

Effekt av sublingual hyposensibilisering

MED-3950 5.årsoppgave – Profesjonsstudiet i medisin ved Universitetet i Tromsø.

Av Sigrid Forsland, mk-08

Veileder:

Roald Bolle, UNN

01.06.13 Tromsø

Innholdsfortegnelse

Terminologi	s. 3
Resymé	s. 5
Introduksjon	s. 6
Hypersensitivitetsreaksjoner	s. 6
Type I hypersensitivitetsreaksjoner	s. 7
Mastceller	s. 8
Eosinofile granulocytter	s. 8
Basofile granulocytter	s. 9
Infeksjonsruter	s. 9
Genetikk	s. 9
Forskjellige reaksjonsmåter	s. 9
Metode	s. 11
Spesifikk immunterapi	s. 13
Subkutan immunterapi	s. 14
Hvem egner seg for SCIT	s. 14
Sublingual immunterapi	s. 15
Hvem egner seg for SLIT	s. 15
Resultater	s. 16
Diskusjon	s. 18
Konklusjon	s. 21
Tabeller	
Tabell 1	s. 22
Tabell 2	s. 30
Tabell 3	s. 32
Vedlegg 1	s. 33
Referanser	s. 34

Terminologi

Herunder finnes en liste med ordforklaringer.

- **Adhesjonsmolekyler:** molekyler på celleoverflaten som bidrar til å binde celler sammen eller celler til basallamina.
- **Anafylaksi:** (ana) opp, (fylaxia) beskyttelse. Kraftig generell allergisk reaksjon.
- **Anergi:** noe som ikke lenger kan anvendes til arbeid.
- **CD4:** molekyl på T-celler som binder til MHC II molekyler for å starte T-hjelpecellersrespons.
- **Compliance:** etterlevelse; i hvilken grad legens råd følges.
- **Cytokiner:** signalmolekyler som skilles ut fra en celle og påvirker andre cellers funksjoner.
- **Effektor T-celle:** T-celler som er aktivert vha. en antigenpresenterende celle. Kan respondere på antigen.
- **Endotel:** tynt lag flate celler som bekler blod- og lymfeårenes innside.
- **Fagocytose:** prosessen hvor immunologiske celler tar opp og bryter ned mikroorganismer.
- **Fenotype:** summen av et individs egenskaper når man ser på arv og miljø.
- **Granula:** små korn i cellenes cytoplasma fylt med inflammatoriske mediatorer.
- **Interleukin (IL):** undergruppe av cytokiner, virker som vekst- og differensieringsfaktor.
- **Immunglobuliner:** en gruppe beslektede glykoproteiner som finnes i kroppsvæske og cellemembran hos lymfocytter. Fungerer som antistoffer. Deles inn i IgA, IgD, IgE, IgG og IgM.
- **Immunterapi:** fellesbetegnelse på behandlingsmetoder som hemmer eller forsterker immunforsvaret.
- **Intralymfatisk:** (intra) inne i (lymfatisk) noe som har med lymfe/lymfeknuter å gjøre.
- **Isotypeskifte:** liten endring i IgM og IgDs DNA som fører til produksjon av en annen type immunglobulin.
- **Komplement:** gruppe proteiner som finnes i blodplasma og markerer patogener for ødeleggelse.
- **Langerhans' celler:** umoden dendritisk celle som modnes til antigenpresenterende celle.
- **Leukocytter:** hvite blodceller. Fellesbetegnelse på de normalt forekommende kjerneholdige cellene i blodet. Deles inn i nøytrofile granulocytter, basofile granulocytter, eosinofile granulocytter, monocytter og lymfocytter.
- **Loci:** flertall locus. Posisjon til et gen/en DNA-sekvens på et kromosom.

