

# Аллерген-специфическая иммунотерапия

Н.В. Жукова, В.В. Килесса, Е.А. Костюкова, М.Г. Шкадова

## Allergen-specific immunotherapy

N.V. Zhukova, V.V. Kilessa, E.A. Kostyukova, M.G. Shkadova

ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», Институт «Медицинская академия имени С.И. Георгиевского», г. Симферополь

**Ключевые слова:** аллерген-специфическая иммунотерапия, антитела, аллергический ринит, бронхиальная астма, атопический дерматит, инсектная аллергия

### Резюме

#### Аллерген-специфическая иммунотерапия

Н.В. Жукова, В.В. Килесса, Е.А. Костюкова, М.Г. Шкадова

Аллергенспецифическая иммунотерапия (АСИТ) – единственный метод лечения аллергии, воздействующий на все звенья патологического процесса. АСИТ позволяет облегчить симптомы аллергии и снизить потребность в медикаментозной терапии. Аллерген-специфическая иммунотерапия – это потенциально болезнь-модифицирующая терапия, которая эффективна для лечения аллергического ринита/конъюнктивита, аллергической астмы и гиперчувствительности к жалающим насекомым. Решение о назначении или продолжении аллерген-специфической иммунотерапии должно приниматься в каждом конкретном случае с учетом индивидуальных особенностей пациента, эффективности применяемой фармакологической терапии и предпочтений пациента. Итогом АСИТ является повышение адаптационного потенциала организма, уменьшается уровень IgE, вырабатываются «блокирующие» IgG-антитела, которые связывают аллерген, но не запускают аллергический ответ. Чем больше молекул аллергена свяжется с IgG, тем меньше их попадет на IgE и тем ниже вероятность возникновения аллергической реакции; в тканях становится меньше тучных клеток (именно они выделяют хемокины – вещества, вызывающие симптомы аллергии). Меньше тучных клеток – меньше хемокинов – меньше симптомов.

**Ключевые слова:** аллерген-специфическая иммунотерапия, антитела, аллергический ринит, бронхиальная астма, атопический дерматит, инсектная аллергия.

**Жукова Наталья Валериевна** – кандидат медицинских наук, доцент кафедры терапии, гастроэнтерологии, кардиологии и общей врачебной практики (семейной медицины) факультета подготовки медицинских кадров высшей квалификации и дополнительного профессионального образования Института «Медицинская академия имени С.И. Георгиевского» Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского». Контактная информация: [Corpulmo@yandex.ru](mailto:Corpulmo@yandex.ru), 295051, Республика Крым, г. Симферополь, б-р Ленина 5/7, Институт «Медицинская академия имени С.И. Георгиевского»

**Килесса Владимир Владимирович** – доктор медицинских наук, профессор кафедры терапии, гастроэнтерологии, кардиологии и общей врачебной практики (семейной медицины) факультета подготовки медицинских кадров высшей квалификации и дополнительного профессионального образования Института «Медицинская академия имени С.И. Георгиевского» Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского». Контактная информация: [Corpulmo@yandex.ru](mailto:Corpulmo@yandex.ru), 295051, Республика Крым, г. Симферополь, б-р Ленина 5/7, Институт «Медицинская академия имени С.И. Георгиевского»

**Костюкова Елена Андреевна** – кандидат медицинских наук, доцент кафедры терапии, гастроэнтерологии, кардиологии и общей врачебной практики (семейной медицины) факультета подготовки медицинских кадров высшей квалификации и дополнительного профессионального образования Института «Медицинская академия имени С.И. Георгиевского» Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского». Контактная информация: [Corpulmo@yandex.ru](mailto:Corpulmo@yandex.ru), 295051, Республика Крым, г. Симферополь, б-р Ленина 5/7, Институт «Медицинская академия имени С.И. Георгиевского»

**Шкадова Марина Геннадьевна** – ассистент кафедры терапии, гастроэнтерологии, кардиологии и общей врачебной практики (семейной медицины) факультета подготовки медицинских кадров высшей квалификации и дополнительного профессионального образования Института «Медицинская академия имени С.И. Георгиевского» Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского». Контактная информация: [Corpulmo@yandex.ru](mailto:Corpulmo@yandex.ru), 295051, Республика Крым, г. Симферополь, б-р Ленина 5/7, Институт «Медицинская академия имени С.И. Георгиевского»

