

İnhalen Allerjenlerle Subkutan ve Sublingual İmmünoterapi

Subcutaneous and Sublingual Immunotherapy by Inhaler Allergens

**Prof. Dr. Nerin N. BAHÇECİLER¹,
Uzm. Dr. Zeynep CERİT²**

¹ Near East University, Faculty of Medicine, Department of Pediatric Allergy-Immunology, Nicosia, Cyprus

² Near East University, Faculty of Medicine, Department of Pediatrics, Nicosia, Cyprus

Yazışma Adresleri /Address for Correspondence:

Prof. Dr. Nerin N. BAHÇECİLER
Near East University, Faculty of Medicine, Department of Pediatric Allergy-Immunology, Nicosia, Cyprus

Tel/phone: +90 392 675 10 00

mail: nerin74@gmail.com

Anahtar Kelimeler:

Subkutan immünoterapi;
sublingual immünoterapi

Keywords:

Subcutaneous immunotherapy; sublingual immunotherapy

Geliş Tarihi - Received

30/12/2016

Kabul Tarihi - Accepted

25/01/2017

Öz

Günümüzde allerjik rinit ve astım gibi solunum yolu allerjik hastalıklarının tedavisinde hastalığın doğal seyrini değiştirebilen tek tedavi yönteminin allerjen spesifik immünoterapi (SIT) olduğu kanıtlanmıştır. Subkutan immünoterapi (SCIT) altın standart tedavi olarak kabul görmesine karşın sublingual immünoterapinin (SLIT) son 3 dekada benzer etkinliği olan emniyetli bir tedavi yöntemi olduğu kanıtlanmıştır. Günümüze dek yayınlanmış Cochrane sistematik derleme ve metaanalizlerde gerek SCIT gerekse SLIT'in mevsimsel veya perennial inhalen allerjenlere duyarlı allerjik rinit ve astımlı olgulardaki etkinliği gösterilmiştir. Her iki tedavi yöntemi ile semptom ve ilaç kullanımında anlamlı azalma olduğu ve immünolojik toleransı indüklediği birçok araştırmada kanıtlanmış olmasına rağmen, bu iki yöntemin etkinlik ve immün tolerans yönünden birebir karşılaştırıldığı çalışmalar pek azdır. Öte yandan literatürdeki veriler her iki yöntemin de yüksek kanıt değerinde olup, sublingual veya subkutan immünoterapi seçiminin uygulanabilirlik, ulaşılabilirlik ve hasta hekim ortak kararı ile uygulanmasını önermektedir.

Abstract

Currently, it is demonstrated that allergen specific immunotherapy (SIT) is the only treatment that capable to change the natural course or allergic diseases such as allergic rhinitis and asthma.

Although, subcutaneous immunotherapy (SCIT) is approved as the gold standart treatment, sublingual immunotherapy (SLIT) has been shown to demonstrate similar efficacy with more safety. Cochrane systematic reviews and metaanalyses, published to date has demonstrated the efficacy of both SLIT and SCIT in patients with allergic rhinitis and asthma sensitized to either perennial or seasonal airborne allergens. Although, both methods are demonstrated to be clinically efficient and to induce immunological tolerance in many studies, literature is scarce comparing SLIT versus SCIT head to head in terms of efficacy and immune tolerance induction. On

the other hand, data in literature suggests that both methods are highly evidential and selection of sublingual or SCIT should be tailored based on compliance, availability, and co-decision of doctor-patient.

Giriş

Son dekadlarda allerjik rinit, gıda allerjisi, allerjik egzema gibi allerjik hastalıklar ve astımın prevalansı hem gelişmiş batılı toplumlarda, hem de gelişmekte olan ülkelerde gittikçe artmaktadır (1,2). Astım ve allerjik rino-konjunktivitte öncelikli tedavi seçenekleri hasta eğitimi, alerjenden kaçınma ve farmakoterapi kombinasyonu olmakla birlikte, tedaviye yanıtı az veya endikasyonu olan olgularda alerjen spesifik immünoterapi (SIT) önemli bir tedavi seçeneğidir. Günümüzde SIT allerjinin doğal seyrini değiştirme potansiyeline sahip tek tedavi seçeneği olarak kabul edilmektedir (3). Güncel veriler ışığında alerjen SIT allerjik rinit ve astımda etkin bir tedavi yöntemi olarak kabul edilmektedir (4).

1. Solunum Yolu Allerjilerinde Spesifik İmmünoterapi (SIT)

Alerjen SIT pratik parametrelendirmelerine göre (AIPP), SIT için en önemli koşul semptomların başlamasından sorumlu alerjene özgü IgE antikorunun serum ölçümü ve/veya deri testi ile varlığının kanıtlanmasıdır. 4 Bu koşula ek olarak, SIT başlama kararı, alerjiden kaçınma ve ilaç tedavisinin kombinasyonu ile semptomların yeterince kontrol altına alınmamasına veya ilaçların yan etkilerinin ortaya çıkma derecesine bağlıdır. AIPP kanıtlanmış alerjen-spesifik IgE aracılı astım tanısına ek olarak aşağıda belirtilen durumlardan 1 veya birkaçının olmasının SIT için endikasyon olarak kabul edilmesini önermektedir (5).