- **Mastcelle:** bevegelig bindevevscelle som stammer fra samme forløper som leukocytter.
- **Permeabilitet:** gjennomtrengelighet.
- **Polymorfisme:** naturlig genetisk seleksjon. To eller flere utgaver av et gen som forekommer med en viss hyppighet i en populasjon.
- **Subkutan:** (sub) under (cutaneus) huden
- **Sublingual:** (sub) under (lingualis) tungen
- **T-celler:** deles i cytotoksiske (intracellulær beskyttelse/virusbeskyttelse) som presenterer CD8-molekyler på overflaten, og hjelpeceller (ektracellulær beskyttelse) som presenterer CD4-molekyler på overflaten. Disse cellene øker fagocytose hos NK-celler og makrofager, samt aktiverer B-celler.
- **TGF- β :** transforming growth factor β . Vekstfaktor som blant annet virker inn på isotypeskifte av immunglobuliner.
- **TNF- α :** Tumor nekrosefaktor α . Et cytokin som aktiverer endotelceller.

Resymé

Spesifikk immunterapi har de siste 20 årene blitt mer og mer aktuelt som behandling av allergier («allergivaksinasjon»). Det er blitt publisert en rekke studier angående effekt og dose-respons av vaksinasjonen. I Norge har den subkutane vaksinasjonsformen, sprøytevaksine, vært brukt i en god del år. De siste 6 årene har det også vært mulig å få immunterapien i tablettform, noe som kalles sublingual immunterapi (SLIT) ettersom tablettene skal holdes under tunga i minst ett minutt før den svelges.

Jeg har sett på hvilke effekter man har av sublingual hyposensibilisering, og om disse effektene er større enn de eventuelle negative aspektene av behandlingen. Jeg har gjennom allergolog Aud Berstad ved Haukland sykehus fått tilgang til studier og metaanalyser som er kommet ut på området, og via henne og Roald Bolle ved UNN har jeg kommet i kontakt med en liten pasientgruppe som har latt seg intervju angående behandlingen og deres formening om effekt og bivirkninger.

Det er funnet tydelig effekt av sublingual immunterapi gjennom flere studier, med reduksjon i både symptomer og medikamentbruk. I tillegg er det funnet at behandlingen kan redusere risiko for utvikling av astma og nye sensibiliseringer. Studier viser at behandlingen er et sikrere alternativ enn den subkutane immunterapien (SCIT), med langt færre alvorlige reaksjoner.

De negative reaksjonene som er sett av SLIT dreier seg som regel om lokal irritasjon i munn og svelg, og dette er hyppigst i startfasen av behandlingen. Det er også sett noen gastrointestinale reaksjoner. Ettersom behandlingen strekker seg over tre år, hvor pasienten selv må passe på at han/hun tar én tablett daglig, er compliance en viktig faktor for å oppnå ønsket effekt.

Introduksjon

Selv om allergenspesifikk immunterapi har vært brukt i mange år, er det ikke så mange som har god kunnskap om tilbudet, verken når det gjelder hvilke pasienter som egner seg for slik behandling, hvordan det foregår eller hva pasientene kan forvente seg av resultat. Sublingual immunoterapi er et relativt nytt behandlingstilbud i Norge og derfor enda mindre kjent enn den subkutane behandlingen. For at pasientene skal få riktig tilbud om behandling, og bli kjent med at det faktisk er mulig å få redusert sine allergiplager betydelig, og varig, er det viktig at flere blir kjent med denne behandlingsformen. Jeg har derfor valgt å skrive en oppgave om dette. Dersom kunnskapen kommer ut til flere leger, vil det kanskje føre til at de blir flinkere til å formidle tilbudet til de pasientene som egner seg for behandling. Slik kan flere dra nytte av behandlingsalternativene som finnes.

Allergi er et tema som får mye oppmerksomhet i media; hvert år når våren kommer finnes flere oppslag om allergiplager, og tips og råd for å få en best mulig sesong. I tillegg er vi godt informert med pollenvarselet som er på baksiden av enkelte aviser. Allikevel er allergivaksinasjon et ganske ukjent tema for de aller fleste. Det er svært mange som har en plagsom, til og med hemmende allergi, og jeg ønsker å jobbe for at disse skal vite at det finnes en behandling som kan gjøre at de ikke lenger er avhengig av høy medikamentbruk for å kunne fungere i hverdagen.

