

Skuteczność immunoterapii alergenowej i metody jej oceny. Zależność od rodzaju alergenu i drogi podania

Efficacy of allergen immunotherapy and evaluation methods.
Relation to specific allergen and route of administration

Anna Bręborowicz

Klinika Pneumonologii, Alergologii Dziecięcej i Immunologii Klinicznej, Uniwersytet Medyczny w Poznaniu

STRESZCZENIE

Skuteczność immunoterapii alergenowej ocenia się na podstawie nasilenia objawów klinicznych, zapotrzebowania na leki i wyników badań czynnościowych układu oddechowego. Przydatność badań immunologicznych nie jest jednoznaczna i wymaga weryfikacji. Analizy skuteczności prowadzone są z uwzględnieniem lokalizacji zmian, swoistości uczulenia, wieku pacjentów, składu alergenowego i drogi podania szczepionki. Zbiorcze przeglądy piśmiennictwa potwierdzają niewątpliwą skuteczność immunoterapii alergenowej podskórnej i podjęzykowej u dzieci oraz dorosłych chorych na astmę, alergiczny nieżyt nosa i spojówek uczulonych na roztocze oraz pyłki traw i drzew.

SŁOWA KLUCZOWE

immunoterapia alergenowa, immunoterapia podskórna, immunoterapia podjęzykowa, astma, alergiczny nieżyt nosa, wyniki leczenia.

ABSTRACT

Efficacy of allergen immunotherapy is evaluated by means of clinical symptoms score, medication score, their combination and results of functional tests of respiratory tract. Value of immunological markers is not established and still remains useful for the research purposes. Evaluation of clinical outcomes of allergen immunotherapy focuses on target organ of allergic inflammation, allergy profile, patient's age, composition of allergen extract and its route of administration. Results of systematic reviews addressed to assessment of therapy outcomes of allergen immunotherapy confirm efficacy of allergen immunotherapy given both subcutaneously and sublingually in children and adults with atopic asthma, allergic rhinitis and allergic conjunctivitis sensitized to house dust mites, grass pollen or tree pollen.

KEY WORDS

allergen immunotherapy, subcutaneous immunotherapy, sublingual immunotherapy, asthma, allergic rhinitis, therapy outcome.

ADRES DO KORESPONDENCJI:

prof. dr hab. n. med. Anna Bręborowicz, Klinika Pneumonologii, Alergologii Dziecięcej i Immunologii Klinicznej, ul. Szpitalna 27/33, 60-572 Poznań, e-mail: abreborowicz@wp.pl

WPROWADZENIE

Ocena skuteczności immunoterapii alergenowej (*allergen immunotherapy* – AIT) jest trudna ze względu na heterogenność populacji (pod względem manifestacji narządowej, jej nasilenia, charakterystyki uczuleń, wieku pacjentów) oraz metod interwencji (droga podania szczepionki, jej skład, czas i schemat leczenia). Zbiorcza i krytyczna ocena badań wymaga przestrzegania określonych zasad i wykorzystania metod matematycznych do sformułowania wiarygodnych wniosków, ale nadal nie wszystkie wątpliwości zostały rozstrzygnięte z uwagi na jakość danych. Najbardziej nowoczesnym opracowaniem na temat AIT uwzględniającym zalecenia PRISMA (*Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses*) są wytyczne ekspertów *European Academy of Allergy and Clinical Immunology* (EAACI) opublikowane w postaci monografii w 2017 r. [1, 2]. Zalecenia PRISMA wskazują na te elementy publikacji oryginalnych, które należy uwzględnić w ocenie oraz określają schemat selekcji publikacji [3]. Wcześniej opublikowano liczne systematyczne przeglądy piśmiennictwa i metaanaliz dotyczących AIT w ogóle lub AIT w różnych grupach chorych wyodrębnionych na podstawie wieku, najważniejszej manifestacji narządowej, charakterystyki uczulenia oraz drogi podania szczepionki [4].

