

Alerjik rinitte immünterapi etkinliğinin izlenmesinde semptom skoru ve deri testi

Monitoring the efficacy of immunotherapy by symptom scores and the skin prick test in patients with allergic rhinitis

Dr. Yücel AKBAŞ,¹ Dr. Mustafa Rahmi SAATÇİ²

Amaç: Alerjik rinitli hastalarda uyguladığımız immünterapinin etkinliğini izlemede semptom skoru, deri testi, ve total IgE ve spesifik IgE düzeylerinin rolü araştırıldı.

Hastalar ve Yöntemler: Öykü, fizik muayene, deri testi, total IgE ve spesifik IgE değerleri ile alerjik rinit tanısı konan 30 hasta, tercihlerine ve izleme uyum sağlayıp sağlamayacaklarına göre immünterapi (20 hasta, 12 kadın, 8 erkek; ort. yaş 26; dağılım 12-40) ve medikal tedavi (10 hasta, 6 kadın, 4 erkek; ort. yaş 28; dağılım 16-48) gruplarına ayrıldı. Hastalarda tedavi öncesinde ve tedavinin 6, 12, 24 ve 36. aylarında deri testi, semptom skoru, spesifik IgE ve total IgE ölçümleri yapıldı.

Bulgular: İmmünterapi grubunda tedavi öncesi ve sonrası semptom skorları ve deri testlerinde anlamlı farklılık bulunurken ($p<0.01$) kontrol grubunda yakın değerler elde edildi. İki tedavi grubu arasında da anlamlı farklılık görüldü ($p<0.05$). Total IgE ve spesifik IgE değerleri farklılık göstermedi. Hiçbir hastada immünterapiyi sonlandırmayı gerektirecek yan etki görülmedi.

Sonuç: Alerjik rinitli hastalarda immünterapi etkinliğinin izlenmesinde deri testi ve semptom skorunun kullanılabileceği sonucuna varıldı.

Anahtar Sözcükler: Alerjen/immünoloji/terapötik kullanım; antijen, Dermatophagoides; desensitizasyon, immünolojik; immünterapi/yöntem; izleme, immünolojik/yöntem; rinit, alerjik, perennial/tedavi; immünoloji; deri testi.

Objectives: We evaluated the role of the skin prick test, symptom scores, and total and specific IgE levels in monitoring the efficacy of immunotherapy in allergic rhinitis.

Patients and Methods: Thirty patients with allergic rhinitis were assigned to two treatment groups depending on their preferences and their conditions to comply with follow-ups. Thus, 20 patients (12 females, 8 males; mean age 26 years; range 12 to 40 years) and 10 controls (6 females, 4 males; mean age 28 years; range 16 to 48 years) received immunotherapy and medical treatment, respectively. All the patients were evaluated by skin prick tests, symptom scores, and total and specific IgE levels before, and after 6, 12, 24, and 36 months of, the treatment.

Results: Symptom scores and skin test results differed significantly after treatment in the immunotherapy group ($p<0.01$), whereas similar results were obtained in the control group. These two parameters also differed significantly between the two groups ($p<0.05$). No significant differences were found between the total IgE and specific IgE results. Immunotherapy-associated adverse events were few, and none required discontinuation.

Conclusion: Skin prick tests and symptom scores can be used in monitoring the efficacy of immunotherapy in patients with allergic rhinitis.

Key Words: Allergens/immunology/therapeutic use; antigens, Dermatophagoides; desensitization, immunologic; immunotherapy/methods; monitoring, immunologic/methods; rhinitis, allergic, perennial/therapy/immunology; skin tests.

♦ ¹Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kulak Burun Boğaz Hastalıkları Anabilim Dalı, Mersin; ²Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Kulak Burun Boğaz Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara.

♦ Dergiye geliş tarihi: 15 Ocak 2003. Düzeltme isteği: 21 Mayıs 2003. Yayın için kabul tarihi: 28 Mayıs 2003.

