

알레르기비염의 치료에 있어서의 설하면역요법의 역할

정수영, 김성완

경희대학교 의학전문대학원 이비인후과학교실

Sublingual immunotherapy for allergic rhinitis

Su Young Jung, Sung Wan Kim

Department of Otorhinolaryngology-Head and Neck Surgery, Kyung Hee Medical Center, Kyung Hee University School of Medicine, Seoul, Korea

Allergen specific immunotherapy is a medical treatment aiming at patients suffering from allergies that are insufficiently controlled by symptomatic treatments. Allergen immunotherapy rehabilitates the immune system. Subcutaneous immunotherapy (SCIT) is the historical route of administration and consists of allergen extract injections. SCIT has proven efficacy in allergic rhinitis and asthma, but it requires regular injections at the hospital and carries the risk of potentially serious systemic allergic reactions in response to the treatment itself. Sublingual immunotherapy (SLIT) offers several specific advantages over SCIT. SLIT is more easily administered, avoids cumbersome injections regimens, and carries a much lower risk of anaphylactic shock compared with SCIT. So, this article will discuss the mechanisms of action, advantages, and limitations of SLIT for allergic rhinitis. (*Allergy Asthma Respir Dis* 2014;2:91-96)

Keywords: Immunotherapy, Allergen, Sublingual immunotherapy, Allergic rhinitis

서론

알레르기비염의 유병률은 일반 인구에서 10%~25%에 달하는 것으로 보고되며, 천식 등과 같은 다양한 질환들과의 상관 관계가 알려지면서 치료를 위한 의료 비용이 가파르게 증가하고 있다.¹⁾ 알레르기비염의 치료 방법은 크게 4가지로 분류되는데, 회피요법, 약물요법, 수술적 치료와 면역 치료이다. 회피요법은 가장 안전한 방법이지만 현실적으로 적용하기에는 다양한 제약이 따르며 준수율이 낮은 방법이다. 비강 내 스테로이드 분무요법이나 항히스타민제 복용과 같은 약물요법은 단순히 알레르기비염의 증상만 호전할 뿐, 질환의 경과에는 영향을 미치지 않는다는 단점이 있다. 수술적 치료는 환자의 해부학적인 구조의 이상이 증상의 악화 요인으로 작용할 가능성이 있거나, 비강 내 약물의 이동을 방해하는 요인이 될 경우 시행하는 방법이다.²⁾

항원 특이 면역 치료(allergen specific immunotherapy, SIT)는 1911년 Noon³⁾이 처음으로 보고한 후 알레르기 호흡기질환에서 효과적인 치료법으로 시행되어 왔다. 항원 특이 면역 치료는 항원에

의한 탈감작(desensitization)을 유도하여 알레르기반응을 변형시켜 질환의 자연 경과를 바꾸는 유일한 치료 방법으로 알려져 있다. 가장 우선적으로 치료 효과가 입증된 방법은 피하에 항원 물질을 주사하는 방법으로 피하 면역 치료(subcutaneous immunotherapy, SCIT)이며, 꽃가루에 의한 알레르기질환에서 먼저 시행되었고, 이 후 집먼지진드기(house dust mite)나 곰팡이 등에 의해 유발되는 알레르기질환에서도 시행되고 있다.⁴⁾ SCIT는 알레르기비염과 천식에서 이미 그 치료 효과를 입증받았으나, 정기적으로 외래를 내원하여 주사를 맞아야 한다는 번거로움과 과민성 쇼크(anaphylactic shock)와 같은 심각한 전신적인 합병증을 유발할 수 있다는 위험성으로 인해 보다 안전하고 편리한 형태의 면역 치료 방법에 대한 연구의 필요성이 대두되었다.⁵⁾ 이에 따라 알레르기 유발 항원을 체내에 투여하는 다른 방법으로 알레르기 원인 항원의 설하투여법이 연구되었다. 설하면역요법(sublingual immunotherapy, SLIT)의 경우 SCIT과 비교하여 비침습적이고, 가정에서의 투약이 가능하며, 심각한 합병증의 동반 가능성이 낮다는 이유에서 유럽지역에서 많이 처방되는 치료법이다. 이미 알레르기비염과 천식에서의