Wszystkie te opracowania służą jako podstawa do sformułowania zaleceń postępowania, przy czym w zależności od jakości danych źródłowych (rodzaj opracowania, charakterystyka badań oryginalnych) określa się siłę rekomendacji (*Oxford Centre for Evidence-based medicine. Levels of Evidence and Grades of Recommendation. <http://www.cebm.net/oxford-centre-evidence-based-medicine-levels-evidence-march-2009/>*).

W ocenie skuteczności AIT ważna jest obiektywizacja efektów leczenia. Ponieważ brakuje jednoznacznego pojedynczego markera potwierdzającego skuteczność terapii, dla zapewnienia obiektywnej oceny bierze się pod uwagę kryteria kliniczne, czynnościowe oraz immunologiczne.

METODY OCENY SKUTECZNOŚCI IMMUNOTERAPII ALERGENOWEJ

KRYTERIA KLINICZNE

Kryteria kliniczne są złotym standardem w ocenie skuteczności AIT. Uwzględniają występowanie i nasilenie objawów klinicznych oraz zapotrzebowanie na leki.

Objawy

Ocenię podlegają objawy choroby, która stanowi wskazanie do AIT. U chorych na astmę są to: duszność, świsły, kaszel, ucisk w klatce piersiowej, u chorych na

alergicznego nieżytu nosa – blokada nosa, kichanie, wydzielina, świąd nosa, u chorych z alergicznym zapaleniem spojówek – świąd spojówek, łzawienie, nadržnięcie spojówek [5], a u części chorych na atopowe zapalenie skóry – rozległość zmian, ich nasilenie, świąd i zaburzenie snu (najczęściej skala SCORAD).

Nasilenie objawów ocenia się zwykle półilościowo w skali 4-stopniowej – od 0 do 3, w której 0 oznacza brak objawu, a kategorie od 1 do 3 – odpowiednio niewielkie, średnie i duże nasilenie objawu. Wykorzystuje się także skalę wizualno-analogową (*visual analogue scale* – VAS) w postaci 10-centymetrowej linii, której początek oznacza brak, a koniec (10 cm) – maksymalne nasilenie objawów. Objawy ocenia się codziennie, w ciągu tygodnia lub miesiąca. Najczęściej stosuje się skalę objawów dobowych [*daily symptom score* – dSS (0–3)] (tab. 1) [5].

Dodatkowo można ocenić liczbę dni tzw. dobrych (bez objawów i stosowania leków dodatkowych) i dni tzw. najgorszych (z największym nasileniem objawów). W przebiegu astmy można uwzględnić liczbę i częstość zaostrzeń, wizyty w punktach pomocy doraźnej oraz hospitalizacje.

Przydatne do pogłębienia obiektywnej oceny klinicznej jest równoległe monitorowanie stopnia nasilenia objawów i ekspozycji na uczulający alergen [6]. Technikę tę najczęściej stosuje się w przypadku alergenów pyłku roślin [7].

Dodatkowym elementem oceny klinicznej skuteczności AIT jest ocena jakości życia. Z perspektywy ekonomii stosuje się analizę stosunku korzyści do kosztów leczenia [8].

Zmniejszenie nasilenia objawów klinicznych jest wczesnym wskaźnikiem skuteczności AIT.

Zapotrzebowanie na leki

Obejmuje leki stosowane przewlekłe do opanowania objawów alergicznego nieżytu nosa, spojówek i astmy oraz leki interwencyjne (głównie dotyczy astmy i oceny zapotrzebowania na β_2 -mimetyki). W przypadku oceny efektu steroidooszczędzającego AIT, aby obiektywnie określić zmniejszenie zapotrzebowania na glikokortykosteroidy wziewne, należy uwzględnić różnice w ich sile działania.

Punkcja zapotrzebowania dobowego na leki [*daily medication score* – dMS (0–3)] jest jednym z parametrów klinicznych przydatnych w monitorowaniu skuteczności immunoterapii (tab. 1) [5]. Zmniejszenie zapotrzebowania na leki jest możliwe po uzyskaniu poprawy klinicznej i jest to kolejno pojawiający się po redukcji liczby objawów wyznacznik skuteczności AIT [5].