♦ İletişim adresi: Dr. Yücel Akbaş, Cemalpaşa Mah. 5. Sok., Sabancı Apt. D Blok, No: 37/33, 10160 Seyhan, Adana.
Tel: 0324 - 337 43 00 / 1163 Faks: 0324 - 337 43 05
e-posta: yucelakbas@ixir.com

♦ ¹Department of Otolaryngology, Medicine Faculty of Mersin University, Mersin; ²Department of Otolaryngology, Medicine Faculty of Ankara University, Ankara, both in Turkey.

♦ Received: January 15, 2003. Request for revision: May 21, 2003. Accepted for publication: May 28, 2003.

♦ Correspondence: Dr. Yücel Akbaş, Cemalpaşa Mah. 5. Sok., Sabancı Apt. D Blok, No: 37/33, 10160 Seyhan, Adana, Turkey.
Tel: +90 324 - 337 43 00 / 1163 Fax: +90 324 - 337 43 05
e-mail: yucelakbas@ixir.com

Alerjik rinit hapşırık, burun tıkanıklığı, burun akıntısı ve kaşıntısı ile kendini gösteren, nazal mukozanın IgE'ye bağlı aşırı duyarlılık hastalığıdır. Ölümcül olmamasına rağmen, neden olduğu rahatsızlık ile kişinin yaşam kalitesini önemli derecede azaltmaktadır.^[1,2] Tedavisi alerjenden korunma, medikal tedavi ve immüterapi (İT).^[3-5] Alerjenden korunma ve medikal tedavi palyatif yöntemlerdir. Alerjik rinitte iyileştirici tedavi olanağı sağlayan tek yöntem, 1911 yılından beri kullanılmakta olan immüterapi.^[6-8] İmmüterapi çalışmalarındaki en önemli sorun tedavi etkinliğinin nasıl değerlendirileceğidir. Değerlendirmede kullanılan başlıca yöntemler, semptom skoru, deri testi, total IgE, spesifik IgE, spesifik IgG₄ ve nazal provokasyon testleridir.^[9-11]

Bu çalışmada, alerjik rinitli olgularda uygulanan İT etkinliğinin değerlendirilmesinde semptom skoru, deri testi, total IgE ve spesifik IgE'nin rolü araştırıldı.

HASTALAR VE YÖNTEMLER

Hasta seçimi: Kulak Burun Boğaz polikliniğinde alerjik rinit tanısı konan ve alerjenden korunamayan veya şikayetleri ilaç tedavisi ile kontrol altına alınamayan hastalardan çalışma grubu oluşturuldu. Tüm hastalardan detaylı öykü alındı ve KBB muayenele-ri yapıldı. Hastaların tam kan sayımı ölçüldü; sinüs grafileri çekildi; fokal enfeksiyon odağı için burun ve boğazdan kültür alındı; gaitada parazit araştırıldı; Antistreptolisın (ASO), C-reaktif protein (CRP), lateks, total IgE ve solunum fonksiyon testleri yapıldı. Fokal enfeksiyon odağı saptanan hastalara medikal tedavi verildi. Astım öyküsü olan veya solunum fonksiyon testinde bronkospazm saptanan hastalar çalışma grubundan çıkartıldı.

Tüm hastalara Stallergen APSI (Pasteur, Fransa) ile ön kolda prick testi yapıldı. Testte pozitif kontrol kadar veya daha büyük reaksiyon veren hastalar seçildi ve bunlarda saptanan alerjeni doğrulamak için RAST yöntemi ile spesifik IgE tayini yapıldı. Prick teste yanıtı pozitif olan, fakat spesifik IgE'si negatif olan hastalar çalışma grubundan çıkarıldı. Her iki testte de aynı sonucu veren 30 hasta çalışma grubuna alındı. İmmüterapi isteyen ve tedaviye uyum sağlayabilecek olan 20 hasta (12 kadın, 8 erkek; ort. yaş 26; dağılım 12-40) ile İT grubu; İT istemeyen veya başka şehirde oturduğundan dolayı izlemi sorunlu olacak 10 hasta (6 kadın, 4 erkek; ort. yaş 28; dağılım 16-48) ile de kontrol grubu oluşturuldu. Kontrol

grubundaki hastalara, şikayetlerine göre oral anti-histaminik ve/veya nazal steroid tedavileri uygulandı.