Correspondence to: Sung Wan Kim

Department of Otorhinolaryngology-Head and Neck Surgery, Kyung Hee Medical Center, 23 Kyungheedaero, Dongdaemun-gu, Seoul 130-872, Korea

Tel: +82-2-958-8474, Fax: +82-2-958-8470, E-mail: drkimsw@hanmail.net

Received: November 14, 2013 Revised: December 3, 2013 Accepted: January 24, 2014

© 2014 The Korean Academy of Pediatric Allergy and Respiratory Disease
The Korean Academy of Asthma, Allergy and Clinical Immunology
This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License
(<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0/>).

SLIT의 치료 효용성과 안정성은 2008년 British Society for Allergy and Clinical Immunology⁶⁾와 2009년 World Allergy Organization Position Paper⁷⁾에서 소개된 바 있다. 이를 바탕으로 본 종설에서는 SLIT의 작용 기전, 적응증, 치료 효과 및 안전성에 대해 알아보고자 한다.

본 론

1. SLIT의 작용 기전

여러 연구를 통해 SLIT에서의 면역학적 변화가 SCIT과 유사한 양상을 보이는 것이 확인되었다.⁷⁾ SLIT 과 SCIT은 모두 항원 특이 면역 치료이며, 이는 3가지의 중요한 면역학적인 변화를 유도한다. 첫 번째는 항원 특이 항체반응의 조절(regulation of allergen specific antibody),⁸⁻¹⁹⁾ 두 번째는 염증 유발 세포들의 재배치와 활성화억제(reduction of proinflammatory cell recruitment and activation),²⁰⁻²²⁾ 그리고 세 번째는 항원 특이 T세포 반응의 변화(changes in allergen specific T cell response)이다.^{8,22-26)} 따라서 위의 세 가지

기전과 관련된 구강(점막)의 방어 기전에 대한 이해가 중요하다 (Fig. 1).

1) 항원 특이 항체반응의 조절

혈청 내 항원 특이 면역글로불린 E (serum allergen specific immunoglobulin [Ig] E)가 비만세포(mast cell) 표면의 FcεRI 수용체에 결합하는 것은 알레르기질환의 특징적인 면역반응이다. SCIT을 시행받은 경우 혈청 내 IgE 농도는 초기에는 증가 양상을 보이지만, 수개월 후부터는 감소 양상을 나타낸다. 따라서 면역 치료 초기에 나타나는 증상 호전은 IgE의 농도 변화와는 직접적인 관련은 없는 것으로 생각되며, 오히려 항원 특이 IgG의 증가(대부분 IgG1 과 IgG4)가 임상적 호전과 더 밀접한 것으로 알려져 있다.⁸⁾

SLIT에서도 SCIT에서와 유사하게 항원 특이 IgG4의 증가와 함께 IgE/IgG4 ratio의 감소가 관찰되며, 이는 interleukin (IL) 10에 의해 조절되는 것으로 알려져 있다.⁹⁻¹²⁾ 특히 최근의 한 메타분석에서는 SLIT에서 이러한 항원 특이 IgG와 IgG4의 변화가 더욱 두드러지는 것으로 보고하였으며,¹³⁾ 또 다른 메타분석에서는 항원 특이