Ocena łączna

Uwzględniając modyfikacje leczenia i ich wpływ na objawy, zaleca się stosowanie łącznej oceny objawów i le-

TABELA 1. Skale dobowe klinicznej oceny nasilenia objawów alergicznego nieżytu nosa i spojówek oraz zapotrzebowania na leki – modyfikacja własna na podstawie [5]

Skala objawów*		
objawy nosowe	świąd nosa	0–3
	kichanie	0–3
	wydzielina z nosa	0–3
	blokada nosa	0–3
objawy spojówkowe	świąd/przekrwienie	0–3
	łzawienie	0–3
całkowita dobowo ocena objawów		0–3 (18 podzielone przez 6 objawów)
Skala zużycia leków		
	leki przeciwhistaminowe niesedatywne doustne lub miejscowe (donosowe lub dospojówkowe)	1
	steroidy donosowe	2
	steroidy ogólne	3
całkowita dobowo ocena zużycia leków		0–3
łącznie ocena objawów i zużycia leków		0–6

*wynik 0–3: 0 – brak objawów, 1 – objawy łagodne (objawy lub dolegliwości niewielkie, minimalne odczuwanie, dobra tolerancja), 2 – objawy umiarkowane (objawy lub dolegliwości zdecydowanie odczuwane, dokuczliwe, ale możliwe do zaakceptowania), 3 – objawy ciężkie (objawy lub dolegliwości trudne do zaakceptowania, zaburzają dzienną aktywność i sen).

czenia [combined symptom and medication score – CSMS = dSS (0–3)] (tab. 1) [5].

KRYTERIA CZYNNOŚCIOWE

Ich wybór zależy od lokalizacji zapalenia alergicznego. W przypadku alergicznego nieżytu nosa wykonuje się rymetrię (ocena objętości jamy nosowej i drożności nosa) oraz rymanometrię (ocena oporu jamy nosowej). U chorych na astmę najczęściej ocenianymi parametrami są natężona objętość wydechu pierwszosekundowa (*forced expiratory volume in 1 s* – FEV₁), FEV_{25–75%} i szczytowy przepływ wydechowy (*peak expiratory flow* – PEF). Dodatkowym kryterium służącym obiektywnemu monitorowaniu skuteczności AIT są testy prowokacji nieswoistej w astmie oraz testy prowokacji swoistej w astmie i alergicznym nieżycie nosa. Przydatność monitorowania stężenia tlenu azotu (FE_{NO}) w wydychanym powietrzu wymaga dalszych badań.

KRYTERIA IMMUNOLOGICZNE

Żadne z dotąd ocenianych badań nie weszło do rutynowej praktyki, gdyż nie stanowi markera skuteczności AIT i nie koreluje z oceną kliniczną. Najczęściej oznacza się całkowite stężenie oraz stężenie swoistych dla alergenów IgE i IgG4 w surowicy (odpowiedź na ekspozycję) oraz wykonuje się testy skórne. Rzadziej ocenia się zdol-

ność surowicy do hamowania aktywności IgE, aktywację bazofilów, stężenie cytokin, chemokin i mediatorów w surowicy, subpopulacje limfocytów w krwi, ekspresję markerów zapalnych i obecność mediatorów w biopłatach błony śluzowej. Można także wykonywać testy prowokacji swoistej donosowej [9].

DROGI PODANIA

Skuteczność AIT w różnych wskazaniach klinicznych należy także rozpatrywać z uwzględnieniem drogi podania ekstraktu alergenowego. Uwzględniono drogę podskórną i podjęzykową. Pomimo zaawansowania badań nadal brakuje wystarczających dowodów na skuteczność metody naskórkowej i dowęzłowej podania alergenu.

ALERGICZNY NIEŻYT NOSA I SPOJÓWEK

Immunoterapia alergenowa iniekcyjna

Wszystkie dotychczas opublikowane przeglądy piśmiennictwa potwierdzają skuteczność immunoterapii podskórnej preparatami zawierającymi alergeny pyłku roślin i roztoczy kurzu domowego u dzieci i dorosłych [10–13]. Te dane znajdują odzwierciedlenie w wytycznych dotyczących postępowania u chorych z rozpoznaniem sezonowego i całorocznego alergicznego nieżytu nosa [14, 15].