## Abstract

## Allergen-specific immunotherapy

*N.V. Zhukova, V.V. Kilessa, E.A. Kostyukova, M.G. Shkadova*

Allergen-specific immunotherapy (ASIT) is the only method of allergy treatment that affects all links of the pathological process. ASIT allows to relieve allergy symptoms and reduce the need for drug therapy. Allergen-specific immunotherapy is a potentially disease-modifying therapy that is effective in treating allergic rhinitis/conjunctivitis, allergic asthma, and hypersensitivity to stinging insects. The decision to prescribe or continue allergen-specific immunotherapy should be made on a case-by-case basis, taking into account the individual characteristics of the patient, the effectiveness of the pharmacological therapy used and the patient's preferences. The result of ASIT is an increase in the adaptive potential of the body, the level of IgE decreases, and "blocking" IgG antibodies are produced that bind the allergen, but do not trigger an allergic response. The more allergen molecules bind to IgG, the less they will get on IgE and the lower the likelihood of an allergic reaction; there are fewer mast cells in the tissues (they are the ones that release chemokines – substances that cause allergy symptoms). Less mast cells – less chemokines – fewer symptoms.

Keywords: allergen-specific immunotherapy, antibodies, allergic rhinitis, bronchial asthma, atopic dermatitis, insect allergy, sublingual therapy, subcutaneous injections.

**А**ллерген-специфическая иммунотерапия является особым методом лечения, который потенциально модифицирует заболевание и эффективен для лечения аллергического ринита/конъюнктивита, аллергической астмы и инсектной аллергии. Однако, несмотря на его доказанную эффективность, это метод недостаточно часто используется в условиях Республики Крым.

Решение о проведении аллерген-специфической иммунотерапии должно приниматься в каждом конкретном случае с учетом индивидуальных факторов пациента, таких, как степень тяжести заболевания, количество и тип лекарства, необходимые для контроля симптомов, побочных эффектов фармакологического лечения и предпочтений пациента. Поскольку эта форма терапии сопряжена с риском развития анафилактических реакций, ее должны назначать только врачи, прошедшие соответствующую подготовку по лечению аллергических состояний. Кроме того, для подкожной терапии инъекции должны проводиться под медицинским наблюдением в клиниках, которые оборудованы для лечения анафилаксии.

Аллергенспецифическая иммунотерапия – это эффективное лечение, используемое аллергологами и иммунологами при распространенных аллергических состояниях, в частности, при аллергическом рините/конъюнктивите, аллергической астме и инсектной аллергии [2, 3, 4, 5, 6, 7]. Эта форма терапии обычно включает подкожное введение постепенно увеличивающихся количеств соответствующих аллергенов пациента до тех пор, пока не будет достигнута доза, эффективная для индукции иммунологической толерантности к аллергенам. Сублингвальные составы таблеток также доступны в Республике Крым для лечения аллергии к пыльце растений и клещам домашней пыли. Эти сублингвальные составы включают регулярное самостоятельное введение экстракта аллергена под язык и

не требуют обширной «дозировки». Основными задачами аллерген-специфической иммунотерапии являются уменьшение симптомов, вызываемых аллергенами, и предотвращение рецидива заболевания в долгосрочной перспективе. В настоящее время это единственное доказанное болезнь-модифицирующее вмешательство при аллергическом заболевании [5, 6].