- Farmakoterapi ve çevre eliminasyon önlemlerine zayıf yanıt,
 - Farmakoterapinin kabul edilebilir olmayan yan etkileri,
 - Uzun dönemde ilaç kullanımından veya ilaç maliyetinden kurtulma isteği,
 - Allerjik rinit ve astıma eşlik eden allerjik rinit olguları
- SIT için rölatif kontrendikasyonlar hastada sistemik allerjik reaksiyonun kendisini ve/veya tedavisinde kullanılan ilaçları tolere etmesine engel bir sağlık sorununun olması şeklinde belirtilmektedir. Yine AIPP, astımlı hastalarda hastanın semptomatik olması durumunda, astımı stabil olana kadar SIT başlanmamasını önermektedir (6,7).

2. Klinik Etkinlik

2.1. Subkutan İmmünoterapi (SCIT)

SCIT'in etkinliği ile ilgili çalışmalar çoğunlukla allerjik rinitli hastalarda yapılmıştır. 2007'de yayınlanan cochrane meta-analizinde 2871 kişinin yer aldığı toplam 51 araştırma ele alınmıştır (8). Bu çalışmaların hiçbiri çocuklar üzerinde yapılmamakla birlikte 18 yaş altı hastaların yer aldığı 9 çalışma bulunmaktaydı. Bu çalışmalarda çeşitli polen alerjenleri kullanıldı. Çalışmaların 15'inde semptom skorlarında belirgin azalma olduğu, 13'ünde ise ilaç kullanımında azalma olduğu saptandı. Pasalacqua ve arkadaşları (9) 2000-2006 yılları arasında yapılan 15 yeni çalışmayı GALEN başlığında yeniden derledi. Bu derlemede ot, birch, parietaria (yapışkan otu) ve ragweed polenleri ve ev tozu akarı alerjenleri ile uygulanan SCIT ile semptom ve/veya ilaç skorlarında anlamlı azalma yaşam kalitesinde ise anlamlı iyileşme olduğu gösterilmiştir (10,11). SIT'in astım üzerindeki etkinliği ile ilgili ilk meta analiz 1995'de Abramson ve ark. tarafından yapılmıştır (12). Bu meta-analize dahil edilen çalışmalarda SCIT'de kullanılan alerjen ekstraktları ev tozu akarı, polen, hayvan tüyleri, cladosporium, latex ve başka birçok alerjen idi. Yine Abramson ve ark. (13) 'nın son olarak yayınladıkları cochrane meta-analizde 88 çalışma ele alınmış, her iki meta-analizde de astım semptom ve ilaç kullanım skorlarında belirgin azalma saptanmıştır. Sonuçlarında 3 hastanın birinde İT ile astım semptomlarının kötüleşmesinin önlenildiği, 4 hastadan birinde ise ilaç arttırma gereksiniminin ortadan kaldırıldığı gösterilmiştir. Bu meta-analizde ayrıca, alerjen SIT ile spesifik bronş hiperreaktivitesinin belirgin ölçüde azaldığı saptanmıştır (13).

2.2. Sublingual İmmünoterapi (SLIT)

SLIT günümüze değin yaklaşık 40 tane çift-kör, plasebo-kontrolü (ÇKPK) çalışma ile astım ve rinitli hastalarda test edilmiştir. Ayrıca 4 meta-analiz cochrane çatısı altında yayınlanmıştır (14-16). Allerjik rinitli hastalarda yapılmış ilk SLIT meta-analizinde Eylül 2002'ye kadar yürütülen 22 çalışmaya dahil olan 979 hasta irdelenmiştir. Bu meta analizde SLIT'in placeboya göre etkin olduğu gösterilmiştir (17). Astımla ilgili 25 çalışmanın yer aldığı (açık ve kör) yaklaşık 100 erişkin ve çocukta yapılmış bir meta-analizde, SLIT' in tek başına astım semptomları hariç, birçok parametrelerde (semptom ve ilaç skoru, akciğer fonksiyonları) belirgin etkisi olduğu gösterilmiştir (18). Çocuk hasta grubu ile yapılmış bir diğer meta-analizde ise SLIT 'in allerjik rinitte semptom skoru ve ilaç kullanımında belirgin azalma sağladığı göste-