Immunoterapia alergenowa podjęzykowa

Skuteczność immunoterapii podjęzykowej potwierdzono najpierw u chorych z sezonowym alergicznym nieżytem nosa [12]. U chorych z całorocznym nieżytem nosa uczulonych na roztocze kurzu domowego, zwłaszcza u dzieci, efekty leczenia były mniej przekonujące. Ostatnie badania z zastosowaniem szczepionki z alergenami roztoczy w postaci tabletki dostarczyły dowodów na skuteczność tej formy leczenia [16, 17].

Szczegółowa analiza przeprowadzona przez ekspertów EAACI jest zgodna z wcześniejszymi opracowaniami. Potwierdzono umiarkowaną skuteczność kliniczną AIT w obserwacji krótkoterminowej w całej badanej populacji, u dzieci i dorosłych, niezależnie od schematu odczulania (przedsezonowo lub całorocznie). Przy uwzględnieniu wieku i drogi podania szczepionki u dzieci i dorosłych stwierdzono skuteczność odczulania drogą podjęzykową. Nie odnotowano różnic między schematem odczulania całorocznym i przedsezonowym u chorych uczulonych na pyłek. Istotne efekty uzyskano niezależnie od charakterystyki uczuleń, z wyjątkiem uczulenia na pleśń. Istotne efekty kliniczne były zauważalne także w obserwacji długoterminowej.

Na podstawie monitorowania skali intensywności leczenia efekt oceniono jako mały do średniego w całej badanej populacji, u dzieci i dorosłych, niezależnie od drogi podania oraz składu alergenowego szczepionki, z wyjątkiem odczulania na pleśń.

Opierając się na łącznej ocenie objawów i leczenia, potwierdzono skuteczność odczulania w ogóle, skuteczność odczulania dzieci i dorosłych, skuteczność podawania szczepionki z alergenami traw lub drzew.

Analiza wyników testów prowokacji nie pozwoliła na ostateczne wnioskowanie.

ASTMA

Immunoterapia alergenowa stanowi metodę uzupełniającą w leczeniu astmy obok leczenia farmakologicznego i jej podjęcie wymaga szczegółowej analizy bilansu potencjalnych korzyści i ryzyka [18].

Immunoterapia alergenowa iniekcyjna

Skuteczność iniekcyjnej immunoterapii oceniono na podstawie systematycznego przeglądu 88 badań z grupą kontrolną (placebo, glikokortykosteroidy wziewne, brak leczenia) [19]. Chorzy otrzymywali szczepionki z alergenami roztoczy, pyłku roślin, sierści zwierząt, pleśni (*Cladosporium*), lateksu i mieszaniną alergenów. W bilansie całościowym stwierdzono zmniejszenie nasilenia objawów ocenianych w skali punktowej oraz

częstszą poprawę kliniczną u chorych poddanych immunoterapii. Poprawa kliniczna była bardziej widoczna w przypadku alergii na pyłek roślin i sierść zwierząt niż w przypadku alergii na roztocze kurzu domowego (redukcja objawów na pograniczu istotności). Poprawa kliniczna dotyczyła zarówno dorosłych, jak i dzieci. Pod wpływem immunoterapii zmniejszyło się istotnie zapotrzebowanie na leki. Nie stwierdzono poprawy czynności płuc, poza zmniejszeniem nadreaktywności oskrzeli. Ten ostatni efekt był największy w przypadku odczulania alergenami roztoczy, natomiast mniejszy, ale porównywalny, w przypadku odczulania alergenami pyłku roślin i sierści zwierząt.

Opublikowane później badanie potwierdziło skuteczność AIT także z zastosowaniem alergenów *Alternaria alternata* u dzieci chorych na astmę [20].

Na skuteczność AIT iniekcyjnej u chorych na astmę wskazują również kolejne przeglądy piśmiennictwa opublikowane w 2014 i 2017 r. [21, 22].