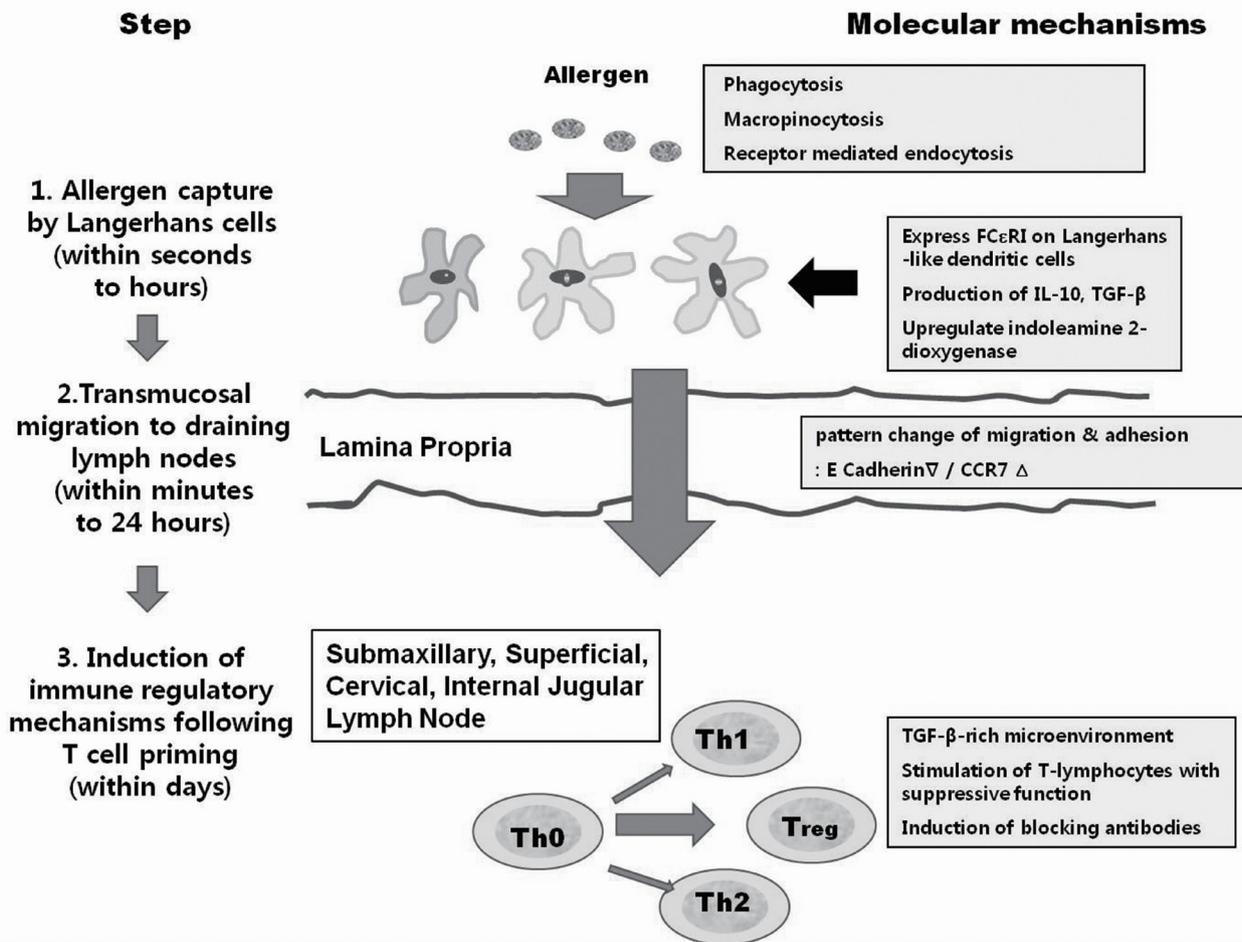


Fig. 1. Immunologic mechanisms of sublingual immunotherapy. IL-10, interleukin 10; TGF-β, transforming growth factor-beta.

IgG4의 증가와 IgE/IgG4 ratio의 변화가 SLIT의 후기에 나타나는 피부반응의 감소와 임상적 호전에 영향을 주는 것으로 보고하였다.¹⁴⁾ 차단 항체(blocking antibody)로 알려진 IgG4는 IgE에 의한 항원 인지에서부터 시작되는 다양한 알레르기 염증 반응을 억제한다. 따라서 IgE에서 IgG4로의 전환과 IgE/IgG4 ratio의 변화는 성공적인 면역 치료에서 나타나는 중요한 변화이다.¹⁵⁾