rılmıştır (19). Yine, astımlı çocukların yer aldığı 9 çift kör plasebo kontrollü (ÇKPK) çalışmanın ele alındığı son meta-analizde ise hem semptom hem ilaç kullanım skorları üzerine SLIT'in etkinliği gösterilmiştir (15). Bu meta-analizde ele alınan alerjenlerden ev tozu akar alergeninin IT'nin erken dönemlerinde etkinliğinin başlayabileceği, polen alerjenleri ile yapılan SLIT'de ise etkinliğin daha geç ortaya çıktığı, hatta SLIT'in 2. yılında etkinliğin ortaya çıktığı gösterilmiştir (20,21). Bu meta-analizlere dahil edilen tüm çalışmalarda alerjen eksterelerinin damla formu kullanılmıştır, ancak günümüzde ot polen immunoterapisinde dilaltı hızlı eriyen tablet formu kullanılmaya başlanmış ve kısa zamanda sıvı formun yerini almaya başlamıştır. Son 3 yılda güçlü, iyi dizayn edilmiş, ÇKPK çalışmalarda ot polen tabletleri kullanılmıştır (22,23). Bu çalışmalarda günlük semptom ve ilaç kullanımında azalma gösterilerek tabletlerin etkinliği kanıtlanmıştır (22,24-26). Astımlı hastalarda yapılmış az sayıda çalışma ile ise etkinlik gösterilememiştir, ancak bu çalışmalarda başlangıçta hastalar tamamen semptomsuz olduklarından çalışma süresince de herhangi bir etki görülmemiştir (26-28). İki ÇKPK çalışmada ise birden fazla çapraz reaksiyonu olmayan alerjen kullanılmıştır (29,30). Bu çalışmaların birinde ot ve zeytin poleni ile SLIT etkinliği gösterilmiştir. Diğer çalışmada ise tek başına ot poleni IT'si ile 9 farklı polen karışımı + ot polen IT'si karşılaştırılmış ve tek başına ot poleni IT'sinin immunolojik etkinliğinin daha fazla olduğu gösterilmiştir.

3. Güvenlik

3.1. Subkutan İmmunoterapi (SCIT)

SCIT'in en önemli yan etkisi ciddi anafilaksidir. Bu durum, yaşamı tehdit etmeyen bir hastalıkta, böylesine ciddi yan etkisi olan bir tedaviyi verme konusunda her zaman paradoks yaratmaktadır. Anafilaksi riski tedavinin her aşamasında, başlandıktan yıllar sonra dahi olabileceğinden göz ardı edilmemelidir. SCIT'de lokal reaksiyonlar da sıklıkla görülebilmektedir. Hatta bu reaksiyonların yokluğunda allerjinin doğruluğu ve tedavinin uygunluğu sorgulanmalıdır. Lokal-bölgesel reaksiyonların varlığında ise verilen dozun azaltılması ve doz yükseltmenin yavaş yapılması önerilmektedir. Sistemik reaksiyonlar (astım, rinit, konjonktivit) varlığında da dozun azaltılması ve doz yükseltmenin yavaş yapılması uygun yaklaşımdır (31). SCIT ile ortaya çıkan astım semptomları ciddi olabilir ve özellikle astımlı hastalarda meydana gelir. Hastanın astımını ne kadar şiddetli ise SCIT ile görülebilecek astım atakları açısından daha riskli olduğu kanıtlanmıştır (32).

3.2. Sublingual İmmunoterapi (SLIT)

SLIT ile ortaya çıkan yan etkiler sıklıkla ağızda kaşıntı ve irritasyon olarak raporlanmaktadır (25,33,34). Bu yan etkiler sıklıkla tedavinin devamında kaybolmaktadır. Nadiren hastalarda karın ağrısı, bulantı veya ishal bildirilmiştir (24). 66 SLIT çalışmasını içeren bir derlemede hiçbir ölümcül reaksiyon gözlenmediği bildirilmiştir. Yan etkilerin sıklığı 1000 dozda 2.7 olarak bildirilmektedir (35).

SLIT ile ciddi sistemik reaksiyon allerjik riniti ve orta-intermittant astımı olan 31 yaşında bir kadında gözlenmiştir. Bu hasta alternaria, kedi, köpek ve polen karışımından oluşan bir IT almakta iken, tedavinin üçüncü gününde ilacı aldıktan dakikalar sonra yaygın kaşıntı, ellerde ve ayaklarda anjiyoödem, dispne, wheezing ve baş dönmesi gibi yakınmalar ortaya çıktı (36). Bir diğer sistemik reaksiyon 11 yaşında bir kız çocuğunda pik polen döneminde sabah ev tozu akarı ekstresi, akşam polen karışımı SLIT tedavisi alırken ortaya çıktı. Polen damlasını damlattıktan 3dk sonra dudaklarda şişme, göğüs ve karın ağrısı, bulantı ve yüksek ateş gözlemlendi (37). Bu iki hasta da epinefrin ihtiyacı olmadan başarılı bir şekilde tedavi edildi. Bir başka hastada ise 16 yaşında bir kız çocuğunda alması gereken ev tozu akarı alerjen dozunun 6 katını aldıktan 5dk sonra yaygın kaşıntı, flushing, ürtiker ve hipotansiyon gelişti. Bu hasta ise yoğun bakım ünitesinde izlenerek 24 saat içerisinde iyileşti (38). Sublingual polen tabletleri alınımından dakikalar sonra iki hastada sistemik reaksiyonlar gözlenmiş ve her iki hasta da semptomatik tedavi ile düzelmiştir (39).

