agache⁴¹ | E. Angier⁴² | M. Fernandez-Rivas⁴³ | M. Jutel^{44,45} | S. Lau⁴⁶ |
R. van Ree⁴⁷ | D. Ryan⁴⁸ | G. J. Sturm^{49,50} | A. Muraro⁵¹

Table 1 General considerations for AIT for allergic rhinoconjunctivitis*

General indications	Key references	Contextual considerations
<p>AIT should be considered when all of these criteria are met:</p> <ul style="list-style-type: none"> • symptoms strongly suggestive of AR, with or without conjunctivitis • there is evidence of IgE-sensitization (positive SPT and / or serum specific-IgE) to one or more clinically relevant allergen • experience moderate-to-severe symptoms which interfere with usual daily activities or sleep despite regular and appropriate pharmacotherapy and/or avoidance strategies 	<p>Dhami 2017 (14)</p>	<p>A diagnosis of AR and evidence of IgE-sensitization were entry criteria for RCTs in the systematic review.</p>
<p>AIT may also be considered in less severe AR where a patient wishes to take advantage of its long-term effect on AR and potential to prevent asthma with grass pollen AIT</p>	<p>Kristiansen 2017 (25) Halken 2017 (23)</p>	<p>AIT has the potential to alter the natural history of disease reducing AR symptoms after completing an adequate period of immunotherapy and preventing the development of asthma in the short term, up to 2 years post AIT.</p>
<p>Standardized AIT products with evidence of efficacy in the clinical documentation should be used</p>	<p>Dhami 2017 (14)</p>	<p>These products have consistent formulations and so different batches are likely to have similar effects.</p> <p>The meta-analysis (14) reveals a considerable heterogeneity in effectiveness between products and therefore a product-specific evaluation of efficacy is recommended.</p>

**Uno o più allergeni
 CLINICAMENTE rilevanti**

*The Summary of Product Characteristics (SmPC) should be checked for licensed indications which may differ between preparations.



Diario elettronico AllergyMonitor

Questionario giornaliero: 6 schermate, emoticon, 90 secondi

Diario Clinico

Oggi ho avuto i seguenti sintomi oculari

Lacrimazione

Prurito agli occhi

Occhi arrossati/bruciore

Tutti assenti

Avanti

Apparato oculare

Diario Clinico

Oggi ho avuto i seguenti sintomi nasali

Starnuti

Prurito al naso

Naso colante

Naso chiuso

Tutti assenti

Avanti

Apparato respiratorio superiore

Diario Clinico

Oggi ho avuto i seguenti sintomi polmonari

Tosse dopo uno sforzo

Affanno o fiato corto

Respiro con fischi o sibili

Senso di pesantezza/costrizione toracica

Tutti assenti

Avanti

Apparato respiratorio inferiore

Diario Clinico

A causa dell'asma

Mi sono svegliato questa notte?

Sono stato al pronto soccorso o dal mio medico curante?

I sintomi del tuo raffreddore allergico ti hanno provocato

Sonno disturbato

Limitazione attività giornaliera (sport, divertimento)

Problemi sul lavoro o a scuola

Sintomi fastidiosi e/o gravi

Tutti No

Avanti

QoL

Visual Analogue Scale

Oggi complessivamente come ti sei sentito?

Bene

Male

Avanti

VAS

Terapia farmacologica

DYMISTA137/50MCG SPY NASIFL

Spruzzi 2.0 (1 x dd)

FLUSPIRAL 125 SOSPIINAL 120D

Spruzzi 1.0 (2 x dd)

FORMISTIN 20CPR RIV 10MG

Compresse 1.0 (1 x dd)

KETOFTIL COLL 25FL 0,5ML 0,05%

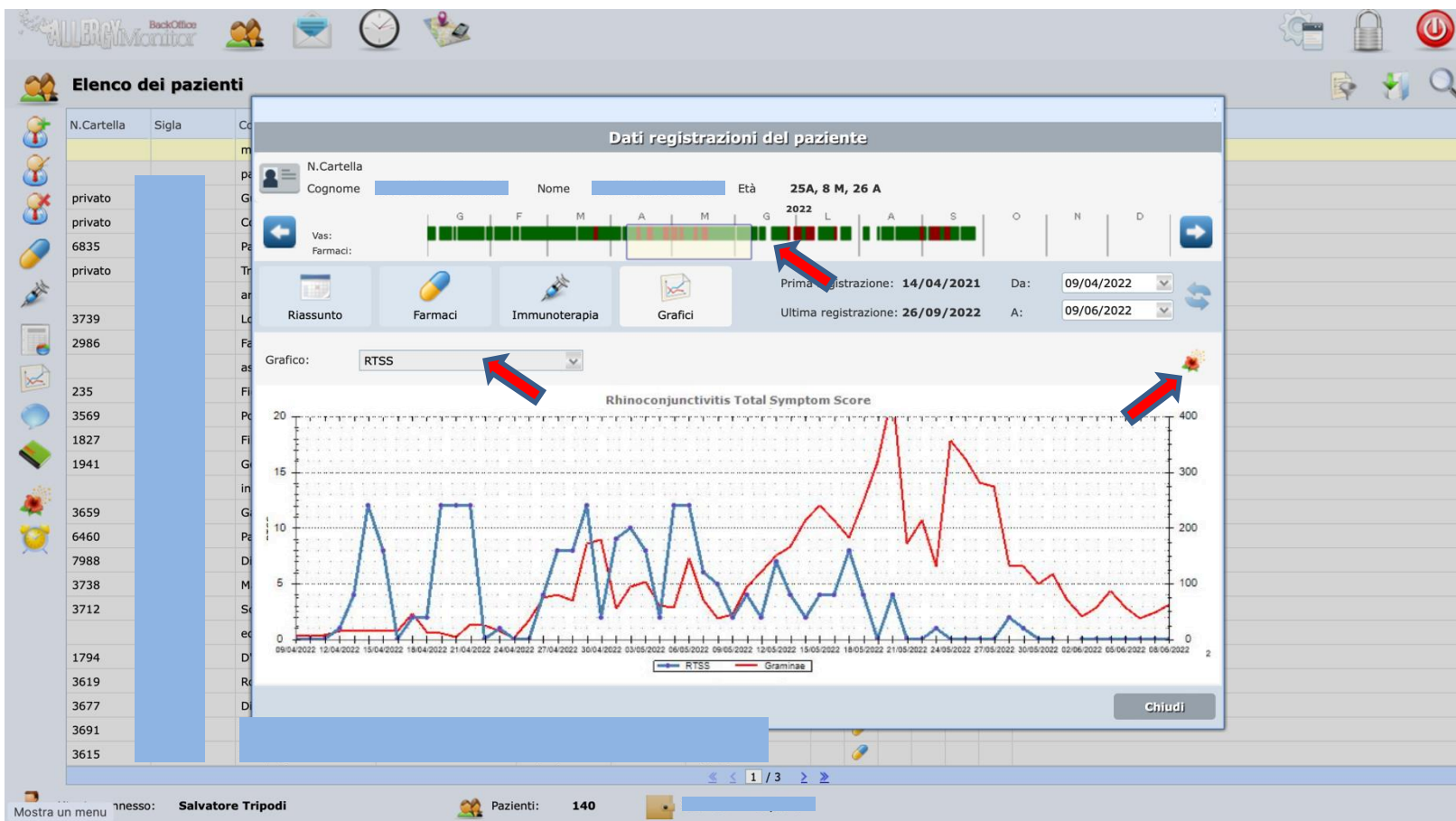
Gocce 2.0 (2 x dd)