Jeg har valgt å dele opp den teoretiske delen i oppgaven. Dette er for at leseren fra starten av kan få med seg hva allergi dreier seg om, og deretter fortelle om selve behandlingen litt senere, i sammenheng med resultater og diskusjon. Til å begynne med skal jeg derfor gå inn på fakta rundt allergi, eller immunologisk hypersensitivitet, for å gjøre mekanismene bak immunterapien lettere å forstå.

Hypersensitivitetsreaksjoner

Enkelte mennesker har et immunforsvar som overreagerer når det blir utsatt for fremmede, men ufarlige molekyler som finnes i miljøet. Immunforsvaret lager seg hukommelsesceller som vil huske disse molekylerne, antigenene, og danne antistoffer mot dem ved senere eksponering. Disse antigenene blir kalt allergener, og reaksjonene defineres som allergiske reaksjoner, eller hypersensitivitetsreaksjoner. Det ble i 2011 estimert at opp til 30% av europeere lider av allergisk rhinitt eller konjunktivitt, 20% lider av astma og 15% av allergiske hudlidelser. I alderen 20-45 år har så mange som 45% problemer med allergisk rhinitt (1).

Hypersensitivitetsreaksjoner deles normalt inn i fire grupper, etter hvilken mekanisme som skaper reaksjonen (2).

Type I reaksjoner kommer av antigenbinding til antigenspesifikt IgE hovedsaklig på mastceller, og forårsakes vanligvis av inhalerte antigener/allergener, som for eksempel pollen.

Type II reaksjoner kommer når små molekyler bindes kovalent til celleoverflaten av kroppens celler slik at cellestrukturen forandres og denne cellen framstår som fremmed for immunsystemet. Dette skaper en respons med IgG, som aktiverer komplement og bryter ned cellene ved fagocytose. Dette kan for eksempel skje ved blodtransfusjoner med feil blodtype. Det kan også forekomme dersom medikamenter binder til proteiner på kroppens celler og dermed endrer cellas struktur.

Type III reaksjoner kommer når antigener er i overskudd i forhold til antistoff. Det kreves minst to IgG molekyler i et antigen-antistoff-kompleks for å aktivere komplement, og i starten av en immunreaksjon vil det kunne dannes så små immunkomplekser at komplement derfor ikke aktiveres. Disse kompleksene vil sirkulere rundt i kroppen, og etterhvert kan de hope seg opp i små kapillærer. Når det så blir mange små komplekser i kapillærene, vil de aktivere komplement og starte en inflammatorisk prosess som kan skade det omkringliggende vevet. Dette kan for eksempel skje dersom ikke-humane antistoffer tilføres kroppen terapeutisk.

Type IV reaksjoner er forskjellige fra de tre andre reaksjonstypene, ved at de ikke forårsakes av antistoff, men av produkter fra antigenspesifikke T-celler. Disse reaksjonene kalles forsinkede hypersensitivitetsreaksjoner, på grunn av at det tar en-tre dager før reaksjonen kommer. For at en slik reaksjon skal skje kreves over 100 ganger mer antigen enn ved de andre hypersensitivitetsreaksjonene. Ved tilstrekkelig mengde antigen vil antigenpresenterende celler aktivere T_H1 eller T_H2 celler slik at disse kan frigjøre cytokiner. Cytokinene vil virke på endotel slik at flere T-celler, fagocytter, væske og proteiner tilkommer antigenstedet. Vanligste type IV reaksjon er kontaktreaksjon med nikkel. Et annet eksempel er den immunologiske reaksjonen på gluten hos pasienter med cøliaki.

Type I hypersensitivitetsreaksjoner

Jeg vil her gå noe mer inn på type I reaksjonen, da dette er den aktuelle for min oppgave (2).