В соответствии с современными представлениями, АСИТ обуславливает два различных, возможно, последовательных механизма – генерацию Т-регуляторных клеток (T-regs) и переключение иммунного ответа с Th2 на Th1. Введение аллергенов активирует секрецию интерлейкина-10 (IL-10) дендритными клетками, которые способствуют индукции Т-регуляторных клеток, секретирующих IL-10 и трансформирующий фактор роста  $\beta$  (TGF- $\beta$ ), вызывающих супрессию как Th2-, так и Th1-клеток. Кроме того, IL-10 индуцирует секрецию В-клетками аллергенспецифических IgG1, IgG4, IgA. Ряд исследователей подтвердили важную роль в механизмах АСИТ специфических IgG1, IgG4, IgA, которым отводится роль блокирующих антител. При проведении АСИТ возможно образование антиизотипических антител, то есть анти-IgE-антител. Так же IL-10 снижает уровни антител, специфичных к аллергену иммуноглобулина E (IgE), повышает уровни антител иммуноглобулина G4 (IgG4) («блокирующих»), которые играют роль во вторичных иммунных реакциях, и уменьшает высвобождение про-воспалительных цитокинов из тучных клеток, эозинофилов и Т-клеток. Аллерген-специфическая иммунотерапия уменьшает привлечение тучных клеток, базофилов и эозинофилов к коже, носу, глазу и слизистой бронхов после воздействия аллергенов и уменьшает высвобождение медиаторов, таких как гистамин, из базофилов и тучные клетки [5, 7]. Исследования, касающиеся механизмов иммунотерапии, все еще продолжаются и помогут дополнительно выяснить,

как эта форма терапии оказывает свое благотворное влияние при аллергических заболеваниях.

Перед началом АСИТ необходимо проведение кожных (скарификационных или prick-test) проб для уточнения причинно-значимых аллергенов. Этот метод диагностики считается более чувствительным и экономически эффективным, чем сывороточные тесты IgE [5, 6, 7].

### Показания для проведения АСИТ:

- симптомы аллергического заболевания, которые плохо контролируются фармакологической терапией или мерами элиминации;
- фармакотерапия требует высоких доз лекарств, нескольких лекарств или и того, и другого для поддержания контроля над заболеванием;
- пациенты желают избежать длительного применения фармакологической терапии.

Аллергенспецифическая иммунотерапия противопоказана пациентам с медицинскими состояниями, которые повышают риск смерти пациента от системных реакций, таких как тяжелая или плохо контролируемая астма или значительные сердечно-сосудистые заболевания (например, нестабильная стенокардия, недавний инфаркт миокарда, значительная аритмия и неконтролируемая артериальная гипертензия) [6, 7].

Воздействие бета-блокаторов было связано с более серьезной и устойчивой к лечению анафилаксией [7, 8]. Следовательно, использование бета-блокаторов является абсолютным противопоказанием к иммунотерапии аллергенами окружающей среды.

Несмотря на то, что не существует конкретного верхнего или нижнего возрастного предела для начала аллерген-специфической иммунотерапии [7], особое внимание следует уделить его применению у детей в возрасте до 6 лет и пожилых людей. Иммунотерапия эффективна у детей и часто хорошо переносится. Тем не менее, дети младше 6 лет могут испытывать затруднения при взаимодействии с режимом иммунотерапии и инъекциями. Следовательно, врачи должны взвесить риски и преимущества терапии в этой популяции пациентов. Риски в сравнении с преимуществами иммунотерапии также необходимо учитывать у пожилых людей, поскольку у этих пациентов часто возникают сопутствующие заболевания, которые могут увеличить риск возникновения побочных эффектов, связанных с иммунотерапией.

Особое внимание следует также уделить применению аллергенспецифической иммунотерапии у беременных женщин и у пациентов со злокачественными новообразованиями или иммунодефицитом/аутоиммунными заболеваниями. Иммунотерапия обычно не начинается у беременных женщин; однако, она может быть продолжена у женщин, которые начали лечение до наступления беременности [7, 9]. Наконец, некоторым врачам неудобно манипулировать иммунной системой у пациентов с ауто-

иммунными нарушениями, синдромами иммунодефицита или злокачественными заболеваниями. Тем не менее, нет убедительных доказательств того, что аллерген-специфическая иммунотерапия действительно противопоказана этим пациентам, при условии, что были рассмотрены риски и преимущества терапии [7].

### Аллергический ринит

Аллергенспецифическая иммунотерапия является эффективным средством лечения аллергического ринита/конъюнктивита, особенно для пациентов с сезонным аллергическим ринитом, вызванным пылью, в том числе пылью деревьев, луговых и сорных трав [3, 5, 6, 10]. Также было показано, что он эффективен для лечения аллергического ринита, вызванного клещами домашней пыли, *Alternaria*, тараканов, перхоти кошек и собак. Симптомы у пациентов часто улучшаются, даже когда они оказываются резистентными к обычной лекарственной терапии [3, 5, 11].