Tedavi ekstresi: Tedavi ekstresi olarak kişiye özel olarak hazırlanmış APSI RETARD (Aluminium hydroxide Stallergenes SA, Pasteur, Fransa) kullanıldı. Her flakonda aktif bileşen olarak, alüminyum hidrokside emdirilmiş alerjen ekstresi (10-10.000 PNU/ml), fenol 0.02 gr, sodyum klorür 0.045 gr ve 5 ml enjeksiyonluk sıvı bulunmaktadır.

İmmüterapi şeması: İmmüterapi tedavi, doz, süre ve konsantrasyon şeması Tablo I'de gösterildi. İdame tedavisi, tolere edilen en yüksek dozda, ilk altı aylık sürede iki haftada bir, daha sonra dört haftada bir uygulandı.

Serolojik ölçümler: Hastalarda tedavi öncesinde ve tedavinin 6, 12, 24 ve 36. aylarında total IgE ve spesifik IgE ölçümleri RAST yöntemi ile yapıldı. Total IgE sayısal, spesifik IgE pozitif veya negatif olarak değerlendirildi.

Prick test: Deri testi Stallergen ürünleri ile yapıldı ve duyarlı olunan alerjene karşı yanıt milimetre cinsinden ölçüldü.

Nazal semptomlar: Hapşırma, burun tıkanıklığı, burun akıntısı ve burun kaşıntısı iki haftalık süreler-

TABLO I
ALERJİK RİNİTTE İMMÜNTERAPİ ŞEMASI

Hafta	Konsantrasyon (PNU/ml)	Doz (ml)
1	10	0.1
2	10	0.2
3	10	0.4
4	10	0.8
5	100	0.1
6	100	0.2
7	100	0.4
8	100	0.8
9	1000	0.1
10	1000	0.2
11	1000	0.4
12	1000	0.8
13	10000	0.1
14	10000	0.2
15	10000	0.4
16	10000	0.6
17	10000	0.8

de 0-3 (0 şikayet yok; 1 hafif; 2 orta; 3 şiddetli) arasında derecelendirilerek hasta tarafından izleme kartına dolduruldu. Veriler %0 asemptomatik ve %100 çok şiddetli olarak skalaya dönüştürüldü.

İstatistiksel analiz: Grup karşılaştırılmaları Student t-testi, grup içi karşılaştırmalar ise Wilcoxon W testi ile yapıldı.

BULGULAR

İmmüterapi gören hastaların sekizinde *Derma - tophagoides farinae*, altısında *D. pteronyssinus*, altısında ot polenlerine karşı duyarlılık saptandı. Kontrol grubunda ise dört hastada *D. farinae*, dördünde *D. pteronyssinus* ve ikisinde ot polenlerine karşı alerjik reaksiyon görüldü.

Deri testi yanıtlarının değerlendirilmesi

İmmüterapi grubunda tedavi öncesinde ve tedavinin 6, 12, 24 ve 36. aylarında yapılan deri testleri sırasıyla 49.6±2.1 mm, 42.3±3.6 mm, 34.1±2.5 mm, 28.1±3.0 ve 22.3±2.1 mm; kontrol grubunda ise 50.8±3.4 mm, 49.6±3.3 mm, 48.7±2.8 mm, 49.3±3.1 mm ve 50.1±3.6 mm olarak ölçüldü. İmmüterapi grubunda tedavi öncesi ve sonrası deri testi yanıtları arasında anlamlı farklılık saptandı (p<0.01). Kontrol grubunda ise deri testi yanıtları benzerlik gösterdi. İki grup arasındaki fark anlamlı bulundu (p<0.05).