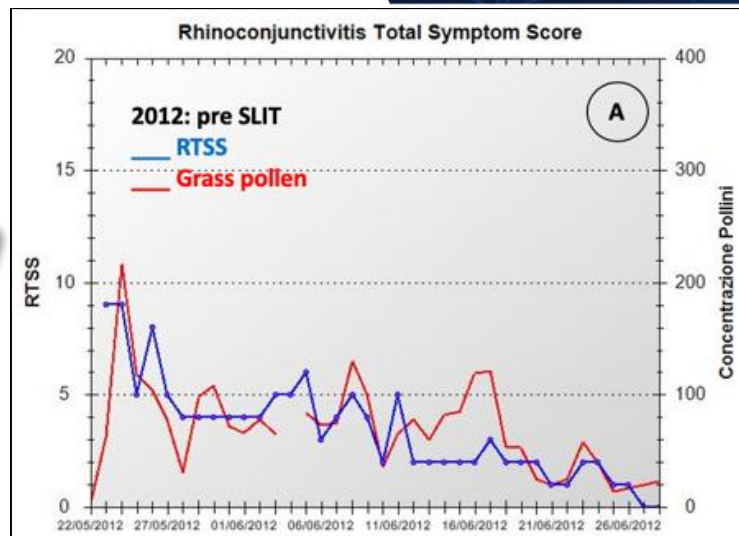
Indietro

Avanti

Terapia farmacologica

Come vengono elaborati i dati giornalieri?

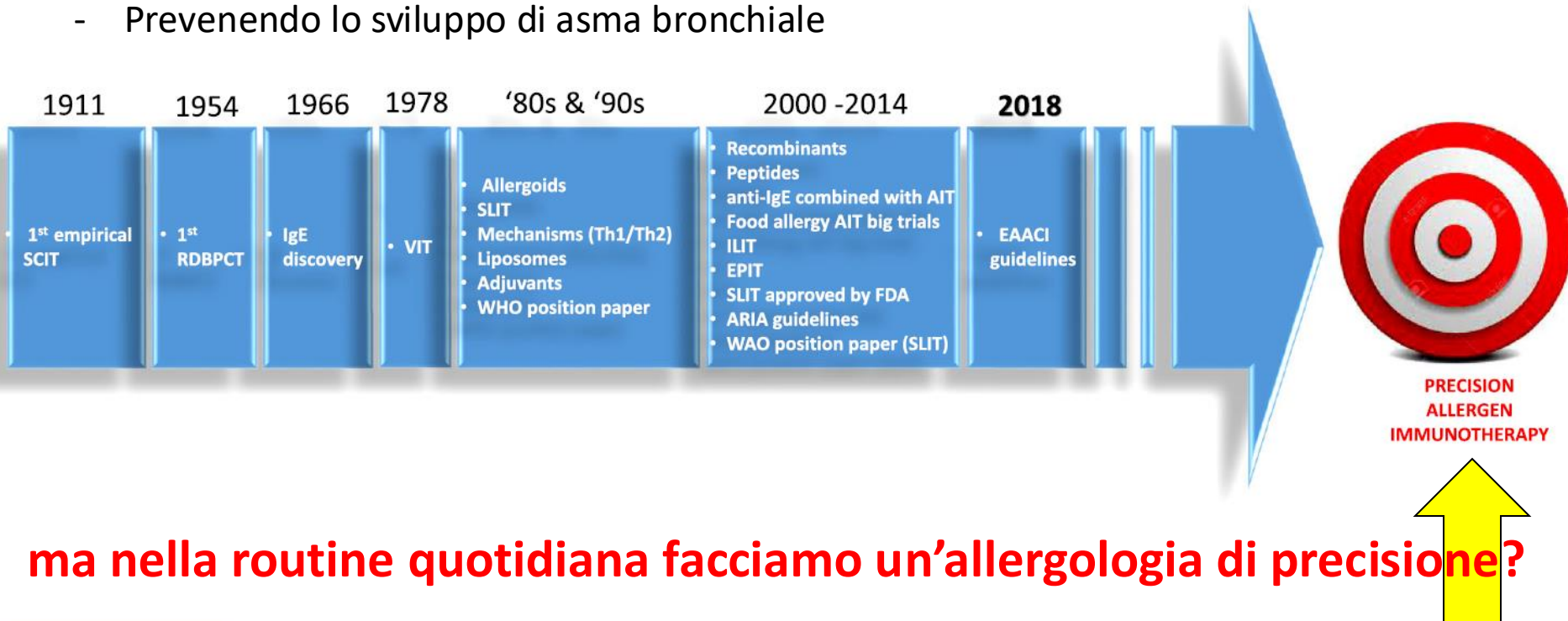




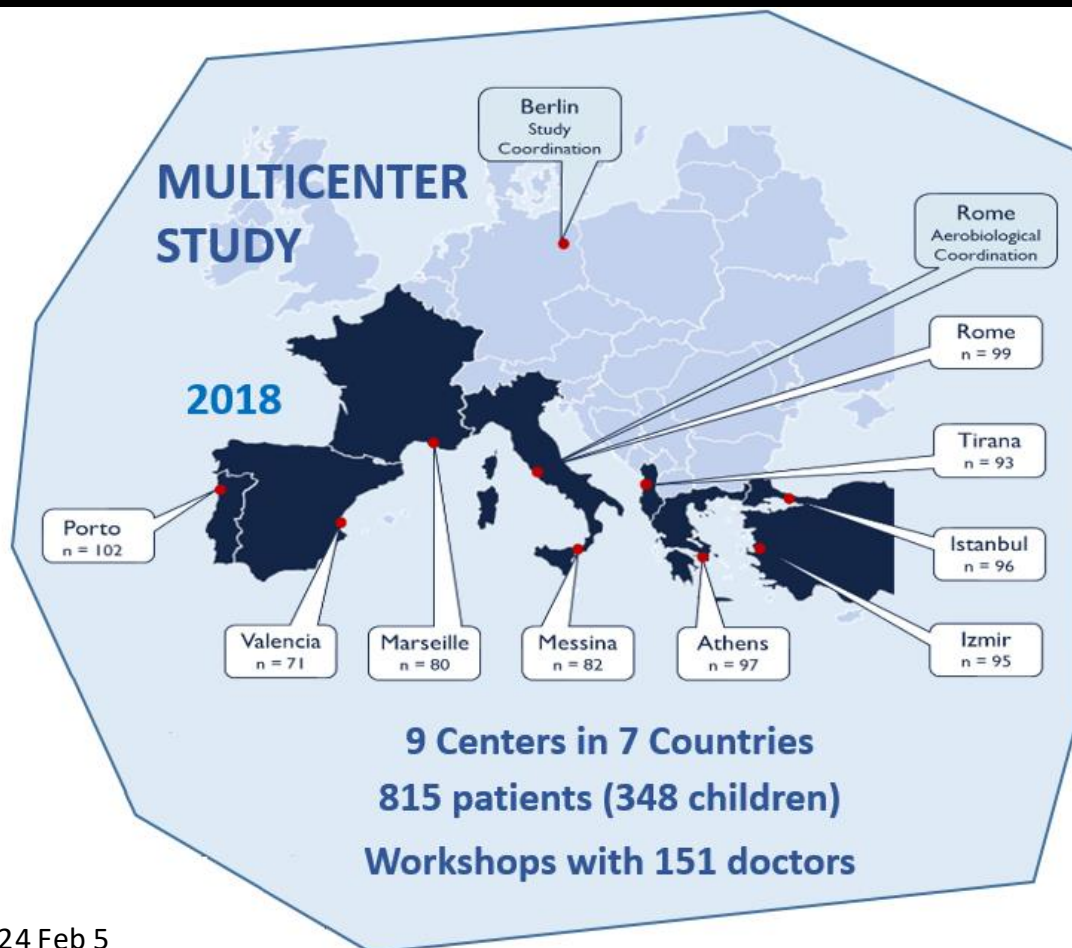
Allergy Immunotherapy (AIT)