Immunoterapia alergenowa podjęzykowa

Podjęzykowa droga podania szczepionki została oceniona jako skuteczna u chorych na astmę [23, 24] i astmę współistniejącą z alergicznym nieżytem nosa i spojówek [25]. Według rekomendacji GINA 2017 u dorosłych chorych na astmę, z objawami alergicznego nieżyty nosa, uczulonych na roztocze kurzu domowego, u których astma nie jest kontrolowana pomimo stosowania glikokortykosteroidów wziewnych (przy zachowaniu $FEV_1 > 70\%$ wartości należytnej), należy rozważyć dodanie podjęzykowej AIT z alergenami roztoczy kurzu domowego w postaci liofilizatu.

Odrębne analizy dotyczące AIT u dzieci potwierdzają jej skuteczność zarówno w postaci iniekcji, jak i podjęzykowej w astmie i/lub alergicznym nieżycie nosa i spojówek [22, 26, 27].

Analiza badań przeprowadzona przez ekspertów EAACI potwierdziła większość przedstawionych powyżej informacji zawartych we wcześniej publikowanych systematycznych przeglądach piśmiennictwa lub metaanalizach.

Przy uwzględnieniu efektu pierwszorzędowego skuteczności AIT u chorych na astmę potwierdzono poprawę kliniczną ocenianą w skali punktowej, którą odnotowano w obserwacji krótkoterminowej. Terapia podskórna jest bardziej skuteczna niż podjęzykowa; skuteczność tej ostatniej jest sugerowana, ale nie jest potwierdzona. Immunoterapia alergenowa jest skuteczna w astmie lekkiej lub umiarkowanej. W astmie umiarkowanej lub ciężkiej korzyść z leczenia jest możliwa, ale nie została potwierdzona. Skuteczne jest podawanie szczepionek z alergenami roztoczy, pyłków traw i sierści psa lub kota. Stwierdza się korzyść

z odczulania na pyłki drzew, natomiast podawanie szczepionki z alergenami pleśni oceniono jako nieskuteczne.

W ocenie globalnej AIT istotnie zmniejszała zapotrzebowanie na leki, ale w analizie podgrup efekt ten potwierdzono u dzieci, chorych z astmą lekką lub umiarkowaną, pacjentów otrzymujących szczepionki podskórnie i odczulanych na alergeny roztoczy oraz pyłków traw.

Łączna ocena kliniczna i ocena farmakoterapii była możliwa tylko w pojedynczych badaniach.

Analiza efektów drugorzędowych nie potwierdziła wpływu AIT na stopień kontroli astmy, zaostrzenia u chorych odczulanych podskórnie, parametry czynności płuc z wyjątkiem FEF_{25-75%}, nieswoistą nadreaktywność oskrzeli, swoistą nadreaktywność u chorych odczulanych podjęzykowo (tylko jedno badanie).

ATOPOWE ZAPALENIE SKÓRY

Skuteczność immunoterapii oceniono na podstawie systematycznego przeglądu 12 badań z randomizacją w porównaniu z grupą kontrolną (placebo, miejscowo emolienty, glikokortykosteroidy lub inhibitory kalcyneuryny) [28, 29]. Chorzy otrzymywali szczepionki z alergenami roztoczy, pyłku roślin, a w jednym badaniu z nieokreślonymi alergenami wziewnymi. Szczepionki podawano podskórnie (6), podjęzykowo (4), doustnie (1) i śródskórnie (1). Poza jednym badaniem czas leczenia wynosił ponad rok. Wyniki całościowej oceny ciężkości oraz punktowej oceny nasilenia objawów przez pacjentów lub opiekunów były na tyle zróżnicowane, że nie pozwalały na ostateczne wnioskowanie, natomiast istotna poprawa kliniczna nastąpiła według oceny badaczy. Nadal brakuje silnych dowodów, które dają podstawy do rekomendacji AIT u chorych na atopowe zapalenie skóry.

MODYFIKACJA DŁUGOFALOWEGO PRZEBIEGU CHORÓB ALERGICZNYCH

Immunoterapia alergenowa iniekcyjna i podjęzykowa zmniejsza ryzyko rozwoju astmy u chorych z alergicznym nieżytem nosa oraz ryzyko nowych uczuleń u pacjentów z uczuleniem monowalentnym. Badania na ten temat są nieliczne i były przeprowadzone bez randomizacji.