항원 특이 IgE의 변화는 다양한 양상을 보인다.^{16,17)} 어린이 천식 환자에서 2년간 집먼지 진드기(house dust mite, HDM) 항원에 대한 SLIT을 시행한 연구에서 SLIT 시행군과 placebo군에서 HDM 특이 IgE의 차이가 없었다.¹⁶⁾ 또 다른 연구에서는 알레르기비염 환자에서 12개월간 HDM SLIT을 시행한 결과 *Dermatophagoides farinae*에 대한 항원 특이 IgE는 증가 양상을 보였으나 *Dermatophagoides pteronyssinus* 특이 IgE는 유의한 변화를 보이지 않았다.¹⁷⁾

또한 IgA의 증가도 보고된 바 있다. 목초 화분 항원(grass pollen allergen)을 이용한 SLIT 시행 시 혈청 내 항원 특이 IgA의 용량 의존적인 증가가 나타났으며,¹⁸⁾ HDM 항원을 이용한 경우에서도 IgA의 증가가 나타났다.¹⁹⁾ 따라서 IgE의 변화와 관계 없이 항원 특이 IgG와 IgA의 변화가 SLIT의 임상반응에 기여하는 것으로 생각된다.

2) 염증 유발 세포들의 재배치와 활성화 억제

SLIT에서도 SCIT에서도 유사한 형태로 염증 유발 세포의 재배치와 활성화 감소가 나타나며, 그 결과 항원에 노출된 후 비강과 안구 결막의 점막에서 호염기구(basophil)의 감소가 특히 SLIT에서 특징적으로 관찰된다.²⁰⁾

HDM²¹⁾과 목초 화분²²⁾을 이용한 SLIT에서 국소적 또는 전신적으로 호산구양이온단백(eosinophil cationic protein)의 농도의 감소가 관찰된다. 호산구양이온단백은 호산구의 활성화를 유도하는 역할을 하므로, 호산구양이온단백의 감소에 따른 호산구양이온단백/호산구 비율의 감소는 호산구가 감소한 것을 의미하며, 이는 성공적인 면역 치료의 결과로 생각된다. 이와 함께 기도개조(airway remodeling)과 관련된 IL-13의 감소도 관찰되는데, 이 또한 성공적인 면역 치료의 결과이다.

3) 항원 특이 T세포 반응의 변화

Th1과 Th2의 균형은 알레르기 염증 반응에서 중요한 역할을 한다. 면역 치료의 가장 중요한 과정은 항원 특이 조절 T 세포(allergen specific regulatory T cell)에 의한 말초 T 세포의 면역 관용(immunologic tolerance) 유지이다. SLIT을 시행한 경우 regulatory T cell과 같은 말초 단핵구(monocyte)에 의한 IL-10과 transforming growth factor-beta (TGF-β)의 생산이 증가한다.^{8,22,23)} IL-10은 IgE 전환을 억제하고 IgG4의 생산을 유도하며, MHC class II 발현을 억제하고 비만 세포와 호산구의 활성화를 억제한다.²⁴⁾ TGF-β는

Th1과 Th2 반응을 모두 억제하며, 조절 T 세포의 하위집단의 생성에 기여하고 B 세포 면역글로불린의 IgA 전환을 유도한다.²⁵⁾ 그리고 IL-12/interferon-gamma 비율도 증가한다.^{20,26)}

2. SLIT의 적응증

2008년 발표된 Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA)²⁷⁾ guideline에서는 (1) 화분과 HDM에 의한 비염과 결막염의 환자들 중, (2) 일반적인 약물 치료에는 반응하지 않으며, (3) SCIT에서 전신적인 부작용을 경험하거나, (4) SCIT을 거부하거나 순응도가 떨어지는 경우에 국한하여 SLIT을 시행할 것을 권유하고 있다.

항원 특이 면역 치료는 특정 항원에 대한 특이 항체가 증명되었고 동일한 항원에 의해 증상이 유발될 경우에 시행될 수 있다.²⁸⁾ 원인이 되는 항원을 찾기 위해 시행하는 검사 중의 하나로 피부단자시험(skin prick test, SPT)이 있으며, SPT에서 양성인 경우 이는 항원 특이 혈청 IgE가 존재함을 의미한다. 하지만 단순히 SPT 검사 결과만으로 알레르기비염을 진단할 수는 없으며, 환자의 증상과 연관성이 있어야 한다.