Unico strumento che può **modificare** la storia naturale della malattia allergica:

- Riducendo i sintomi della RCA anche dopo la sua fine
- Prevenendo lo sviluppo di asma bronchiale



@IT-2020 Project



Dramburg S. et al. Allergy. 2024 Feb 5

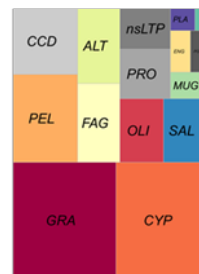


Rome n=99
SPT+=565 (5.7/p)



Athens n=97
SPT+=473 (4.9/p)

ROMA
numero SPT + = 5,7/paziente
numero Molecole Principali + = 3,8/paziente



Rome n=99
MOL+=378 (3.8/p)



Athens n=97
MOL+=270 (2.8/p)



Tirana n=93
MOL+=204 (2.2/p)



Izmir n=95
MOL+=209 (2.2/p)



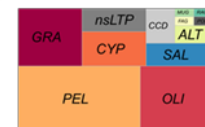
Marseille n=80
MOL+=176 (2.2/p)



Valencia n=71
MOL+=152 (2.1/p)



Porto n=102
MOL+=211 (2.1/p)



Messina n=82
MOL+=142 (1.7/p)



Istanbul n=96
MOL+=141 (1.5/p)

In ogni mappa ad albero, l'area dei rettangoli corrisponde alla frequenza relativa dei risultati a partire dall'angolo in basso a sinistra (maggiore frequenza relativa) fino all'angolo in alto a destra (minore frequenza relativa). Le dimensioni di ciascuna mappa ad albero sono scalate in base alla frequenza media di SPT/IgE per paziente.

L'AIT funzionerà in questo paziente?

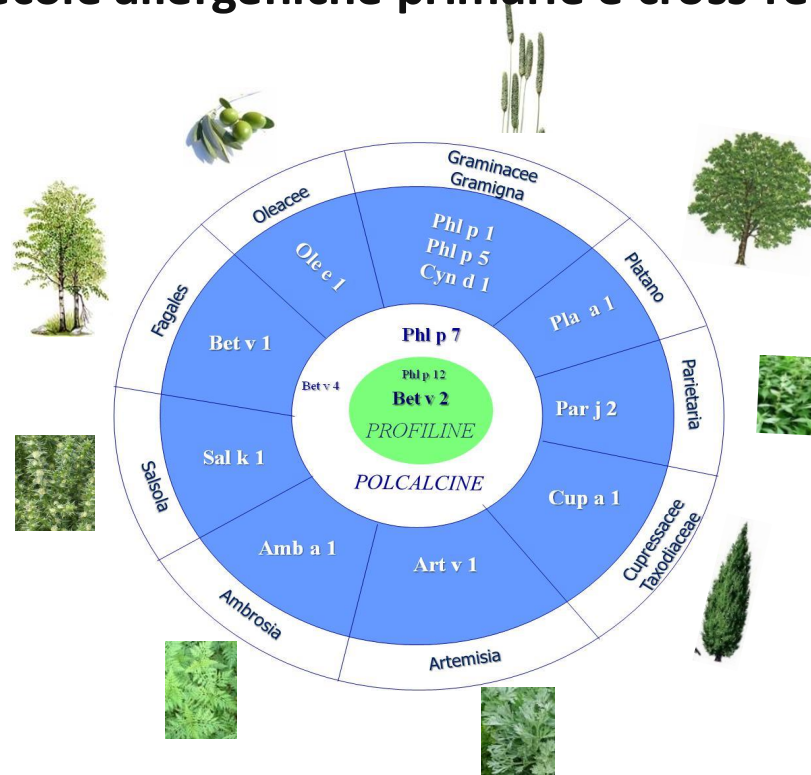
Per avere i migliori risultati dall'AIT è fondamentale:

una corretta «**predittività**»
della/e sensibilizzazioni clinicamente rilevanti per il paziente

che può derivare solo da:

una corretta «**appropriatezza diagnostica**»

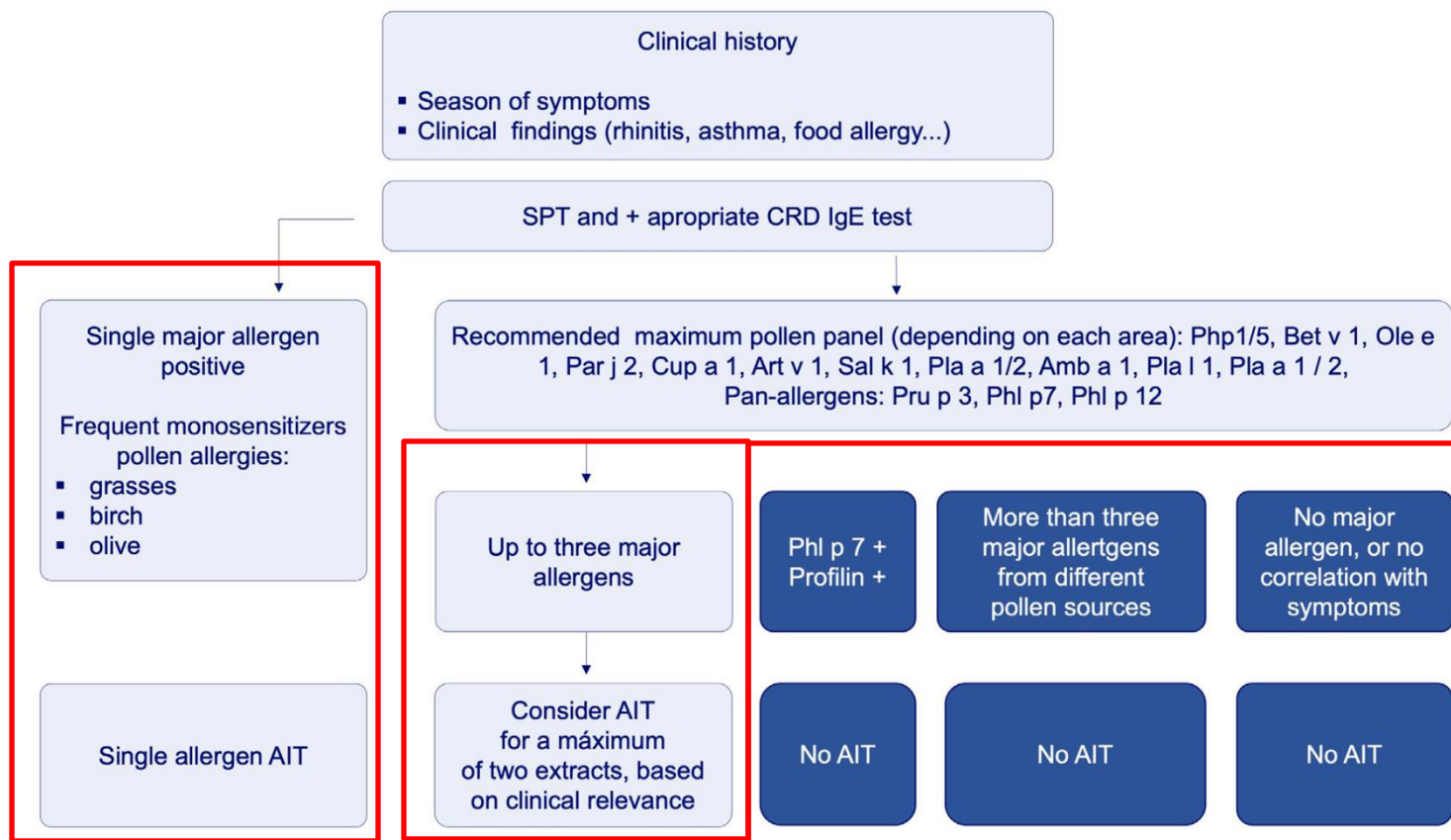
Schema delle molecole allergeniche primarie e cross-reattive nei pollini