Имеющиеся данные свидетельствуют о том, что, по крайней мере, 3 года аллерген-специфической иммунотерапии обеспечивают благоприятные эффекты у пациентов с аллергическим ринитом, которые могут сохраняться в течение нескольких лет после прекращения терапии [12, 13]. Например, в Канаде большинство аллергологов рассматривают прекращение иммунотерапии после 5 лет адекватного лечения. Последние данные ясно показали, что только 2 года иммунотерапии, либо подкожным путем, либо подъязычным путем, недостаточно для обеспечения долгосрочных эффектов [14, 23, 24]. Иммунотерапия может также снизить риск развития астмы у детей с аллергическим ринитом [25, 26, 27].

### Бронхиальная астма

Было показано, что иммунотерапия эффективна против аллергической астмы, вызванной травой, амброзией, клещами домашней пыли, перхотью кошек и собак и альтернативой [6, 15]. Кокрановский обзор 88 рандомизированных контролируемых испытаний, в которых изучалось применение аллергенспецифической иммунотерапии при лечении астмы, подтвердил ее эффективность в уменьшении симптомов астмы и применении лекарств от астмы, а также в улучшении гиперреактивности дыхательных путей [1]. Данные также свидетельствуют о том, что аллергенспецифическая иммунотерапия может предотвратить возникновение астмы у людей с атопией [17, 18]. Одно исследование детей с аллергией на траву и/или пыльцу березы показало, что только у 26% пациентов, получавших иммунотерапию, развивалась астма через 3 года после завершения лечения, по сравнению с 45% пациентов, которые не получали иммунотерапию [18]. Аллерген-специфическая иммунотерапия может

также изменить прогрессирование установленной астмы у детей [19]. Однако в настоящее время нет доказательств того, что иммунотерапия влияет на развитие установленной астмы у взрослых.

## Атопический дерматит

Иммунотерапия может быть эффективной при атопическом дерматите, когда это состояние связано с чувствительностью к аэроаллергену [6, 7]. Систематический обзор и метаанализ 8 исследований с участием 385 субъектов показал, что аллерген-специфическая иммунотерапия оказала значительное положительное влияние на атопический дерматит [20]. Следовательно, иммунотерапия может быть рассмотрена для пациентов с атопическим дерматитом, связанным с сенсibilизацией аэроаллергена.

## Отбор пациентов

Решение о проведении аллерген-специфической иммунотерапии должно приниматься в каждом конкретном случае с учетом индивидуальных факторов пациента, таких как степень, до которой симптомы могут быть уменьшены с помощью фармакологической терапии, а также немедикаментозного контроля [7].

Те пациенты, у кого в анамнезе были случаи невосприимчивости или кто умственно или физически не в состоянии четко общаться с лечащим врачом, могут быть плохими кандидатами на иммунотерапию. Неспособность эффективно общаться с врачом затруднит сообщение пациенту о признаках и симптомах, свидетельствующих о системных реакциях [7].

## Аллергический ринит

Принято считать, что всем пациентам с явлениями аллергического ринита, у которых затруднен ночной сон, а также тем, у кого фармакотерапевтические препараты не оказывают значимого эффекта, должен быть предложен метод АСИТ [3, 5].

## Бронхиальная астма

Как и в случае аллергического ринита и аллергии на яд, применение аллерген-специфической иммунотерапии при астме следует рассматривать в каждом конкретном случае. Его можно использовать до назначения терапии ингаляционным кортикостероидом (иГКС) у пациентов с легкой аллергической астмой и сопутствующим аллергическим ринитом и в качестве дополнительной терапии у пациентов, использующих только иГКС [15]. Аллергенспецифическая иммунотерапия может также рассматриваться у пациентов, использующих комбинированные ингаляторы, антагонисты лейкотриеновых рецепторов (LTRA) и/или омализумаб,

если симптомы астмы контролируются. Чтобы снизить риск серьезных реакций, необходимо контролировать симптомы астмы, а объем форсированного выдоха за 1 с (ОФВ1) должен превышать 70%, прогнозируемый на момент введения иммунотерапии [16].