Semptom skorlarının değerlendirilmesi

Semptom skorları (0, 6, 12, 24 ve 36. aylarda) İT grubunda sırasıyla %70±4, %50±3.8, %35±3.2, %25±2.6 ve 20.4±1.8; kontrol grubunda ise %72±5, %68±3.9, %71±4.2, %66±3.6 ve %68.4±3.1 bulundu. İmmüterapi grubunda semptom skorunun anlamlı derecede düştüğü gözlenirken (p<0.01), kontrol grubunda yakın değerler göstermekteydi. Semptom skorları açısından iki grup arasında anlamlı farklılık vardı (p<0.05).

Total IgE

Serum total IgE değerleri İT grubunda sırasıyla 80±6 kU/ml, 110±7.4 kU/ml, 94±5.7 kU/ml, 83±6.4 kU/ml ve 90±6.1kU/ml; kontrol grubunda ise 75±5.8 kU/ml, 78±6.3 kU/m, 74±4.8 kU/ml, 76±5.1 kU/ml ve 81±4.8 kU/ml ölçüldü. İmmüterapi grubunda tedavi öncesi ve sonrası değerler ve iki grup arasındaki farklar anlamlı değildi (p>0.05).

Spesifik IgE

Her iki grupta da tüm hastalarda spesifik IgE pozitif bulundu (p>0.05).

İmmüterapi yan etkileri

Tüm hastalara toplam 1170 cilt altı enjeksiyonu yapıldı. Hastaların %2.2'inde lokal yan etkiler (enjeksiyon yerinde eritem, kaşıntı) görüldü. Hiçbir hastada sistemik yan etki görülmedi ve bu nedenle tedavi sonlandırılmadı.

TARTIŞMA

Hiposensitizasyon veya günümüzde İT olarak adlandırılan tedavi yöntemi, alerjik hastalıklarda iyileşme olanağı sunan tek tedavi şeklidir. İmmüterapi tedavideki etkinliği birçok çalışmada gösterilmiştir.^[1,4,6] Alerjik rinitte alerjen tayini, deri testleri veya *in vitro* olarak RAST ve ELISA yöntemleri ile yapılır.^[12] Deri testi olarak *scratch test*, prick test, intradermal test veya *skin end point* titrasyon testi (SET) (cilt son nokta titrasyon testi) kullanılmaktadır. *Scratch test*, çok fazla yalancı pozitif sonuç vermesi ve tekrarlanamaması nedeniyle tanı testi olarak önerilmemektedir.^[13,14] Prick test, alerjene duyarlılık tayininde başlangıç testi olarak kullanılır; duyarlılığı %70'tir. Düşük konsantrasyondaki alerjenlere karşı duyarlılıkların saptanamaması, *scratch* testten daha düşük oranda da olsa yalancı pozitif sonuç vermesi dezavantajlarıdır. İntradermal test ve SET, *scratch* ve prick testlerden daha duyarlıdır; fakat uygulanmaları zordur. *Skin end point* titrasyon testinde antijene duyarlılık her antijen için kantitatif olarak saptanabilir ve tedavi dozu antijene duyarlılık derecesine göre ayarlanabilir.^[13-16]

Alerjenlerin *in vitro* belirlenmesinde kullanılan RAST ve ELISA yöntemleri %95-99 oranında duyarlıdır.^[14,17] Avantajları deri testlerine göre daha özgül ve duyarlı olmaları, sayısal olarak ölçüm yapılması, tekrarlanabilir olmaları, risk taşımamaları ve ilaç etkileşiminin olmamasıdır. Bu nedenle, alerjik rinitin tanısında kullanılacak en değerli tanı yöntemleridir.^[17,18] Çalışmamızda prick testi pozitif hastalarda RAST yöntemi ile spesifik alerjen tayini yapıldı ve deri testi ile *in vitro* testi pozitif olan hastalar çalışma grubuna alındı.^[19]

İmmüterapi subkutan, oral (sublingual) veya lokal (nazal) olarak yapılabilir.^[20,21] Oral ve nazal İT'nin etkinliğini gösteren kontrollü çalışmaların çok az olması nedeniyle, çalışmamızda etkinliği bilinen subkutan yöntem kullanıldı.