Det hele starter med at kroppen presenteres for små mengder allergener. Når dette skjer vil det produseres IL-4 fra basofile granulocytter. Dette vil føre til at naive CD4 T-celler produserer en T_H2 respons, som produserer mer IL-4 og andre cytokiner som fører til et isotypeskifte av immunoglobulin til IgE. Når kroppen for første gang har produsert IgE-antistoff mot dette allergenet, sier man at personen er blitt sensibilisert.

IgE er hovedsaklig lokalisert i bindevevet, hvor det er bundet til mastceller ved en overflatereseptor kalt FcεRI. IgE binder til FcεRI også i fravær av allergen og bindingen er så sterkt at den kan kalles irreversibel. Også basofile granulocytter og aktiverte eosinofile granulocytter uttrykker denne Fc-reseptoren, og kan til en hver tid være bundet til IgE. Hver celle kan binde til flere forskjellige IgE antistoffer og kan derfor reagere på flere forskjellige allergener. Dette fører til at cellene stadig er klare til å frigjøre histamin og andre inflammatoriske mediatorer dersom det tilkommer et allergen som kan kryssbinde med IgE på celleoverflaten.

Mastceller

Mastcellene finnes i slimhinner og epitelvev som dekker kroppens overflate og inneholder granula som består av degenerative enzymer og inflammatoriske mediatorer. Så snart et allergen binder til IgE, vil mastcellene frigjøre innholdet i granulene i løpet av sekunder. Blant mediatoene er histamin, som binder til histaminreseptor H1 nær glatt muskulatur og i endotel. Dette fører til økt permeabilitet fra blodårene og konstriksjon av glatt muskulatur. I slimhinnene fører binding til økt sekresjon av slim. En annen mediator som frigjøres er TNF-α. Denne aktiverer endotelceller slik at de uttrykker flere adhesjonsmolekyler, og gjør at leukocytter kommer til det inflamerte vevet. Mastcellene syntetiserer også andre mediatorer som respons på aktivering, her i blant leukotriener som virker på lignende måte som histamin, men er mye mer potent på molekylnivå. Histamin kan derfor virke raskt mens leukotrienene dannes, og senere vil leukotriener være ansvarlig for inflammasjonen, muskelkontraksjonen og sekresjonen av slim.

Eosinofile granulocytter

Eosinofile granulocytter befinner seg hovedsaklig i bindevevet under epitelet i tarmene, luft- og urinveiene. Ved aktivering vil de frigjøre toksiske molekyler og inflammatoriske mediatorer som skal drepe fremmede mikroorganismer og parasitter. Deretter følger en mer langsom induert sekresjon av prostaglandiner, leukotriener og cytokiner som skal forsterke den inflammatoriske responsen ved aktivering av epitelceller og leukocytter.

De eosinofile cellene er svært toksiske og kan være skadelige også for verten. Derfor holdes celledallet lavt når det ikke er noen pågående infeksjon. I hvilefase uttrykkes heller ikke FcεRI-reseptoren på de eosinofile granulocyttene, og de binder dermed ikke til IgE eller antigen. For at denne Fc-reseptoren skal uttrykkes må de eosinofile cellene aktiveres av chemokiner og cytokiner. Ved allergi vil mastcellene skille ut cytokiner og kan dermed aktivere de eosinofile granulocyttene. Opphopning av

eosinofile celler på et lokalt sted er karakteristisk ved kronisk allergisk inflammasjon, som for eksempel ved kronisk astma.

Basofile granulocytter

Basofile granulocytter inneholder granula med lignende mediatorer som mastcellene. Ved degranulering av mastceller vil basofile granulocytter komme til infeksjons-/allergenstedet og aktiveres. På infeksjonsstedet vil de fungere på omtrent samme måte som de eosinofile granulocytterne, og de vil også aktivere T_H2 celler til å frigjøre IL4 og IL13 som fører til at B-celler produserer IgE, som igjen kan feste seg til mastceller, eosinofile granulocytter og basofile granulocytter for å bekjempe infeksjonen.