Efekt stosowania AIT wyrażony poprawą kliniczną utrzymuje się po zaprzestaniu leczenia, ale niewiele jest badań długofalowych.

SKUTECZNOŚĆ IMMUNOTERAPII ALERGENOWEJ W ZALEŻNOŚCI OD ALERGENU

Skuteczność immunoterapii zależy nie tylko od drogi podania, lecz także od rodzaju zastosowanego alergenu [5].

PYŁKI TRAW

Skuteczność szczepionek stosowanych podskórnie i podjęzykowo u dorosłych i dzieci została w pełni potwierdzona.

PYŁKI DRZEW

Badania potwierdzające skuteczność AIT u chorych uczulonych na pyłek drzew przeprowadzono przede wszystkim ze szczepionkami zawierającymi alergeny brzozy, a w przypadku immunoterapii iniekcyjnej głównie u dorosłych [30].

ROZTOCZE KURZU DOMOWEGO

Skuteczność szczepionek stosowanych podskórnie i podjęzykowo u dorosłych i dzieci została udokumentowana, choć wyniki pierwszych badań dotyczących terapii podjęzykowej były zróżnicowane [31].

PLEŚNIE

Pojedyncze badania potwierdzają skuteczność AIT iniekcyjnej u chorych na astmę uczulonych na *Alternaria alternata* lub *Cladosporium*.

SIERŚĆ ZWIERZĄT

Pojedyncze badania dokumentują skuteczność AIT iniekcyjnej u chorych uczulonych na sierść kota.

KONFLIKT INTERESÓW

Autorka nie zgłasza konfliktu interesów.

PIŚMIENICTWO

- Allergen Immunotherapy Guidelines. Part 1 Systematic reviews. Muraro A, Roberts G (eds). European Academy Allergy and Clinical Immunology 2017.
- Allergen Immunotherapy Guidelines. Part 2. Recommendations. Muraro A, Roberts G (eds). European Academy Allergy and Clinical Immunology 2017.
- Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, et al. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA Statement. PLoS Med 2009; 6: e1000097.
- Jutel M, Agache I, Bonini S, et al. International consensus on allergy immunotherapy. J Allergy Clin Immunol 2015; 136: 556-68.
- Pfaar O, Bachert C, Bufe A, et al. Guideline on allergen – specific immunotherapy in IgE-mediated allergic diseases. Allergo J Int 2014; 23: 282-319.
- Karatzas K, Katsifarakis N, Riga M, et al. New European Academy of Allergy and Clinical Immunology definition on pollen season mirrors symptom load for grass and birch pollen-induced allergic rhinitis. Allergy 2018; 73: 1851-9.