Deri testinin, yapılan İT'nin etkinliğinin izlenmesinde önemli bir parametre olduğu bildirilmiştir.^[22-25]

Avrupa Alerji ve Klinik İmmünoloji Akademisi tarafından, deri testinin İT'nin değerlendirilmesinde mutlaka kullanılması gereken bir parametre olduğu belirtilmiştir.^[26] Çalışmamızda prick test ile, İT yapılan grupta tedavi öncesi ile sonrası arasında anlamlı fark saptanırken ($p<0.01$) kontrol grubunda fark saptanmadı. Kontrol ve İT grupları arasında da anlamlı fark bulundu ($p<0.05$). İmmüterapi etkinliğinin izlenmesinde kullanılan bir diğer yöntem de nazal provokasyon testidir. Nazal provokasyon testinde, İT'si yapılan spesifik antijenin burna verilmesi alerjik rinit semptomlarının ortaya çıkmasına neden olur. Bu tekniğin dezavantajı, nazal direncin günün değişik zamanlarında farklılık göstermesi nedeniyle standart olmamasıdır.

Çalışmamızda, İT grubunda tedavi öncesi ve sonrası semptom skorları (hapşırma, burun akıntısı, burun tıkanıklığı ve kaşıntı) arasında anlamlı farklılık görüldü ($p<0.01$); kontrol grubunda ise fark saptanmadı ($p>0.05$). Bu açıdan, İT yapılan grup ile kontrol grubu karşılaştırıldığında da fark anlamlıydı ($p<0.05$). Başka çalışmalarda da, İT uygulanan grupta tedavi öncesi ve sonrası semptom skorlarında anlamlı farklılık bildirilmiş, kontrol grubunda ise fark bulunmamıştır.^[2,27] Bousquet ve ark.^[7] İT uygulanan olgularda semptom skoru ve deri testinde anlamlı farklılıklar bulmuşlar, semptom skoru ile deri testinin yakından ilişkili olduğunu göstermişlerdir.

Çalışmamızda bakılan bir diğer parametre olan total IgE düzeyleri, İT grubunda altıncı ayda artış göstermesine rağmen, tedavi öncesi ve sonrasında fark saptanmadı. Kontrol grubunda da benzer sonuçlar elde edildi. Alerjik rinit saptanan hastaların çoğunda serum total IgE düzeyinin normal sınırlarda olması, tedavi öncesi ve sonrasında ve İT ile kontrol grupları arasında fark bulunmaması nedeniyle tanı ve izlemde yararı olmayan bir parametre olduğu sonucuna varıldı. Başka çalışmalarda da benzer sonuçlar bildirilmiştir.^[17,18,22,23]

Öte yandan, spesifik IgE değerleri de, İT ve kontrol grubunda tedavi öncesi ve sonrasında bütün hastalarda pozitif sonuç alındığı için anlamlı farklılık göstermedi. Ohashi ve ark.^[18] sayısal olarak ölçülen spesifik IgE'de İT öncesi ve sonrasında anlamlı bir fark bulunmuşlar; IgG₄ düzeylerinin (blokan anti-kor) daha anlamlı olduğunu göstermişler ve IgG₄ düzeyinin yükseldiği hastalarda İT'ye yanıtın daha iyi olduğunu bildirmişlerdir. Einarsson ve ark.^[16] İT

sonrasında *D. farinae*'ye spesifik IgG₄ düzeyinin tedavi sonrası yükseldiğini ve bu hastaların tedaviye daha iyi yanıt verdiğini bildirmişlerdir. Spesifik IgE alerjik rinit tanısında önemli bir parametre olmasına rağmen İT'nin izlenmesinde yararlı değildir.