## Контроль над проведением иммунотерапии

Аллерген-специфическая иммунотерапия сопряжена с риском возникновения анафилактических реакций (серьезных аллергических реакций, которые быстро начинаются и могут привести к смерти), и поэтому ее следует проводить только врачам, которые прошли соответствующую подготовку по лечению аллергии и применению иммунотерапии (например, как аллергологов, так и иммунологов). Инъекции должны проводиться там, где присутствует врач, и в клиниках, оборудованных для управления возможными опасными для жизни реакциями.

Аллерген-специфическая иммунотерапия состоит из двух фаз: фазы наращивания (также называемой повышением дозы или индукции) и фазы поддерживающей терапии. На этапе наращивания пациент получает еженедельные инъекции, начиная с очень низкой дозы, с постепенным увеличением дозы в течение 3-6 месяцев. Частота инъекций на этом этапе обычно колеблется от 1 до 3 раз в неделю, хотя иногда используются более быстрые графики наращивания. После этого периода пациент обычно вырабатывает достаточную толерантность к аллергену, так что достигается поддерживающая (терапевтическая) доза. Во время поддерживающей фазы пациент обычно получает инъекции поддерживающей дозы каждые 4-6 недель для яда и каждые 4 недели для ингаляционных аллергенов, обычно в течение 3-5 лет. После этого периода многие пациенты испытывают длительный защитный эффект и, следовательно, можно рассмотреть возможность прекращения терапии в зависимости от факторов риска рецидива в случае иммунотерапии яда [7].

Пациенты, получающие поддерживающую иммунотерапию, должны регулярно наблюдаться для оценки эффективности лечения; для контроля побочных реакций; оценки соблюдения пациентом терапии и определения, можно ли прекратить иммунотерапию или требуется коррекция дозы. Например, снижение дозы может потребоваться в периоды, когда пациент подвергается воздействию повышенных уровней аллергена или когда он испытывает обострение симптомов.

В настоящее время не существует специальных тестов или клинических маркеров, которые бы различали пациентов с рецидивом и тех, у кого сохранится длительная клиническая ремиссия после прекращения иммунотерапии аллергеном. Следовательно, решение о продолжении иммуноте-

рапии после 3-5 лет должно основываться на индивидуальных факторах пациента, таких как тяжесть заболевания, выгоды, получаемые от лечения, история реакций, предпочтения пациента и удобство лечения [7].

## Сублингвальная иммунотерапия

Сублингвальная иммунотерапия является новым способом десенсибилизации пациентов и включает размещение таблетки экстракта аллергена под языком до его растворения. В настоящее время он доступен для лечения аллергии на траву и амброзию, а также аллергического ринита, вызванного клещами домашней пыли (с конъюнктивитом или без него). В настоящее время в Республике Крым доступны препараты ТОО «Бурли» (Казахстан) Антиполлин, а также Alk-Abello, A/S (Дания) Grazax, Ragwizax и Acarizax [22]. Сублингвальный путь иммунотерапии предлагает множество потенциальных преимуществ по сравнению с подкожным путем, включая удобство избегания инъекций, удобство домашнего применения и благоприятный профиль безопасности. Как и подкожная иммунотерапия, подъязычная иммунотерапия показана для лиц с аллергическим ринитом / конъюнктивитом, которые не ответили на традиционную фармакотерапию или не перенесли ее, или которые являются неблагоприятными для использования этих традиционных методов лечения.

Наиболее распространенными побочными эффектами сублингвальной иммунотерапии являются местные реакции, такие как зуд в полости рта, раздражение горла и зуд в ухе [6]. Эти симптомы обычно проходят после первой недели терапии.