7. Bousquet J, Schunemann HJ, Fonseca J, et al. MACVIA-ARIA Sentinel NetworK for allergic rhinitis (MASK-rhinitis): the new generation guideline implementation. *Allergy* 2015; 70: 1372-92.
8. Asaria M, Dhimi S, van Ree R, et al. Health economic analysis of allergen immunotherapy for the management of allergic rhinitis, asthma, food allergy and venom allergy: a systematic overview. *Allergy* 2018; 73: 269-83.
9. Shamji MH, Kappen JH, Akdis M, et al. Biomarkers for monitoring clinical efficacy of allergen immunotherapy for allergic rhinoconjunctivitis and allergic asthma: an EAACI Position Paper. *Allergy* 2017; 72: 1156-73.
10. Calderon MA, Alves B, Jacobson M, et al. Allergy injection immunotherapy for seasonal allergic rhinitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; 1: CD 001936.
11. Radulovic S, Wilson D, Calderon M, et al. Systemic reviews of sublingual immunotherapy (SLIT). *Allergy* 2006; 61: 1162-72.
12. Durham SR, Penagos M. Sublingual or subcutaneous immunotherapy for allergic rhinitis? *J Allergy Clin Immunol* 2016; 137: 339-49.
13. Erekosima N, Suarez-Cuervo C, Ramanathan M, et al. Effectiveness of subcutaneous immunotherapy for allergic rhinoconjunctivitis and asthma: a systematic review. *Laryngoscope* 2014; 124: 616-27.
14. Song Y, Long J, Wang T, et al. Long-term efficacy of standardised specific subcutaneous immunotherapy in children with persistent allergic rhinitis due to multiple allergens including house dust mites. *J Laryngol Otol* 2018; 132: 230-5.
15. Roberts G, Pfaar O, Akdis CA, et al. EAACI Guidelines on Allergen Immunotherapy: allergic rhinoconjunctivitis. *Allergy* 2018; 73: 765-98.
16. Bergmann KC, Demoly P, Worm M, et al. Efficacy and safety of sublingual tablets of house dust mite allergen extracts in adults with allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 2014; 133: 1608-14.
17. Demoly P, Emminger W, Rehm D, et al. Effective treatment of house dust mite-induced allergic rhinitis with 2 doses of the SQ SLIT-tablet: result from a randomized double-blind, placebo-controlled phase III trial. *J Allergy Clin Immunol* 2016; 137: 444-51.
18. GINA – Global Strategy for asthma management and prevention. Global Initiative for Asthma (GINA), Revisited 2017.
19. Abramson MJ, Puy RM, Weiner JM. Injection allergen immunotherapy for asthma (Review). *Cochrane Database Syst Rev* 2010; 8: CD 001186.
20. Kuna P, Kaczmarek J, Kupczyk M, et al. Efficacy and safety of immunotherapy for allergies to *Alternaria alternata*. *J Allergy Clin Immunol* 2011; 127: 502-8.
21. Erekosima N, Suarez-Cuervo C, Ramanathan M, et al. Effectiveness of subcutaneous immunotherapy for allergic rhinoconjunctivitis and asthma: a systematic review. *Laryngoscope* 2014; 124: 616-27.
22. Rice JL, Diette GB, Suarez-Cuervo C, et al. Allergen-specific immunotherapy in the treatment of pediatric asthma: a systematic review. *Pediatrics* 2018; 141(5). pii: e20173833. doi: 10.1542/peds.2017-3833.
23. Calamita Z, Saconato H, Pela AB, et al. Efficacy of sublingual immunotherapy in asthma: systematic review of randomized-clinical trials using the Cochrane collaboration method. *Allergy* 2006; 61: 1162-72.
24. Lin SY, Azar A, Suarez-Cuervo C, et al. Role of sublingual immunotherapy in the treatment of asthma: an updated systematic review. *Int Forum Allergy Rhinol* 2018; 8: 982-92.
25. Lin SY, Erekosima N, Kim JM, et al. Sublingual immunotherapy for the treatment of allergic rhinoconjunctivitis and asthma: a systematic review. *JAMA* 2013; 309: 1278-88.
26. Penagos M, Passalacqua G, Compalati E, 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.
27. Kim JM, Lin SY, Suarez-Cuervo C, et al. Allergen-specific immunotherapy for pediatric asthma and rhinoconjunctivitis: a systematic review. *Pediatrics* 2013; 131: 1155-67.
28. Tam H, Calderon MA, Manikam L, et al. Specific allergen immunotherapy for the treatment of atopic eczema (review). *Cochrane Database Syst Rev* 2016; 2: CD 008774.
29. Tam HH, Calderon MA, Manikam L, et al. Specific allergen immunotherapy for the treatment of atopic eczema: a Cochrane systematic review. *Allergy* 2016; 71: 1346-56.
30. Mäkelä MJ, Gyllfors P, Valovirta E, et al. Immunotherapy with the SQ tree SLIT-tablet in adults and adolescents with allergic rhinoconjunctivitis. *Clin Ther* 2018; 40: 574-86.e4.
31. Matsuoka T, Bernstein DI, Masuyama K, et al. Pooled efficacy and safety data for house dust mite sublingual immunotherapy tablets in adolescents. *Pediatr Allergy Immunol* 2017; 28: 661-7.