İmmüterapi, geçmiş yıllarda yüksek oranda yan etki görülmesi ve ölüm olaylarının meydana gelmesi nedeniyle hep çekinilen bir tedavi şekli olarak görülmüştür.^[28] Yan etki oranının yüksek olması, kullanılan alerjen ekstralarının standart olmamasına ve tolere edilen dozdan fazla konsantrasyonda alerjen verilmesine bağlıdır. Günümüzde ise, saf antijen elde edilmesi ve alerjen ekstralarının standartlaştırılmasına bağlı olarak yan etki sıklığı %0-9 arasındadır.^[29-31] Ayrıca SET ve RAST'a dayalı uygulanan İT'de yan etkiye yol açmayacak en uygun dozun saptanabilmesi nedeniyle, yüksek doza bağlı etkiler çok azalmıştır. Bütün bunlara rağmen, İT uzman bir doktor gözetiminde ve acil müdahale şartları hazırlanmış bir ortamda yapılmalıdır. Çalışmamızda, yapılan 1170 enjeksiyondan sonra hiçbir sistemik yan etki görülmedi. Hastaların küçük bir kısmında (%2.2) enjeksiyon yerinde eritem, ödem ve kaşıntı gibi lokal reaksiyonlar görüldü. Bu hastalara oral antihistaminik verildi. Hiçbir hastada yan etki nedeniyle İT'ye ara verilmedi veya tedavi sonlandırılmadı.

Sonuç olarak, diğer testlerden daha kolay, ucuz ve güvenilir olmaları nedeniyle, semptom skoru ve prick testinin, alerjik rinit tedavisinde uygulanan İT'nin etkinliğinin izlenmesinde kullanılabileceği sonucuna varıldı.

KAYNAKLAR

1. Kupa A. Allergic rhinitis and immunotherapy. Med J Aust 1992;157:9-11.
2. McHugh SM, Ewan PW. A clinical index: a new method to assess efficacy of allergen immunotherapy. Allergy 1992;47(2 Pt 1):115-20.
3. Yılmaz M, Bingöl G, Altıntaş D, Kendirli SG. Effect of SIT on quality of life. Allergy 2000;55:302.
4. Malling HJ. Allergen-specific immunotherapy in allergic rhinitis. Curr Opin Allergy Clin Immunol 2001;1: 43-6.
5. Berger WE. Treatment update: allergic rhinitis. Allergy Asthma Proc 2001;22:191-8.
6. Veling MC, Trevino RJ. The treatment of allergic rhinitis with immunotherapy: a review of 1,000 cases. Ear Nose Throat J 2001;80:542-3.
7. Bousquet J, Demoly P, Michel FB. Specific immunotherapy in rhinitis and asthma. Ann Allergy Asthma Immunol 2001;87(1 Suppl 1):38-42.