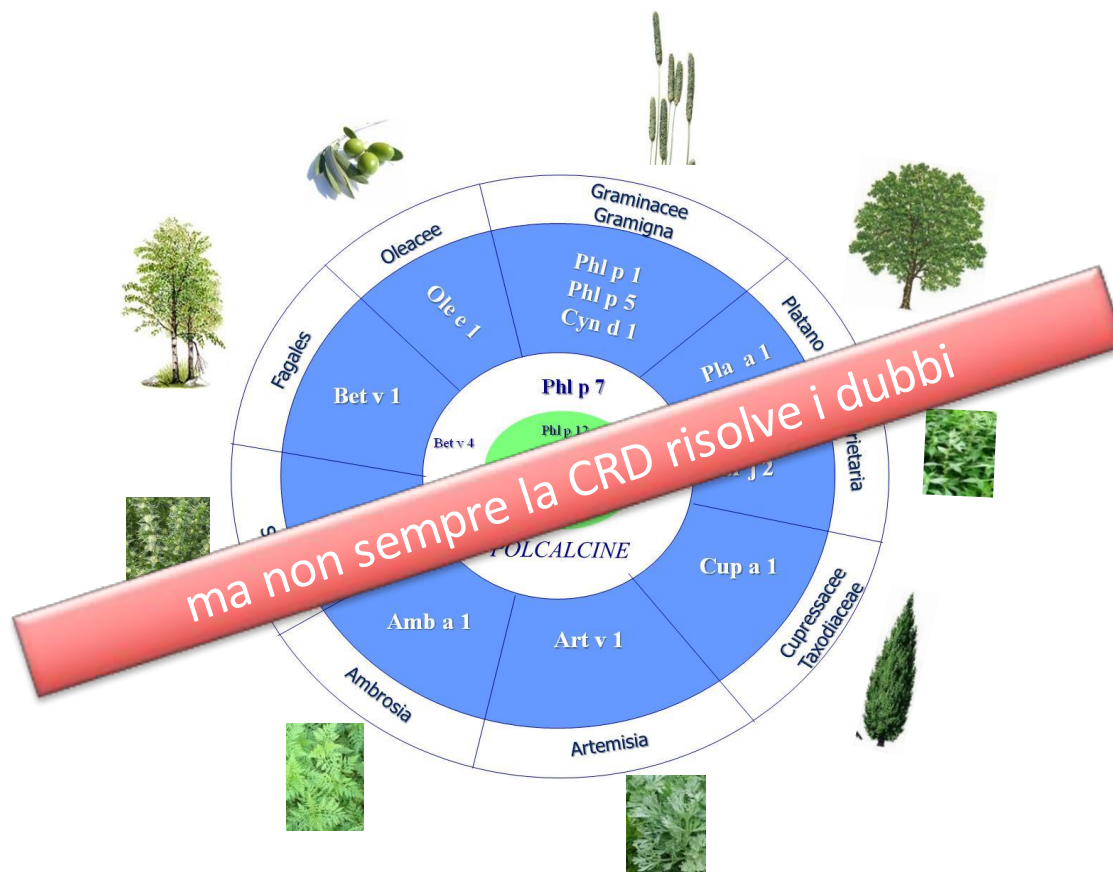
Diagnostica Molecolare (CRD)



Diagnostic algorithm to support decision-making in the selection of AIT in multiple pollen allergies



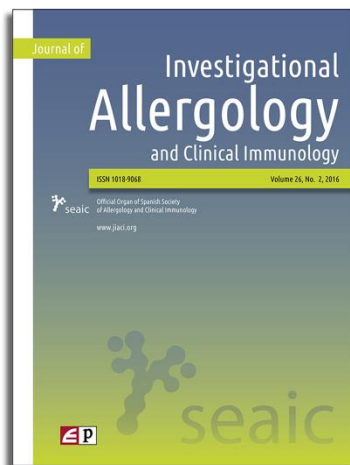
Schema delle molecole allergeniche primarie e cross-reattive nei pollini



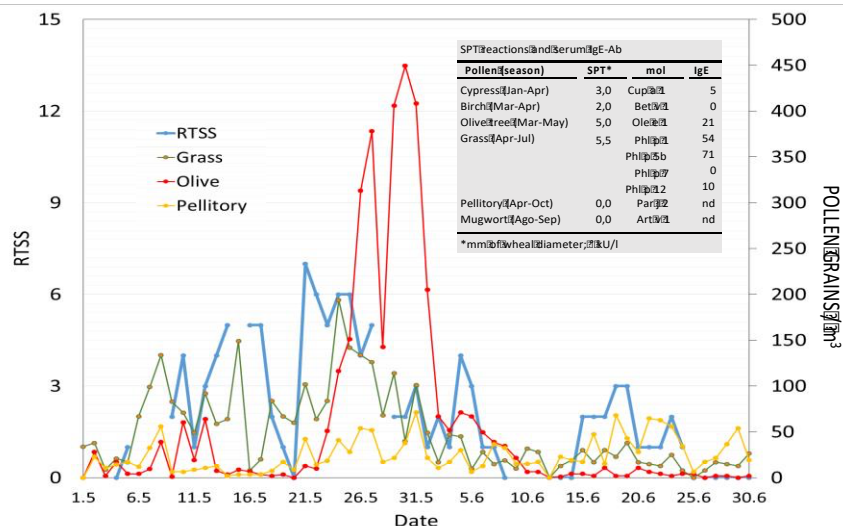
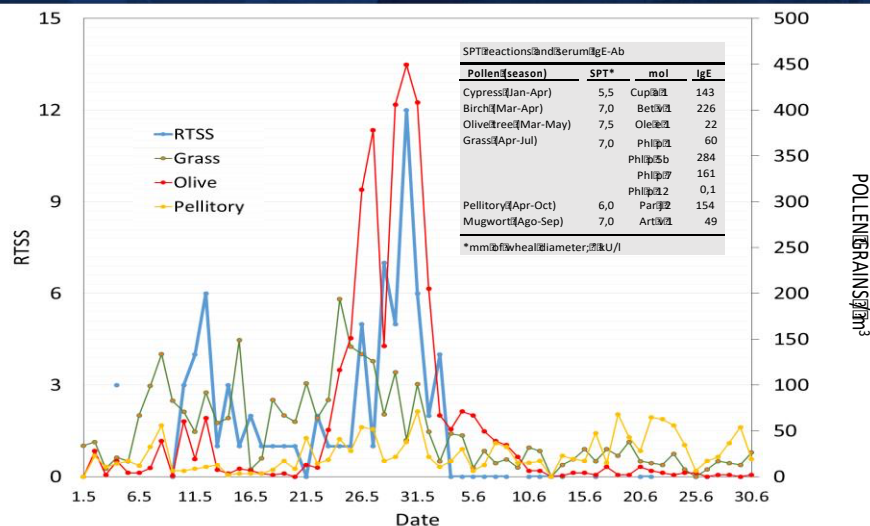


The Smartphone: A Novel Diagnostic Tool in Pollen Allergy?