Son olarak hafif persistan astımın ve allerjik rinit tanısı ile ev tozu akarı SLIT başlanan 6 yaşında bir erkek çocukta idame dozuna ulaşıldığında sublingual allerjen uygulamasını takiben 2 dakika içinde hışıltı gelişmiş ve beta-2 agonist tedavisi uygulanarak düzelmiştir. Reaksiyon yapmayan en yüksek idame dozuna inilerek 3 yıllık tedavi başarıyla tamamlanmıştır.

Yine persistan allerjik rinitli diğer bir erkek olguda benzer bir şekilde üretici firmanın önerdiği en yüksek idame doza ulaşıldığında yaklaşık yarım saat süren inatçı kusmalar birkaç gün üst üste her uygulama sonrasında tekrar etmiş ve idame dozu reaksiyon yapmayan en yüksek doza indirilerek 3 yıllık tedavi başarıyla tamamlanmıştır (40).

4. İmmünoterapinin Mekanizmaları

Subkutan immünoterapi (SCIT) nin immunolojik mekanizmaları ile ilgili yapılan çalışmalarda SCIT sonrası blokan IgG antikorların yapımının arttığı ve allerjen spesifik IgE antikorlarının yapımının azaldığı (41,42),

T yardımcı hücre yanıtının Th2 baskın immün yanıtta Th1 ve / veya T regülatuar (T reg) hücre yanıtına yönlendiği (43,44) ve proinflatuar hücrelerin (mast hücre, eozinofil) sayı ve aktivasyonun azaldığı (45,46) gösterilmiştir.

SLIT'in immünolojik mekanizmaları incelendiğinde, özellikle oral mukozal dokuda antijenin uzun süre (20 saatten fazla) tutulması, allerjik reaksiyon yapan inflamatuar hücrelerin yokluğu ve tolerojenik özelliği olan Langerhans benzeri dendritik hücrelerin varlığı ile farklı bir özellik taşıdığı göz önünde bulundurulmalıdır (47-50). SLIT sırasında oral mukozada bulunan Langerhans benzeri dendritik hücreler allerjeni içine alarak bölgesel lenfoid dokuya göç eder ve antijeni T lenfositlere sunarlar. Bunun sonucunda Th2 immün yanıt, Th1/Treg'e yönlendirirken blokan IgG ve IgA antikorları yapılır (51). Ağız içi dil altı bölgesinde bulunan Langerhans-benzeri dendritik hücreler allerjenin bu bölgede persiste etmesinde önemli rol alır (52). SLIT'in başarısındaki en önemli durum ağız içi Langerhans-benzeri hücrelerin cilttekilere kıyasla olan farklı özellikleridir. Oral Langerhans hücreleri ciltteki dendritik hücrelerden farklı olarak yüzeylelerinde yüksek affiniteli IgE reseptörü (FcεR1) taşırlar. FcεR1 reseptörünün, oral Langerhans hücrelerinin erken differensiasyon fazında yüzeylede gösterimi, bu hücrelerin immatür dendritik hücreler olmasını dolayısıyla tolerojenik olmasını sağlamaktadır (53,54).

5. Subkutan İmmünoterapi ile Sublingual İmmünoterapinin Karşılaştırılması

Allerjen spesifik SLIT ve SCIT 'ın benzer immünolojik yanıtı sahip klinik etkinliği gösterilmiş olmasına rağmen, klinik iyileşmenin değerlendirildiği bu iki allerjen uygulama modelinin birebir karşılaştırıldığı çalışmaların yanında eşlik eden immünolojik cevaplar ve altta yatan koruyucu etkilerin mekanizmaları ile ilgili bilgiler yeterli değildir. SCIT antikorların blokajıyla birlikte T helper 1 (Th1) ve T regülatuar (Treg) hücre yapımındaki artış vasıtasıyla SLIT 'e göre daha hızlı bir klinik iyileşme sağlanır. SLIT uygulaması IgG4 seviyelerinde belirgin bir etki oluşturmazken Th1 ve Treg hücre üzerine benzer immünolojik ve klinik yanıtları daha geç oluşturur. SLIT ve SCIT'in her ikisi de klinik etkinlik başlangıcının erken fazındaki ufak farklılıklar ve benzer immünolojik yanıtlar ile birlikte allerjik solunum yolu hastalıklarının tedavisinde klinik olarak etkilidir. Hem SLIT hem de SCIT zamanla benzer T hücre tepkilerini uyandırır fakat SCIT uygulamasını takiben spesifik Ig G4 antikor blokaj yanıtı daha yaygındır. Polisensitize hastalarda ilgisiz multiallerjen im-

münoterapinin immünolojik yanıtının ve etkinliğinin ayrıca monoterapinin koruyucu etkinliğinin değerlendirildiği daha fazla bir çalışmaya ihtiyaç vardır (55).