8. Frieri M. Treatment update for allergic rhinitis. *Allergy Asthma Proc* 2000;21:377-9.
9. Ohashi Y, Nakai Y, Tanaka A, Kakinoki Y, Washio Y, Nakai Y. Allergen-specific immunotherapy for allergic rhinitis: a new insight into its clinical efficacy and mechanism. *Acta Otolaryngol Suppl* 1998;538:178-90.
10. Malling HJ. Allergen-specific immunotherapy in the management of allergic rhinitis. *Allergy* 1999;54 Suppl 56:35-6.
11. Ross RN, Nelson HS, Finegold I. Effectiveness of specific immunotherapy in the treatment of allergic rhinitis: an analysis of randomized, prospective, single- or double-blind, placebo-controlled studies. *Clin Ther* 2000;22:342-50.
12. Nalebuff DJ. In vitro testing methodologies. Evolution and current status. *Otolaryngol Clin North Am* 1992; 25:27-42.
13. King HC. Skin endpoint titration. Still the standard? *Otolaryngol Clin North Am* 1992;25:13-25.
14. Trevino RJ. Comparison of results of immunotherapy based on skin end-point titration, prick testing, and scratch testing. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1994;111: 550-2.
15. Iliopoulos O, Proud D, Adkinson NF Jr, Creticos PS, Norman PS, Kagey-Sobotka A, et al. Effects of immunotherapy on the early, late, and rechallenge nasal reaction to provocation with allergen: changes in inflammatory mediators and cells. *J Allergy Clin Immunol* 1991;87:855-66.
16. Einarsson R, Dreborg S, Hammarstrom L, Lofkvist T, Smith CI, Svensson G. Monitoring of mite *Dermatophagoides farinae* allergen-specific IgG and IgG subclass distribution in patients on immunotherapy. *Allergy* 1992;47(2 Pt 1):76-82.
17. Nalebuff DJ, Fadal RG, King W. Allergic rhinosinusitis: the total rhinologic disease. *Ear Nose Throat J* 1993; 72:430-1.
18. Ohashi Y, Nakai Y, Kihara S, Nakagawa T, Miyamoto T. House dust mite-specific IgE, IgG₁, and IgG₄ antibodies in patients with perennial rhinitis. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1987;96:434-7.
19. Aas K, Backman A, Belin L, Weeke B. Standardization of allergen extracts with appropriate methods. The combined use of skin prick testing and radio-allergosorbent tests. *Allergy* 1978;33:130-7.
20. Andri L, Senna G, Betteli C, Givanni S, Andri G, Falagiani P. Local nasal immunotherapy for *Dermatophagoides*-induced rhinitis: efficacy of a powder extract. *J Allergy Clin Immunol* 1993;91:987-96.
21. Mehta SB, Smith JM. Nasal hyposensitization and hay fever. *Clin Allergy* 1975;5:279-84.
22. Klimek L, Reske-Kunz AB, Malling HJ. Methods for monitoring of therapeutic efficacy in immunotherapy of allergic rhinitis. *Wien Med Wochenschr* 1999;149: 394-402. [Abstract]
23. McHugh SM, Lavelle B, Kemeny DM, Patel S, Ewan PW. A placebo-controlled trial of immunotherapy with two extracts of *Dermatophagoides pteronyssinus* in allergic rhinitis, comparing clinical outcome with changes in antigen-specific IgE, IgG, and IgG subclasses. *J Allergy Clin Immunol* 1990;86(4 Pt 1): 521-31.
24. Piazza I, Bizzaro N. Humoral response to subcutaneous, oral, and nasal immunotherapy for allergic rhinitis due to *Dermatophagoides pteronyssinus*. *Ann Allergy* 1993;71:461-9.
25. Trevino RJ, Veling MC. The importance of quantifying skin reactivity in treating allergic rhinitis with immunotherapy. *Ear Nose Throat J* 2000;79:362-4, 366.
26. van Cauwenberge P, Bachert C, Passalacqua G, Bousquet J, Canonica GW, Durham SR, et al. Consensus statement on the treatment of allergic rhinitis. *European Academy of Allergology and Clinical Immunology*. *Allergy* 2000;55:116-34.
27. Horst M, Hejjaoui A, Horst V, Michel FB, Bousquet J. Double-blind, placebo-controlled rush immunotherapy with a standardized *Alternaria* extract. *J Allergy Clin Immunol* 1990;85:460-72.
28. Lockey RF, Benedict LM, Turkeltaub PC, Bukantz SC. Fatalities from immunotherapy (IT) and skin testing (ST). *J Allergy Clin Immunol* 1987;79:660-77.
29. Hejjaoui A, Dhivert H, Michel FB, Bousquet J. Immunotherapy with a standardized *Dermatophagoides pteronyssinus* extract. IV. Systemic reactions according to the immunotherapy schedule. *J Allergy Clin Immunol* 1990;85:473-9.
30. Mellerup MT, Hahn GW, Poulsen LK, Malling H. Safety of allergen-specific immunotherapy. Relation between dosage regimen, allergen extract, disease and systemic side-effects during induction treatment. *Clin Exp Allergy* 2000;30:1423-9.
31. Vervloet D, Khairallah E, Arnaud A, Charpin J. A prospective national study of the safety of immunotherapy. *Clin Allergy* 1980;10:59-64.