3. SLIT의 효용성

천식 환자와 성인과 소아 알레르기비염 환자에서의 SLIT의 치료적 효용성에 대한 다양한 메타분석이 있으며,^{13,14,29-31)} 2008년 ARIA에서도 자작나무(birch), 목초, 올리브(olive), *Parietaria*와 HDM에 의한 알레르기비염 환자들에서 SLIT이 효과적인 것으로 보고하였다.²⁷⁾

HDM과 목초 항원으로 진행된 초반의 몇몇 연구에서는 탈감작 효과가 대조군에서와 차이가 없다고 보고했다.^{32,33)} 또한 오직 중증의 알레르기비염 환자이거나 최소한 3년 이상의 장기간 치료를 받은 군에서만 임상적인 호전을 보이는 것으로 나타났다.³²⁾ 그러나 지속적인 연구가 이루어진 결과 점차 SLIT의 치료 효과에 대한 새로운 연구 결과가 보고되었다. 855명의 목초 화분에 의한 알레르기비염으로 진단된 환자들을 대상으로 18주 동안 SLIT을 시행한 이중 맹검 위약-대조 연구에서 16%의 환자에서 증상의 호전을 보였고, 28%에서 약물 복용량의 감소를 보였다.³⁴⁾ 2011년 발표된 60개의 무작위 실험을 분석한 계통 조사에서는 SLIT을 시행 받은 2,300여 명의 환자에서 증상의 호전과 약물 복용량의 감소가 증명되었다.¹³⁾

소아에서의 SLIT의 치료 효과에 대해서 일부에서 이견을 보이고 있다. 한 연구에서는 HDM에 의한 천식성 환자에서 2년간 SLIT을 시행하였으나 면역학적인 변화가 없었다고 보고하였다.¹⁶⁾ 그러나 최근 World Allergy Organization Position Paper에 따르면 화분과 HDM 항원을 이용한 SLIT은 5세 이상의 소아에서 효과가 있으며, 3세 이상의 소아에서는 안전한 치료법으로 보고하였다.⁷⁾ 또한 한 계통 조사에서는 오직 소아를 대상으로 시행한 15가지의 무작위 실험 결과 소아에서도 성인과 동일한 면역학적인 변화와 증상의 호

전을 보이는 것으로 나타났다.¹³⁾

알레르기비염 환자들에서 SLIT의 천식 예방 효과 또한 증명되었다. 113명의 소아를 대상으로 진행된 연구에서 천식으로의 진행을 비교한 결과, 3년간 SLIT을 시행받은 환자군이 대조군에 비해 3.8 배 정도 낮은 발병률을 보였다.³⁵⁾ SLIT은 새로운 항원에 대한 감작도 예방하는 효과가 있는데, 3년간 SLIT을 받은 환자에서는 새로운 항원에 대한 감작이 3.1%에서 관찰된 반면, 동일 기간 동안 약물 치료 시행군에서는 34.8%에서 새로운 항원에 대한 감작이 보고되었다.³⁶⁾

4. SLIT의 안정성과 부작용

SCIT과 비교하여 SLIT의 가장 큰 장점은 바로 안정성이다. SCIT에서는 때때로 과민성 쇼크와 같은 심각한 부작용이 보고된 바 있으며,³⁷⁾ 그 외의 전신적인 부작용도 0.7%~3.7% 정도로 보고되었다.³⁸⁾ 이에 반해, SLIT에서 보고된 부작용은 용량의 증가와 관련되어 인두부의 자극 증상과 입과 귀의 간지러움이 있으며,³⁹⁾ 간혹 전신적으로 오심과 구토 증상이 있다.⁴⁰⁾ 그러나 66가지의 각각의 이 중 맹검 위약-대조 연구에서 4,378명의 환자들 이 1,181,654회의 SLIT을 시행받는 동안 어떠한 심각한 전신적인 부작용도 보고된 바 없으며, 이 중 40개의 연구에서만 평균 0.27% 정도의 경미한 부작용을 보고하였다.⁴¹⁾ 이러한 경미한 부작용은 위약군에 비해서는 다소 높은 발생 빈도를 보였으나, 천식 발작과 같은 심각한 부작용의 발생 빈도는 위약군과 차이가 없으며, 소아에서는 소화기관계통의 부작용이 조금 더 흔한 것으로 알려져 있다.¹³⁾