Yakın tarihte yayınlanan bir derlemede allerjik rinitte SCIT ile SLIT'in etkinliği, güvenliği ve immünolojik yanıtları karşılaştırılmış ve her iki yöntemin mevsimsel ve perennial allerjenlerde etkin olduğu ve uzun dönem remisyon sağladığı gösterilmiştir. SCIT'nin lokal ve sistemik yan etkilerinin daha fazla olduğu hastane/klinik ortamında uygulanması zorunluluğu gerekirken, SLIT'nin lokal yan etkilerinin az olduğu ve evde uygulanabilir olduğu tartışılmıştır. İmmünoterapi yöntem seçiminin tüm avantaj ve dezavantajları değerlendirilerek hasta ve hekimin ortak kararı olması gerektiği vurgulanmıştır (56).

6. İmmünoterapinin Uzun Dönem Etkinliği

SIT allerjik hastalığın doğal seyrini değiştirme potansiyeline sahip tek tedavi seçeneğidir. Yapılan çalışmalar SIT'in allerjik rinitin astıma ilerlemesini ve yeni allerjenlere duyarlanmayı önlediğini göstermektedir. Ot poleni-ne duyarlı allerjik rinitli çocuklarda yürütülen randomize kontrollü bir çalışmada , 3 yıl süre ile uygulanan polen SCIT'den sonra rinokonjuktivit semptomları ve ilaç kullanımının istatistiksel anlamlı azalmasının yanında, tedavinin sonlanmasından 7 yıl sonra yapılan değerlendirmede SCIT grubunda yeni allerjenlere duyarlanma ve astım geliştirme hızının kontrol grubuna kıyasla istatistiksel olarak daha az olduğu gösterilmiştir (57,58). SLIT ile yapılan uzun dönem çalışmalarda da benzer bir şekilde polen tablet IT'si sonlandırıldıktan 2 yıl sonra IT alan grupta semptomların ve ilaç kullanımının anlamlı az olduğu ve yine ev tozu akarı SLIT damla ile 3,4 ve 5 yıl tedavi edilen olgularda 4 ve 5 yıl tedavi alan gruplarda klinik etkinliğin 7 yıl sürdüğü gösterilmiştir (59,60).

7. Sonuçlar

Standardize edilmiş inhalen allerjenlerle uygulanan sublingual ve subkutan IT'nin allerjik astımda ve rinitte etkin bir tedavi yöntemi olduğu yapılan metaanalizler ve kontrollü çalışmalarla kanıtlanmıştır. SCIT'nin nadir de olsa ciddi anafilaktik reaksiyon yapma riski olmasına rağmen SLIT daha güvenli bir tedavi seçeneğidir. Astımda SIT endikasyonları önceki yıllardan beri SCIT için belirlenmiştir, bunlar: farmakoterapi ve çevre önlemlerine rağmen semptomların yeterince kontrol altına alınmaması ve/veya ilaçların arzu edilmeyen yan etkilerinin ortaya çıkması, ve/veya hastanın uzun dönemde ilaç kullanımını masrafindan kurtulmak istemesi ve/veya eşlik eden

allerjik rinitin olmasıdır. SIT uzun dönemde allerjik rinitli hastada astım gelişimini ve yeni alerjenlere duyarlanmaları önlemektedir.

Sonuç olarak günümüzde inhalen allerjenlerle SCIT ve SLIT etkin olarak kabul edilmekte, yan etkiler (sistemik) ve uygulama şekli (ev, klinik) hasta ve hekim tarafından göz önünde bulundurularak her hasta için bireysel tedavi seçeneği sunulmalıdır.