Bianchi A¹, Tsilochristou O², Gabrielli F³,
Tripodi S⁴, Matricardi PM²



J Investig Allergol Clin Immunol 2016;
Vol. 26(3): 204-207



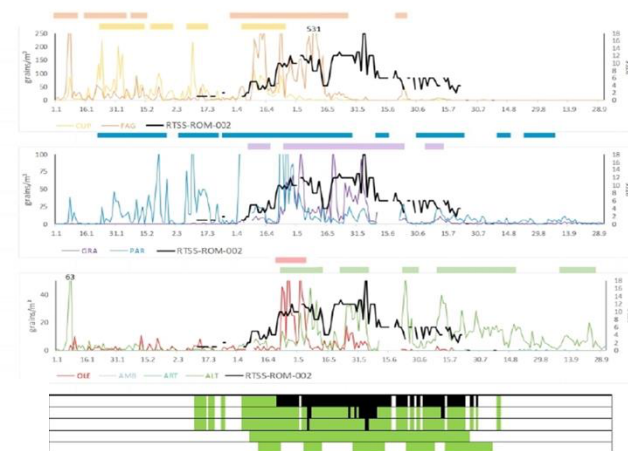
e-Diary: what information for the doctor and the patient ?

Traditional approach

ROMA	Gen	Feb	Mar	Apr	Mag	Giu	Lug	Ago	Set	Ott	Nov	Dic
Cipresso												
Fagales												
Nocciolo												
Quercia												
Olivo												
Graminacee												
Coda di topo												
Gramigna												
Parietaria												
Ambrosia												
Artemisia												
Alternaria												
Sintomi rinite allergica												
Sintomi asma												



eDiary



Looking for a temporal (causal) link between

exposure

symptoms

three STRONG points

1

pollen count

Real-time reporting
(no bias)

2

prospective
daily

3

Clinical History + eDiary in Pollen Allergy = Precision Allergology

CDSS per la prescrizione Ottimale dell'AIT

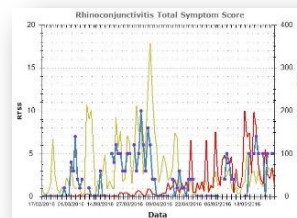
1. Diagnostica Tradizionale (anamnesi + SPT)



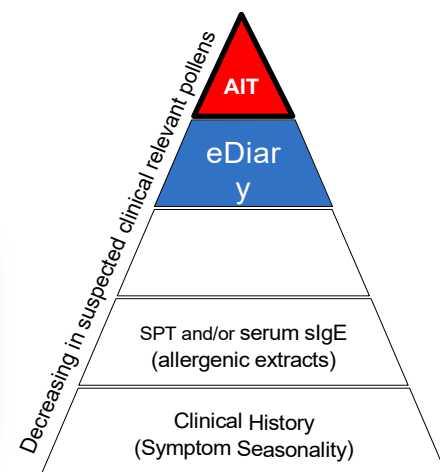
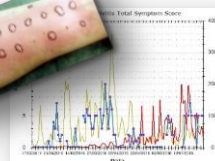
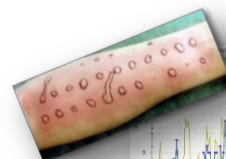
2. Diagnostica Molecolare (CRD)



3. AllergyMonitor e curve polliniche



4. Diagnostica Tradizionale +
AllergyMonitor/curve polliniche +
IgEs per estratti e IgE molecolari



Patient with clinical history of hay fever

@IT-2020 Project AllergyPlan

Sviluppo di un Algoritmo di AI per la Diagnosi di Allergie ai Pollini

Obiettivo Principale:

- Creare un modello di machine learning in grado di supportare i medici nell'identificazione degli allergeni rilevanti (pollini e Alternaria) in diverse regioni/nazioni e periodi dell'anno.

Etiologic diagnosis of seasonal allergic rhinitis by artificial intelligence. Monnati F, Palmieri L, et Al...Tripodi S, Matricardi PM
(submitted)

@IT-2020 Project AllergyPlan

Dataset & Popolazione

- **192 pazienti totali:**
 - 100 di Roma
 - 92 di Tirana
- **Principali informazioni raccolte:**
 - **Clinical History (CH):** dati anamnestici, comorbidità, ecc.
 - **Skin Prick Test (SPT):** area della reazione, positività/negatività, ecc.
 - **Atopy (IgE):** test basati su estratti e molecole specifiche.
 - **Clinical Diary (CD) AllergyMonitor[®]:** diario giornaliero dei sintomi (CSMS, VAS, QoL).

Etiologic diagnosis of seasonal allergic rhinitis by artificial intelligence. Monnati F, Palmieri L, et Al...Tripodi S, Matricardi PM
(submitted)

Clinical History & Pollen Calendar

Male, 33 ys, AR since age 23 ys												
Symptoms	Sneeze	Rhinorrhea	Itch	Obstruction	Conjunctivitis							
Season	Jan	Feb	Mar	Apr	May	Jun	Jul	Aug	Sep	Oct	Nov	Dec
ARIA	persistent / moderate-severe											
Drugs	AIH Systemic AIH Local CS Systemic CS Local											
Control (VAS)	2-8 weeks CARAT 30											
Asthma ever	yes	no										
Season	Jan	Feb	Mar	Apr	May	Jun	Jul	Aug	Sep	Oct	Nov	Dec
SABA	GINA											
Other drugs	Inh. CS (Low) Inh. CS (Med) Inh. CS (High) CS Systemic											
Control (VAS)	Long-last. B2-Ag Leukotriene Ant. Control-release Theophylline											
Com.	Anaphylaxis Asthma not related to pollen Oral Allergy Syndrome (OAS)											
ROME	Jan	Feb	Mar	Apr	May	Jun	Jul	Aug	Sep	Oct	Nov	Dec
Cypress												
Fagales												
Birch												
Hazel												
Olive												
Grass												
Timothy												
Bermuda												
Pellitory												
Ragweed												
Mugwort												
Alternaria												
AR Symptoms												
AA Symptoms												

SPT (mm)

Cypress	0
Birch	3
Hazel	0
Olive	5
Timothy G.	8
Bermuda G.	7
Pellitory	0
Ragweed	4
Mugwort	3
Alternaria	0

Other SPT

Plane Tree	4
Rus.Thistle	3
HDM	5
Grass Mix	8
Cat	2
Dog	7

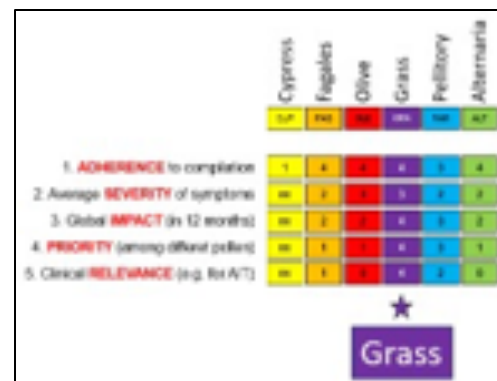
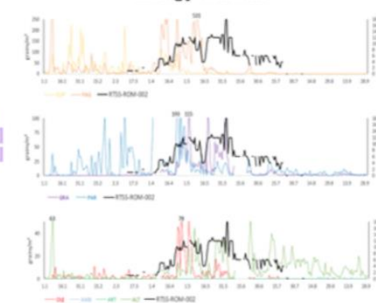
IgE