5. SLIT의 치료 기간과 효과 지속 기간

SLIT에서는 투약 중단 후 유지 효과와 관련하여 치료 지속 기간에 대해서는 아직도 다양한 의견이 있다.⁴²⁾ 하지만 HDM에 의한 알레르기비염 환자 137명을 대상으로 진행한 연구에서는 3년 이상 SLIT을 시행받은 환자에서 2년간 시행받은 환자보다 더 뚜렷한 임상적 호전을 나타냈다.⁴³⁾ 다른 연구에서는 78명의 환자를 15년간 관찰한 결과, 3년간 SLIT을 받은 환자에서는 7년 동안 증상의 호전이 지속적으로 관찰되었고, 4년과 5년을 시행받은 환자에서는 8년 동안 증상의 호전이 지속되었다.⁴⁴⁾ 이러한 연구 결과를 정리하면 4년간 SLIT을 유지한 환자들에서 그 이상 시행받은 환자와 동일한 유지 효과를 나타내며, 3년 이내로 시행한 경우보다 더욱 두드러진 치료 효과를 보인다. 따라서 4년 동안 SLIT 치료를 유지할 것을 권하고 있으며, 최소한 1년 이상 치료를 유지해야 임상적 호전을 보일 것으로 생각된다.¹³⁾

6. SCIT과 SLIT의 비교

SCIT과 SLIT의 특징과 차이점은 Table 1에 정리하였다.

Table 1. Comparison between sublingual and subcutaneous immunotherapy

	Sublingual immunotherapy	Subcutaneous immunotherapy
Dosing	Liquid or tablet into sublingual area	Subcutaneous injection into upper arm
Dosing interval	Once daily	Building up: once a week Maintenance: once a month
Reaching time to maintenance therapy	3-4 Weeks	4-5 Months
Side reaction	Mainly local reaction No systemic reaction	Possible systemic & local reaction
Convenience for dosing	Dosing at home	Dosing at hospital
Compliance	Good compliance (?)	Fair compliance (?)

결론

SLIT은 알레르기비염의 치료에 있어 중요한 역할을 한다. HDM이나 목초와 같은 흡입성 항원을 이용한 SLIT에서도 SCIT에서와 유사한 다양한 면역학적 변화가 나타난다. 또한 SLIT은 SCIT에서와 마찬가지로 임상 증상의 호전뿐만 아니라 다감작(poly-sensitization)과 천식으로의 진행을 예방해 주며, SCIT에 비해 생명을 위협하는 심각한 부작용도 훨씬 더 적다.

현재까지 유럽에서 주축이 되어 SLIT의 안정성과 효과에 대한 연구가 발표되었으며, 미국에서는 아직 그 안정성과 효용성이 정확히 정의되지 않은 상태이다. 또한 SLIT의 치료 기간과 적정 용량에 대한 연구도 아직 진행 중이다. 따라서 한국인에게 가장 효과적이고 안정적인 SLIT의 적용법을 확립하기 위해 앞으로도 다양한 연구가 필요할 것이다.

REFERENCES

1. Togias A. Rhinitis and asthma: evidence for respiratory system integration. *J Allergy Clin Immunol* 2003;111:1171-83.
2. Sur DK, Scandale S. Treatment of allergic rhinitis. *Am Fam Physician* 2010;81:1440-6.
3. Noon L. Prophylactic inoculation against hay fever. *Lancet* 1911;177:1572-3.
4. Cohen SG, Evans R 3rd. Allergen immunotherapy in historical perspective. *Clin Allergy Immunol* 2004;18:1-36.
5. Joint Task Force on Practice Parameters; American Academy of Allergy, Asthma and Immunology; American College of Allergy, Asthma and Immunology; Joint Council of Allergy, Asthma and Immunology. Allergen immunotherapy: a practice parameter second update. *J Allergy Clin Immunol* 2007;120(3 Suppl):S25-85.
6. Scadding GK, Durham SR, Mirakian R, Jones NS, Leech SC, Farooque S, et al. BSACI guidelines for the management of allergic and non-allergic rhinitis. *Clin Exp Allergy* 2008;38:19-42.
7. Canonica GW, Bousquet J, Casale T, Lockey RF, Baena-Cagnani CE, Pawankar R, et al. Sub-lingual immunotherapy: world allergy organization position paper 2009. *Allergy* 2009;64 Suppl 91:1-59.