## Подкожная иммунотерапия

Подкожная аллерген-специфическая иммунотерапия, как правило, безопасна и хорошо переносится при использовании у правильно подобранных пациентов. Однако могут возникнуть локальные и системные реакции. Местные реакции, такие как покраснение или зуд в месте инъекции, обычно можно лечить с помощью местного лечения (например, холодных компрессов или местных кортикостероидов) или пероральных антигистаминных препаратов. Системные реакции возникают примерно у 1-4% пациентов, получающих иммунотерапию подкожным аллергеном [6], и могут быть от слабой до тяжелой. Самая тяжелая реакция – анафилаксия. Смертельные анафилактические реакции встречаются редко, примерно в 1 из каждых 8 миллионов введенных иммунотерапевтических доз [6].

## Выводы

Аллерген-специфическая иммунотерапия является потенциально модифицирующей заболевание терапией, которая эффективна для лечения аллер-

гического ринита/конъюнктивита, аллергической астмы и гиперчувствительности жгучих насекомых, а также атопического дерматита, связанного с сенсибилизацией аэроаллергена. Хотя до сих пор неясно, как именно работает эта форма терапии, иммунотерапия связана с переходом от Th2 к Th1 иммунным ответам и продукцией Т-регуляторных клеток, которые ослабляют иммунный ответ на соответствующие аллергены. Аллергенспецифическая иммунотерапия при использовании у правильно подобранных пациентов чрезвычайно безопасна. Эта форма терапии, однако, несет риск анафилактических реакций и, следовательно, должна назначаться только врачами, которые имеют соответствующую подготовку по лечению аллергии. Кроме того, иммунотерапия должна проводиться только врачами, которые оснащены для лечения угрожающей жизни анафилаксии.

## Литература

1. Abramson MJ, Puy RM, Weiner JM. Injection allergen immunotherapy for asthma. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010;8:CD001186.
2. Abramson MJ, Puy MR, Weiner JM. Is allergen immunotherapy effective in asthma? A meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Respir Crit Care Med.* 1995;151(4):969-74.
3. Walker SM, Durham SR, Till SJ, Roberts G, Corrigan CJ, Leech SC, Krishna MT, Rajakulasingham RK, Williams A, Chantrell J, Dixon L, Frew AJ, Nasser SM. British society for allergy and clinical immunology. Immunotherapy for allergic rhinitis. *Clin Exp Allergy.* 2011;41(9):1177-200.
4. Ross RN, Nelson HS, Finegold I. Effectiveness of specific immunotherapy in the treatment of asthma: a meta-analysis of prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled studies. *Clin Ther.* 2000;22(3):329-41.
5. Frew AJ. Allergen immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol.* 2010;125(2 Suppl 2):S306-13.
6. Canadian Society of Allergy and Clinical Immunology. Immunotherapy Manual. 2016. <http://csaci.ca/wp-content/uploads/2017/12/IT-Manual-2016-5-July-2017-ren.pdf>. Accessed 12 July 2018
7. Cox L, Nelson H, Lockett R, Calabria C, Chacko T, Finegold I, Nelson M, Weber R, Bernstein DI, Blessing-Moore J, Khan DA, Lang DM, Nicklas RA, Oppenheimer J, Portnoy JM, Randolph C, Schuller DE, Spector SL, Tilles S, Wallace D. Allergen immunotherapy: a practice parameter third update. *J Allergy Clin Immunol.* 2011;127(1 Suppl):S1-55.
8. Golden DB, Demain J, Freeman T, Graft D, Tankersley M, Tracy J, Blessing-Moore J, Bernstein D, Dinakar C, Greenhawt M, Khan D, Lang D, Nicklas R, Oppenheimer J, Portnoy J, Randolph C, Schuller D, Wallace D. Stinging insect hypersensitivity: a practice parameter update 2016. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2017;118(1):28-54.
9. Oyekbman P, Kim HL, Ellis AK. Allergen immunotherapy in pregnancy. *Allergy Asthma Clin Immunol.* 2015;11:31.
10. 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.
11. Frew AJ, Powell RM, Corrigan CJ, Durham SR. 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.
12. Durham SR, Walker SM, Varga EM, Jacobson MR, O'Brien F, Noble W, Till SJ, Hamid QA, Nouri-Aria KT. Long-term clinical efficacy of grass pollen immunotherapy. *N Engl J Med.* 1999;341(7):468-75.
13. Eng PA, Borer-Reinhold M, Heijnen LA, Gnehm HP. Twelve-year follow-up after discontinuation of pre-seasonal grass pollen immunotherapy in childhood. *Allergy.* 2006;61(2):198-201.
14. Scadding GW, Calderon MA, Shamji MH, Eifan AO, Penagos M, Dumitru F, Sever ML, Babnson HT, Lawson K, Harris KM, Plough AG, Panza JL, Qin T, Lim N, Tchao NK, Togias A, Durham SR, Immune Tolerance Network GRASS Study Team. Effect of 2 years of treatment with sublingual grass pollen immunotherapy on nasal response to allergen challenge at 3 years among patients with moderate to severe seasonal allergic rhinitis: the grass randomized clinical trial. *JAMA.* 2017;317(6):615-25.
15. Zielen S, Kardos P, Madonini E. Steroid-sparing effects with allergen-specific immunotherapy in children with asthma: a randomized controlled trial. *J Allergy Clin Immunol.* 2010;126(5):942-9.
16. Calamita Z, Sacconato H, Pela 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. Grembiale RD, Camporota L, Naty S, Tranfa CM, Djukanovic R, Marsico SA. Effects of specific immunotherapy in allergic rhinitic individuals with bronchial hyperresponsiveness. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000;162(6):2048-52.