Extracts	IgE
Cypress	0
Birch	0
Oak	0
Olive	1
Bermuda G.	3
Timothy	5
Grass	0
Pellitory	0
Ragweed	0
Mugwort	0
Alternaria	0
Profilins	Birch
Polcalcins	Birch
LTPs	Olive
Rus.Thist.	0
Engl.Plain.	0
Plane Tree	0
CCD	0

IgE

Molecules	IgE
Cup a 1	0
Bet v 1	0
Que a 1	0
Cor a 1	0
Ole e 1	0
Cyn d 1	4
Phi p 1	5
Phi p 5	5
Par j 2	0
Amb a 1	0
Art v 1	0
Alt a 1	0
Bet v 2	2
Phi p 12	2
Bet v 4	0
Phi p 7	0
Ole e 7	0
Art v 3	0
Sal k 1	0
Pla l 1	0
Pla a 1	0
Pla a 2	0

Allergy Monitor



Valutazione del paziente da parte degli esperti, in base a:

- anamnesi clinica
- calendario pollinico
- valori SPT e IgE (estratti e molecole)
- dati longitudinali del diario clinico (curve polliniche e score clinici: RTSS-dCSMS-VAS).

Etiologic diagnosis of seasonal allergic rhinitis by artificial intelligence. Monnati F, Palmieri L, et Al...Tripodi S, Matricardi PM (submitted)

@IT-2020 Project AllergyPlan

Costruzione del Gold Standard

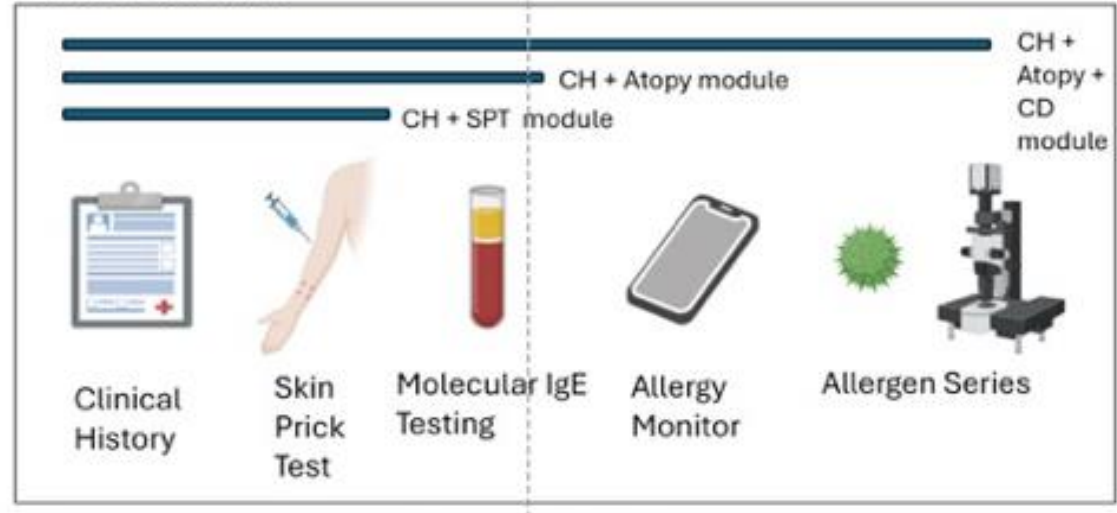
- **Tre medici specialisti** hanno valutato ogni paziente per ogni allergene, integrando dati di laboratorio, test cutanei e sintomi.
- **Finalità:** creare un riferimento “gold standard” su cui confrontare le previsioni dell’algoritmo.
- **Concordanza tra i medici** valutata con:
 - **Krippendorff’s alpha**
 - **Intraclass Correlation Coefficient (ICC)**

Etiologic diagnosis of seasonal allergic rhinitis by artificial intelligence. Monnati F, Palmieri L, et Al...Tripodi S, Matricardi PM
(submitted)

Flusso dello studio

a) Sono stati raccolti dati attraverso questionari, test in vivo (sul paziente) e in vitro (in laboratorio), oltre a informazioni da un'app mobile. Questi dati sono stati confrontati con la concentrazione degli allergeni. Le barre in alto indicano i 3 passaggi diagnostici usati nel sistema di supporto decisionale (CDSS).

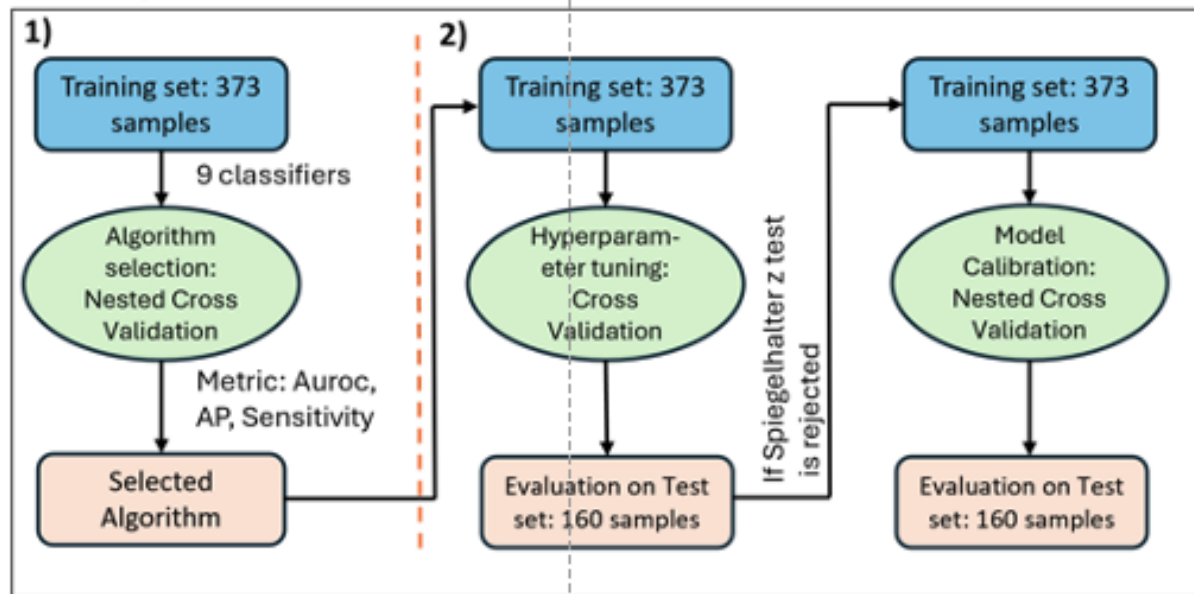
a) Data collection



Etiologic diagnosis of seasonal allergic rhinitis by artificial intelligence. Monnati F, Palmieri L, et Al...Tripodi S, Matricardi PM
 (submitted)

Flusso dello studio

c) Training and evaluation scheme



In 2 anni di lavoro:

Sono stati sviluppati sei modelli di AI per rappresentare i tre passaggi diagnostici, con due obiettivi: identificare la causa dell'allergia (etiologia) e supportare le decisioni per l'immunoterapia allergenica (AIT). I modelli per l'etiologia si basavano sui passaggi 1 e 2, mentre quelli per l'AIT si basavano sul passaggio 2.