8. Moingeon P, Batard T, Fadel R, Frati F, Sieber J, Van Overtvelt L. Immune mechanisms of allergen-specific sublingual immunotherapy. *Allergy* 2006; 61:151-65.
9. La Rosa M, Ranno C, Andre 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(2 Pt 1):425-32.
10. 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;32:507-14.
11. Tari MG, Mancino M, Monti G. Efficacy of sublingual immunotherapy in patients with rhinitis and asthma due to house dust mite: a double-blind study. *Allergol Immunopathol (Madr)* 1990;18:277-84.
12. Smith H, White P, Annala I, Poole J, Andre C, Frew A. Randomized controlled trial of high-dose sublingual immunotherapy to treat seasonal allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 2004;114:831-7.
13. Radulovic S, Wilson D, Calderon M, Durham S. Systematic reviews of sublingual immunotherapy (SLIT). *Allergy* 2011;66:740-52.
14. Wilson DR, Lima MT, Durham SR. Sublingual immunotherapy for allergic rhinitis: systematic review and meta-analysis. *Allergy* 2005;60:4-12.
15. Scadding G, Durham SR. Mechanisms of sublingual immunotherapy. *Immunol Allergy Clin North Am* 2011;31:191-209.
16. Pajno GB, Morabito L, Barberio G, Parmiani S. Clinical and immunologic effects of long-term sublingual immunotherapy in asthmatic children sensitized to mites: a double-blind, placebo-controlled study. *Allergy* 2000;55:842-9.
17. Kim ST, Han DH, Moon JJ, Lee CH, Min YG, Rhee CS. Clinical and immunologic effects of sublingual immunotherapy on patients with allergic rhinitis to house-dust mites: 1-year follow-up results. *Am J Rhinol Allergy* 2010;24:271-5.
18. Malling HJ, Lund L, Ipsen H, Poulsen L. Safety and immunological changes during sublingual immunotherapy with standardized quality grass allergen tablets. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2006;16:162-8.
19. Bahceciler NN, Arıkan C, Taylor A, Akdis M, Blaser K, Barlan IB, et al. Impact of sublingual immunotherapy on specific antibody levels in asthmatic children allergic to house dust mites. *Int Arch Allergy Immunol* 2005;136:287-94.
20. Ciprandi G, Cirillo I, Fenoglio D, Marseglia G, Tosca MA. Sublingual immunotherapy induces spirometric improvement associated with IL-10 production: preliminary reports. *Int Immunopharmacol* 2006;6:1370-3.
21. Marcucci F, Sensi L, Frati F, Senna GE, Canonica GW, Parmiani S, et al. Sublingual tryptase and ECP in children treated with grass pollen sublingual immunotherapy (SLIT): safety and immunologic implications. *Allergy* 2001;56:1091-5.
22. Passalacqua G, Durham SR; Global Allergy and Asthma European Network. Allergic rhinitis and its impact on asthma update: allergen immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 2007;119:881-91.
23. Akdis M, Verhagen J, Taylor A, Karamloo F, Karagiannidis C, Cramer R, et al. Immune responses in healthy and allergic individuals are characterized by a fine balance between allergen-specific T regulatory 1 and T helper 2 cells. *J Exp Med* 2004;199:1567-75.
24. Akdis CA, Blesken T, Akdis M, Wuthrich B, Blaser K. Role of interleukin 10 in specific immunotherapy. *J Clin Invest* 1998;102:98-106.
25. 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;33:1205-14.
26. Arıkan C, Bahceciler NN, Deniz G, Akdis M, Akkoc T, Akdis CA, et al. *Bacillus Calmette-Guérin*-induced interleukin-12 did not additionally improve clinical and immunologic parameters in asthmatic children treated with sublingual immunotherapy. *Clin Exp Allergy* 2004;34:398-405.