Kaynaklar

1. Asher MI, Montefort S, Björkstén B, Lai CK, Strachan DP, Weiland SK, et al. Worldwide time trends in the prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and eczema in childhood: ISAAC Phases One and Three repeat multicountry cross-sectional surveys. *Lancet*. 2006;368:733-43.
2. Ait-Khaled N, Odhiambo J, Pearce N, Adjobi KS, Maesano IA, Benhabyles B, et al. Prevalence of symptoms of asthma, rhinitis and eczema in 13- to 14-year-old children in Africa: the International Study of Asthma and Allergies in Childhood Phase III. *Allergy*. 2007;62(3):247-58.
3. Bousquet J, Lockey R.F, Malling H.J WHO position paper. Allergen immunotherapy: therapeutic vaccines for allergic diseases. *Allergy*. 1998;53, 1-42
4. Cox L. Allergen immunotherapy and asthma: efficacy, safety, and other considerations. *Allergy Asthma Proc*. 2008;29(6):580-9. doi: 10.2500/aap.2008.29.3162.
5. Cox L, Li J., Lockey F, Richard L. Allergen immunotherapy: A practice parameter second update. *J Allergy Clin Immunol*. 2007;120:25-85.
6. Bernstein DI, Wanner M, Borish L, Liss GM; Immunotherapy Committee, American Academy of Allergy, Asthma and Immunology. Twelve-year survey of fatal reactions to allergen injections and skin testing: 1990-2001. *J Allergy Clin Immunol*. 2004;113(6):1129-36.
7. Bousquet J, Lockey R., Malling H.J ve ark. Allergen immunotherapy: Therapeutic vaccines for allergic diseases. World health Organisation .American Academy of Allergy, Asthma and Immunology. *Annals of Allergy Asthma and Immunology*. 1998;81,401-405.
8. Calderon MA, Alves B, Jacobson M, Hurwitz B, Sheikh A, Durham S. Allergen injection immunotherapy for seasonal allergic rhinitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007;(1):CD001936.
9. Passalacqua G, Durham SR. Allergic rhinitis and its impact on asthma update: allergen immunotherapy. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2007;119, 881-891.
10. Frew AJ, Powell RJ, Corrigan CJ, Durham SR; UK Immunotherapy Study Group. [Efficacy and safety of specific immunotherapy with SQ allergen extract in treatment-resistant seasonal allergic rhinoconjunctivitis]. *J Allergy Clin Immunol*. 2006;117(2):319-25.
11. Powell RJ, Frew A.J., Corrigan CJ, et al. Effect of grass pollen immunotherapy with Durham Sr. Alutard SQ on quality of life in seasonal allergic rhinoconjunctivitis. *Allergy* 2007;62, 1335-1338.
12. Abramson M., Puy R., Weiner J.M. (1995) Is allergen immunotherapy effective in asthma? A meta-analysis of randomized controlled trials. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 151, 969-974
13. Abramson MJ, Puy RM, Weiner JM. [Injection allergen immunotherapy for asthma]. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010 Aug 4;(8):CD001186. doi: 10.1002/14651858.CD001186.pub2.
14. Wilson DR, Lima MT, Durham SR. [Sublingual immunotherapy for allergic rhinitis: systematic review and meta-analysis]. *Allergy*. 2005;60(1):4-12.
15. Penagos M, Passalacqua G, Compalati E, Baena-Cagnani CE, Orozco S, Pedroza A, et al. [Metaanalysis of the efficacy of sublingual immunotherapy in the treatment of allergic asthma in pediatric patients, 3 to 18 years of age]. *Chest*. 2008;133(3):599-609.
16. Calamita Z, Saconato H, Pelá AB, Atallah AN. [Efficacy of sublingual immunotherapy in asthma: systematic review of randomized-clinical trials using the Cochrane Collaboration method]. *Allergy*. 2006;61(10):1162-72.
17. Bufe A. [Usefulness of sublingual immunotherapy in children. *Drugs Today (Barc)*]. 2008;44 Suppl B:61-3.
18. Bacharier LB, Boner A, Carlsen KH, Eigenmann PA, Frischer T, Götz M, et al. [Diagnosis and treatment of asthma in childhood: a PRACTALL consensus report]. *Allergy*. 2008;63(1):5-34.
19. Penagos M, Compalati E, Tarantini F, Baena-Cagnani R, Huerta J, Passalacqua G, et al. [Efficacy of sublingual immunotherapy in the treatment of allergic rhinitis in pediatric patients 3 to 18 years of age: a meta-analysis of randomized, placebo-controlled, double-blind trials]. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2006;97(2):141-8.
20. Pradalier A, Basset D, Claudel A, Couturier P, Wessel F, Galvain S, et al. [Sublingual-swallow immunotherapy (SLIT) with a standardized five-grass-pollen extract (drops and sublingual tablets) versus placebo in seasonal rhinitis]. *Allergy*. 1999;54(8):819-28.
21. La Rosa M, Ranno C, André C, Carat F, Tosca MA, Canonica GW. [Double-blind placebo-controlled evaluation of sublingual-swallow immunotherapy with standardized *Parietaria judaica* extract in children with allergic rhinoconjunctivitis]. *J Allergy Clin Immunol*. 1999;104:425-32.
22. Durham SR, Yang WH, Pedersen MR, Johansen N, Rak S. [Sublingual immunotherapy with once-daily grass allergen tablets: a randomized controlled trial in seasonal allergic rhinoconjunctivitis]. *J Allergy Clin Immunol*. 2006;117(4):802-9.
23. 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(2):434-40.
24. Bufe A, Eberle P, Franke-Beckmann E, Funck J, Kimmig M, Klimmek L, et al. [Safety and efficacy in children of an SQ-standardized grass allergen tablet for sublingual immunotherapy]. *J Allergy Clin Immunol*. 2009;123(1):167-173. doi: 10.1016/j.jaci.2008.10.044.
25. Didier A, Malling HJ, Worm M, Horak F, Jäger S, Montagut A, et al. [Optimal dose, efficacy, and safety of once-daily sublingual immunotherapy with a 5-grass pollen tablet for seasonal allergic rhinitis]. *J Allergy Clin Immunol*. 2007;120(6):1338-45.
26. Dahl R, Stender A, Rak S. [Specific immunotherapy with SQ standardized grass allergen tablets in asthmatics with rhinoconjunctivitis]. *Allergy*. 2006;61(2):185-90.
27. Lue KH, Lin YH, Sun HL, Lu KH, Hsieh JC, Chou MC. [Clinical and immunologic effects of sublingual immunotherapy in asthmatic children sensitized to mites: a double-blind, randomized, placebo-controlled study]. *Pediatr Allergy Immunol*. 2006;17(6):408-15.
28. Pham-Thi NI, Scheinmann P, Fadel R, Combebias A, Andre C. [Assessment of sublingual immunotherapy efficacy in children with house dust mite-induced allergic asthma optimally controlled by pharmacologic treatment and mite-avoidance measures]. *Pediatr Allergy Immunol*. 2007;18(1):47-57.
29. Moreno-Ancillo A, Moreno C, Ojeda P, Domínguez C, Baraso-