Etiologic diagnosis of seasonal allergic rhinitis by artificial intelligence. Monnati F, Palmieri L, et Al...Tripodi S, Matricardi PM
(submitted)

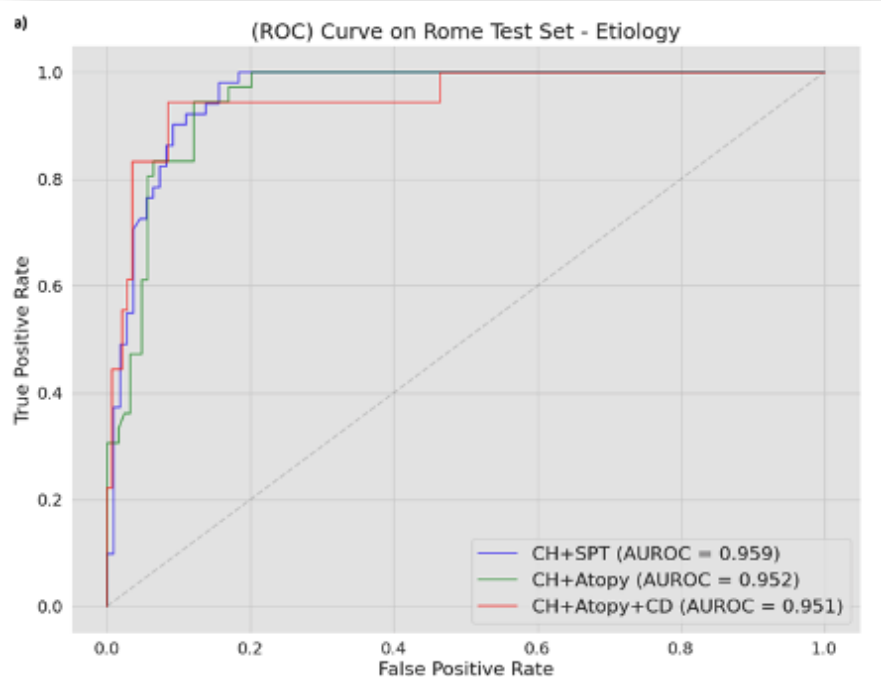
@IT-2020 Project AllergyPlan

Prestazioni & Metriche Chiave

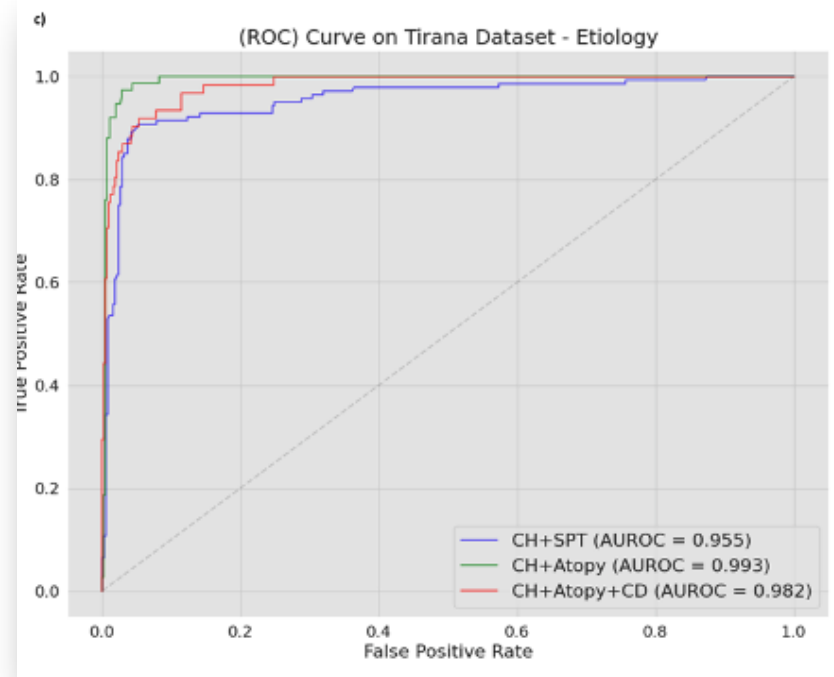
- **AUC (Area Under the ROC Curve):** ~0,95 o superiore in tutti i moduli.
- **Sensibilità (True Positive Rate):** 83% – 92% (etiologia) e 91% – 100% (immunoterapia).
- **Specificità:** 88% – 94%.

PPV (Positive Predictive Value) più basso per classi poco rappresentate, ma in generale risultati soddisfacenti

Etiologic diagnosis of seasonal allergic rhinitis by artificial intelligence. Monnati F, Palmieri L, et Al...Tripodi S, Matricardi PM
(submitted)



Roma

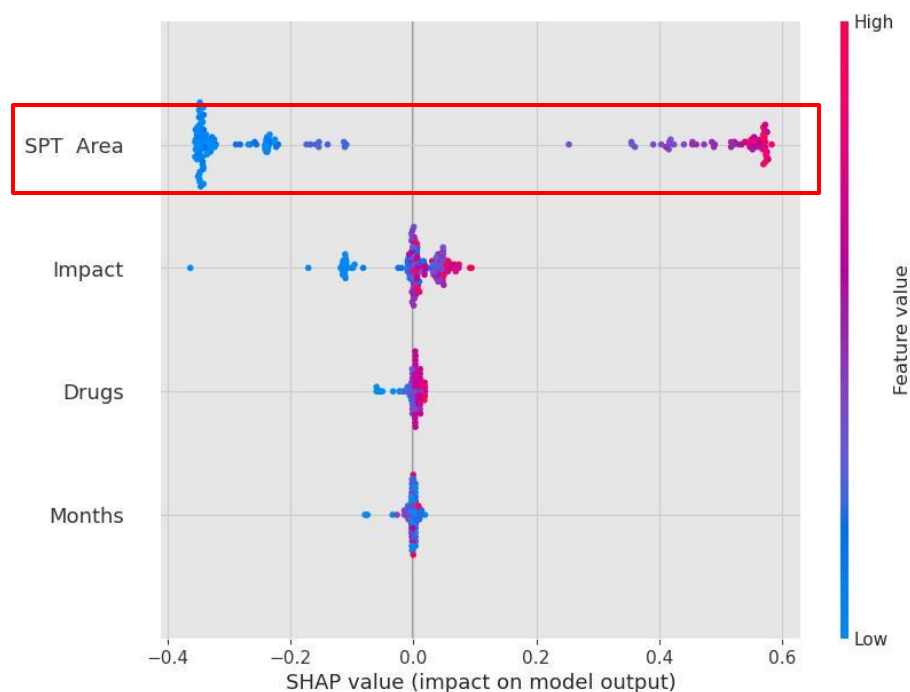


Tirana

Etiologic diagnosis of seasonal allergic rhinitis by artificial intelligence. Monnati F, Palmieri L, et Al...Tripodi S, Matricardi PM
 (submitted)