27. Bousquet J, Khaltaev N, Cruz AA, Denburg J, Fokkens WJ, Togias A, et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) 2008 update (in collaboration with the World Health Organization, GA(2)LEN and AllerGen). *Allergy* 2008;63 Suppl 86:8-160.
28. Wuthrich B, Bucher Ch, Jorg W, Bircher A, Eng P, Schneider Y, et al. Double-blind, placebo-controlled study with sublingual immunotherapy in children with seasonal allergic rhinitis to grass pollen. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2003;13:145-8.
29. Olaguibel JM, Alvarez Puebla MJ. Efficacy of sublingual allergen vaccination for respiratory allergy in children. Conclusions from one meta-analysis. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2005;15:9-16.
30. 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;133:599-609.
31. Di Bona D, Plaia A, Scafidi V, Leto-Barone MS, Di Lorenzo G. Efficacy of sublingual immunotherapy with grass allergens for seasonal allergic rhinitis: a systematic review and meta-analysis. *J Allergy Clin Immunol* 2010; 126:558-66.
32. Bufe A, Ziegler-Kirbach E, Stoeckmann E, Heidemann P, Gehlhar K, Holland-Letz T, et al. Efficacy of sublingual swallow immunotherapy in children with severe grass pollen allergic symptoms: a double-blind placebo-controlled study. *Allergy* 2004;59:498-504.
33. Guez S, Vatrinet C, Fadel R, Andre C. House-dust-mite sublingual-swallow immunotherapy (SLIT) in perennial rhinitis: a double-blind, placebo-controlled study. *Allergy* 2000;55:369-75.
34. 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;117:802-9.
35. Novembre E, Galli E, Landi F, Caffarelli C, Pifferi M, De Marco E, et al. Coseasonal sublingual immunotherapy reduces the development of asthma in children with allergic rhinoconjunctivitis. *J Allergy Clin Immunol* 2004;114:851-7.
36. Marogna M, Tomassetti D, Bernasconi A, Colombo F, Massolo A, Businco AD, et al. Preventive effects of sublingual immunotherapy in childhood: an open randomized controlled study. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2008;101:206-11.
37. Winther L, Malling HJ, Mosbech H. Allergen-specific immunotherapy in birch- and grass-pollen-allergic rhinitis. II. Side-effects. *Allergy* 2000;55: 827-35.
38. Moreno C, Cuesta-Herranz J, Fernandez-Tavora L, Alvarez-Cuesta E; Immunotherapy Committee, Sociedad Espanola de Alergologia e Inmunologia Clinica. Immunotherapy safety: a prospective multi-centric monitoring study of biologically standardized therapeutic vaccines for allergic diseases. *Clin Exp Allergy* 2004;34:527-31.
39. Kleime-Tebbe J, Ribel M, Herold DA. Safety of a SQ-standardised grass allergen tablet for sublingual immunotherapy: a randomized, placebo-controlled trial. *Allergy* 2006;61:181-4.
40. Casale TB, Canonica GW, Bousquet J, Cox L, Lockey R, Nelson HS, et al. Recommendations for appropriate sublingual immunotherapy clinical trials. *J Allergy Clin Immunol* 2009;124:665-70.
41. Cox LS, Larenas Linnemann D, Nolte H, Weldon D, Finegold I, Nelson HS. Sublingual immunotherapy: a comprehensive review. *J Allergy Clin Immunol* 2006;117:1021-35.

42. Bousquet J, Lockey R, Malling HJ. Allergen immunotherapy: therapeutic vaccines for allergic diseases. A WHO position paper. *J Allergy Clin Immunol* 1998;102(4 Pt 1):558-62.
43. Tahamiler R, Saritzali G, Canakcioglu S. Long-term efficacy of sublingual immunotherapy in patients with perennial rhinitis. *Laryngoscope* 2007; 117:965-9.
44. 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;126:969-75.