- na MJ, García-Cubillana A, et al. [Efficacy and quality of life with once-daily sublingual immunotherapy with grasses plus olive pollen extract without up dosing]. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2007;17(6):399-405.
30. Amar SM, Harbeck RJ, Sills M, Silveira LJ, O'Brien H, Nelson HS. [Response to sublingual immunotherapy with grass pollen extract: monotherapy versus combination in a multiallergen extract]. *J Allergy Clin Immunol*. 2009;124(1):150-156.e1-5. doi: 10.1016/j.jaci.2009.04.037.
 31. Malling H. [Position paper: Immunotherapy with hymenoptera venoms. (EAACI) The European Academy of Allergology and Clinical Immunology]. *Allergy*. 1993;48(14 Suppl):36-46.
 32. Bousquet J, Hejjaoui A, Dhivert H, Clauzel AM, Michel FB. [Immunotherapy with a standardized *Dermatophagoides pteronyssinus* extract. Systemic reactions during the rush protocol in patients suffering from asthma]. *J Allergy Clin Immunol*. 1989;83(4):797-802.
 33. Lima MT, Wilson D, Pitkin L, Roberts A, Nouri-Aria K, Jacobson M, et al. [Grass pollen sublingual immunotherapy for seasonal rhinoconjunctivitis: a randomized controlled trial]. *Clin Exp Allergy*. 2002;32(4):507-14.
 34. Alvarez-Cuesta E, Berges-Gimeno P, González-Mancebo E, Fernández-Caldas E, Cuesta-Herranz J, Casanovas M. [Sublingual immunotherapy with a standardized cat dander extract: evaluation of efficacy in a double blind placebo controlled study]. *Allergy*. 2007;62(7):810-7.
 35. Cox LS, Larenas Linnemann D, Nolte H, Weldon D, Finegold I, Nelson HS. [Sublingual immunotherapy: a comprehensive review]. *J Allergy Clin Immunol*. 2006;117(5):1021-35.
 36. Dunsky EH, Goldstein MF, Dvorin DJ, Belecanech GA. [Anaphylaxis to sublingual immunotherapy]. *Allergy*. 2006 Oct;61(10):1235.
 37. Eifan AO, Keles S, Bahceciler NN, Barlan IB. [Anaphylaxis to multiple pollen allergen sublingual immunotherapy]. *Allergy*. 2007;62(5):567-8.
 38. Blazowski L. [Anaphylactic shock because of sublingual immunotherapy overdose during third year of maintenance dose. *Allergy*]. 2008;63(3):374.
 39. Windom HH, Lockey RF. [An update on the safety of specific immunotherapy]. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2008;8(6):571-6. doi: 10.1097/ACI.0b013e32831845fb.
 40. Galip N, Bahceciler N. [Rare adverse events due to house dust mite sublingual immunotherapy in pediatric practice: two case reports]. *Immunotherapy*. 2015;7(12):1235-9. doi: 10.2217/imt.15.88.
 41. Flicker S, Steinberger P, Norderhaug L, Sperr WR, Majlesi Y, Valent P, et al. [Conversion of grass pollen allergen-specific human IgE into a protective IgG(1) antibody]. *Eur J Immunol*. 2002;32(8):2156-62.
 42. van Neerven RJ, Wikborg T, Lund G, Jacobsen B, Brinch-Nielsen A, Arved J, et al. [Blocking antibodies induced by specific allergy vaccination prevent the activation of CD4⁺ T cells by inhibiting serum-IgE-facilitated allergen presentation]. *J Immunol*. 1999;163(5):2944-52.
 43. Jutel M, Akdis M, Budak F, Aebischer-Casaulta C, Wrzyszczyk M, Blaser K, et al. [IL-10 and TGF-beta cooperate in the regulatory T cell response to mucosal allergens in normal immunity and specific immunotherapy]. *Eur J Immunol*. 2003;33(5):1205-14.
 44. Akdis CA., Blesken T, Akdis M, Wüthrich B, Blaser K. [Role of interleukin 10 in specific immunotherapy]. *J Clin Invest*. 1998;102(1):98-106. doi: 10.1172/JCI2250.