Variabili Predizione vs Gold Standard

CH + SPT



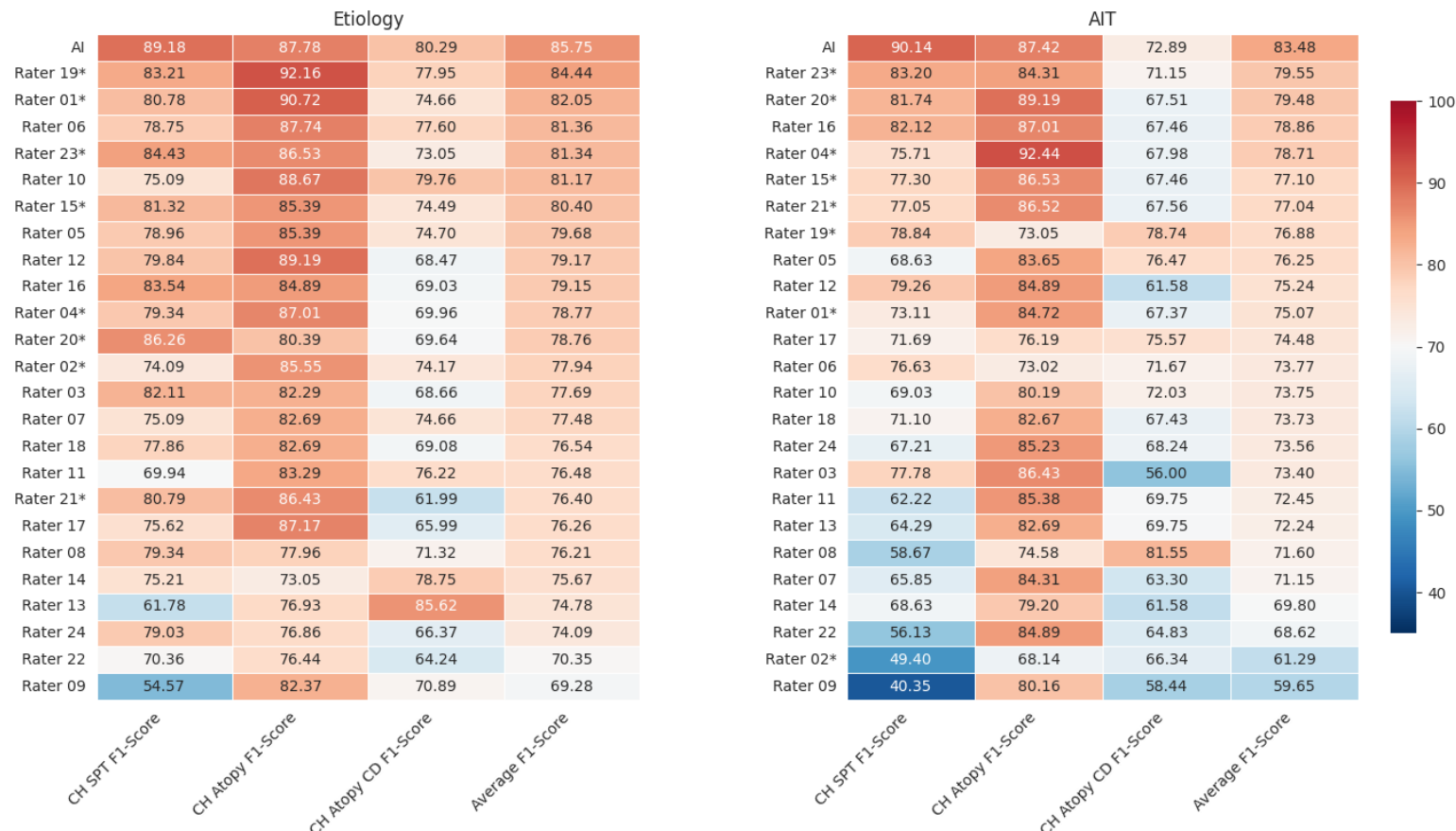
Etiologic diagnosis of seasonal allergic rhinitis by artificial intelligence. Monnati F, Palmieri L, et Al...Tripodi S, Matricardi PM
 (submitted)

Medici vs AI

Un workshop si è svolto presso l'Ospedale Umberto I di Roma con **24 medici** per valutare 12 pazienti selezionati da un set di 29 utilizzati per testare modelli di intelligenza artificiale. I partecipanti comprendevano **8 specialisti in allergologia, 9 specializzandi in allergologia pediatrica e 7 studenti di master**. L'evento era diviso in due parti: formazione teorica e valutazione di casi clinici. Ogni medico ha esaminato il profilo complessivo dei pazienti e valutato 6 allergeni con un punteggio da 0 a 4 o indicato dati insufficienti. La valutazione, con 6 minuti per paziente, seguiva un metodo basato sul gold standard.



Confronto predizione tra AI e Medici durante workshop



Etiologic diagnosis of seasonal allergic rhinitis by artificial intelligence. Monnati F, Palmieri L, et Al...Tripodi S, Matricardi PM
(submitted)

@IT-2020 Project AllergyPlan

Confronto con Medici & Validazione Esterna

- **Confronto diretto** con 24 medici su un sottoinsieme di 68 coppie paziente-allergene:
 - Il modello AI si è posizionato **primo** in alcune combinazioni (CH + SPT) e comunque ai primi posti nelle altre.
- **Validazione su Tirana:**
 - L'algoritmo allenato sui dati di Roma ha mantenuto buone performance sul dataset di Tirana, dimostrando **robustezza**.

Etiologic diagnosis of seasonal allergic rhinitis by artificial intelligence. Monnati F, Palmieri L, et Al...Tripodi S, Matricardi PM
(submitted)

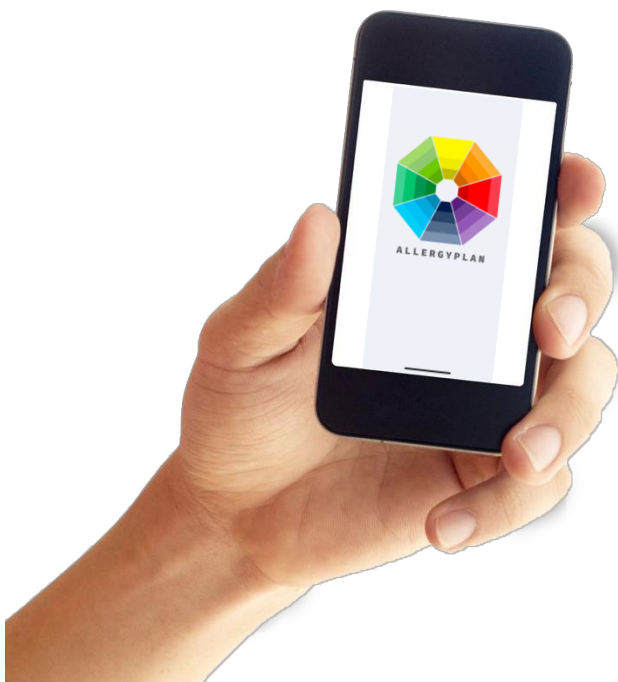
@IT-2020 Project AllergyPlan

Conclusioni

- **Algoritmo affidabile:** elevate prestazioni e buona generalizzazione (Roma vs Tirana).
- **Supporto concreto** per i medici:
 - Identifica rapidamente l'allergene principale.
 - Aiuta a decidere sull'immunoterapia.
- **Prospettive:** estendere il modello ad altre regioni/allergeni e migliorare la calibrazione per ridurre l'"overconfidence" delle previsioni.

Etiologic diagnosis of seasonal allergic rhinitis by artificial intelligence. Monnati F, Palmieri L, et Al...Tripodi S, Matricardi PM
(submitted)

@IT-2025 Project AllergyPlan



2025-2026

Sarà validato nello studio policentrico real-world @IT-2025
sull'appropriatezza diagnostica dell'AIT
coordinato dal Dr. Mattia Giovannini
Azienda Ospedaliera Universitaria Meyer IRCCS