18. Niggemann B, Jacobsen L, Dreborg S, Ferdousi HA, Halken S, Hast A, Koirikko A, Koller D, Norberg LA, Urbanek R, Valovirta E, Wahn U, Möller C, PAT Investigator Group. Five-year follow-up on the PAT study: specific immunotherapy and long-term prevention of asthma in children. *Allergy*. 2006;61(7):855-9.

19. Johnstone DE, Dutton A. The value of hyposensitization therapy for bronchial asthma in children. A 14 year study. *Pediatrics*. 1968;42(5):793-802.

20. Bae JM, Choi YY, Park CO, Chung KY, Lee KH. Efficacy of allergen-specific immunotherapy for atopic dermatitis: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Allergy Clin Immunol*. 2013;132(1):110-7.

21. Ludman SW, Boyle RJ. Stinging insect allergy: current perspectives on venom immunotherapy. *J Asthma Allergy*. 2015;8:75-86.

22. ALK-Abelló A/S. ACARIZAX Product Monograph. May 2017.

23. Didier A, Malling HJ, Worm M, Horak F, Sussman G, Melac M, Soulié S, Zeldin RK. Post-treatment efficacy of discontinuous treatment with 300 IR 5 grass pollen sublingual tablet in adults with grass pollen induced allergic rhinoconjunctivitis. *Clin Exp Allergy*. 2013;43:568-77.

24. Durham SR, Emminger W, Kapp A, de Monchy JG, Rak S, Scadding GK, Wurtzen PA, Andersen JS, Tholstrup B, Riis B, Dahl R. SQ-standardized sublingual grass immunotherapy: confirmation of disease modification 2 years after 3 years of treatment in a randomized trial. *J Allergy Clin Immunol*. 2012;129(3):717-25.

25. Dretzke J, Meadows A, Novielli N, Huissoon A, Fry-Smith A, Meads C. Subcutaneous and sublingual immunotherapy for seasonal allergic rhinitis: a systematic review and indirect comparison. *J Allergy Clin Immunol*. 2013;131(5):1361-6.

26. Canonica G, Cox L, Pawankar R, Baena-Cagnani CE, Blaiss M, Bonini S, Bousquet J, Calderón M, Compalati E, Durham SR, van Wijk RG, Larenas-Linnemann D, Nelson H, Passalacqua G, Pfaar O, Rosario N, Ryan D, Rosenwasser L, Schmid-Grendelmeier P, Senna G, Valovirta E, Van Bever H, Vichyanond P, Wahn U, Yusuf O. Sublingual immunotherapy: World Allergy Organization position paper 2013 update. *World Allergy Organ J*. 2014;7(1):6.

27. Webb LM, Lieberman P. Anaphylaxis: a review of 601 cases. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2006;97(1):39-43.

28. Cox LS, Sanchez-Borges M, Lockey RF. World Allergy Organization systemic allergic reaction grading system: is a modification needed? *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2017;5(1):58-62.