 45. Creticos PS, Adkinson NF Jr, Kagey-Sobotka A, Proud D, Meier HL, Naclerio RM, et al. [Nasal challenge with ragweed pollen in hay fever patients. Effect of immunotherapy]. *J Clin Invest*. 1985;76(6):2247-53.
 46. Otsuka H, Mezawa A, Ohnishi M, Okubo K, Seki H, Okuda M. [Changes in nasal metachromatic cells during allergen immunotherapy]. *Clin Exp Allergy* 1991;21:115-119.
 47. Marcucci F, Incorvaia C, Sensi L, Di Cara G, Cadario G, Cavaliere A, et al. [Lack of inflammatory cells in the oral mucosa of subjects undergoing sublingual immunotherapy]. *Int J Immunopathol Pharmacol*. 2008;21(3):609-13.
 48. 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(3):197-202.
 49. Bagnasco M, Passalacqua G, Villa G, Augeri C, Flamigni G, Borini E, et al. [Pharmacokinetics of an allergen and a monomeric allergoid for oromucosal immunotherapy in allergic volunteers]. *Clin Exp Allergy*. 2001;31(1):54-60.
 50. Nouri-Aria KTI, Wachholz PA, Francis JN, Jacobson MR, Walker SM, Wilcock LK, et al. [Grass pollen immunotherapy induces mucosal and peripheral IL-10 responses and blocking IgG activity]. *J Immunol*. 2004;172(5):3252-9.
 51. Walker SM, Varney VA, Gaga M, Jacobson MR, Durham SR. [Grass pollen immunotherapy: efficacy and safety during a 4-year follow-up study]. *Allergy*. 1995;50(5):405-13.
 52. Bousquet J, Lockey R, Malling HJ, Alvarez-Cuesta E, Canonica GW, Chapman MD, et al. [Allergen immunotherapy: therapeutic vaccines for allergic diseases. World Health Organization. American academy of Allergy, Asthma and Immunology]. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 1998;81(5):401-5.
 53. Allam JP, Peng WM, Appel T, Wenghoefer M, Niederhagen B, Bieber T, et al. [Toll-like receptor 4 ligation enforces tolerogenic properties of oral mucosal Langerhans cells]. *J Allergy Clin Immunol*. 2008;121(2):368-374.e1.
 54. Allam JP, Klein E, Bieber T, Novak N. [Transforming growth factor-beta1 regulates the expression of the high-affinity receptor for IgE on CD34 stem cell-derived CD1a dendritic cells in vitro]. *J Invest Dermatol*. 2004;123(4):676-82.
 55. Bahceciler NN, Galip N. [Comparing subcutaneous and sublingual immunotherapy: what do we know?]. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2012;12(6):640-7. doi: 10.1097/ACI.0b013e328358d5f2.
 56. Durham SR, Penagos M. [Sublingual or subcutaneous immunotherapy for allergic rhinitis?]. *J Allergy Clin Immunol*. 2016;137(2):339-349.e10. doi: 10.1016/j.jaci.2015.12.1298.
 57. Jacobsen L, Niggemann B, Dreborg S, Ferdousi HA, Halken S, Høst A, et al. [Specific immunotherapy has long-term preventive effect of seasonal and perennial asthma: 10-year follow-up on the PAT study]. *Allergy*. 2007;62(8):943-8.
 58. Eng PA, Borer-Reinhold M, Heijnen IA, Gnehm HP. [Twelve-year follow-up after discontinuation of preseasonal grass pollen immunotherapy in childhood]. *Allergy*. 2006;61(2):198-201.
 59. Durham SR; GT-08 investigators. [Sustained effects of grass pollen AIT]. *Allergy*. 2011 Jul;66 Suppl 95:50-2. doi: 10.1111/j.1398-9995.2011.02639.x.
 60. Marogna M, Spadolini I, Massolo A, Canonica GW, Passalacqua G. [Long-lasting effects of sublingual immunotherapy according to its duration: a 15-year prospective study]. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;126(5):969-75. doi: 10.1016/j.jaci.2010.08.030.