«Infeksjonsruten»

De fleste allergenene er små og løselige proteiner som presenteres som tørkede partikler fra planter og dyr. Når partiklene er tørket, er de så lette at de blir luftbåren og kan inhaleres. De fanges så opp av slimet i luftveiene og lungene, hvor de blir rehydrerte og kan frigjøre allergenene. Allergenet blir så fraktet til en antigen-presenterende celle i slimhinnen og presenteres for CD4 T-celler som stimuleres til T_H2 respons. Det vil så produseres IgE, som bindes til mastceller.

Allergener kan også komme via fordøyelseskanalen eller åpne sår i huden.

Genetikk

Blant den kaukasiske befolkningen i Europa og Nord Amerika har opp til 40% av befolkningen økt sjans for å danne IgE-responser på vanlige miljø-antigener. Denne delen av befolkningen kalles atopikere. Atopikere har høyere nivå av IgE og sirkulerende eosinofile granulocytter enn resten av befolkningen.

Det er estimert at halvparten av risikoen for å få en allergi kommer fra miljøfaktorer, og halvparten fra genetiske faktorer. Den genetiske nedarvingen av allergi er komplisert og involverer polymorfisme av mange forskjellige genetiske loci som tilhører den medfødte immunresponsen. Resultatet av de genetiske forandringene er at balansen mellom T_H1 og T_H2 respons forskyves til fordel for sistnevnte, noe som fører til økt IgE-aktivering (2).

Forskjellige reaksjonsmåter

Hvordan man reagerer når man reeksponeres for et allergen er avhengig av allergenet og vevet det kommer i kontakt med (2).

Systemisk anafylaksi forårsakes av allergener i blodbanen. Allergener kan komme i blodbanen ved insektsstikk eller injeksjon av medikamenter. Det kan også være matvarer eller medikamenter som absorberes raskt fra magen til blodet. Den alvorlige

hypersensitivitetsreaksjonen kommer av at allergenene beveger seg langs hele blodbanen og man får en stor aktivering av mastcellene som er i nærheten av blodårene. Disse vil både øke den vaskulære permeabiliteten og konstriksjon av glatt muskulatur, som vil føre til at væske forlater blodbanen og det blir hevelse i bindevevet. Når væske går ut av blodårene vil blodtrykke falle og man kan få et anafylaktisk sjokk. Hevelse i bindevevet kan føre til vevsskade av flere organer, men det mest alvorlige er som regel kvelningsfaren som oppstår pga. sammensnøring av luftveiene og hevelse av epiglottis.

Rhinitt og astma forårsakes av allergener som kommer til kroppen via inhalasjon. Allergisk rhinitt er en vanlig allergireaksjon som kommer av allergener som diffunderer gjennom slimhinnen i nesen og aktiverer mastceller der. Vanlige symptomer er tett og rennende nese, samt kløe. De samme allergenene kan påvirke konjunktiva i øynene og forårsake kløe og inflammasjon. Dersom allergener aktiverer mastceller i slimhinnen i de nedre luftveiene, vil degranulering føre til økt slimsekresjon og bronkial konstriksjon av luftveiene. Tilstanden kalles astma og kjennetegnes av pustebesvær og hvesende pusting.

Urtikaria, angioødem og eksem er allergiske hudreaksjoner. Urtikaria eller elveblest kommer ved aktivering av mastceller i huden som fører til histaminutslipp og økt karpermeabilitet. Dette gir små hevelser, vabler, i huden. Mastcelleaktivering i subkutant vev fører til en mer diffus hevelse, som kalles angioødem. Disse to tilstandene kan også komme etter matallergener dersom allergenet blir fraktet med blodet til huden. Ved forlenget allergisk hudreaksjon kan det utvikles et kløende utslett som kan være sårt og væskende. Dette er eksem.

Matallergi forekommer når nedbrytningsprodukter av enkelte antigener, oftest proteiner, blir presentert for T_H2 celler og det dannes en IgE-reaksjon. Svært få antigener skaper en slik reaksjon, men dersom man først er blitt allergisk mot et antigen, vil man reagere på all type mat som inneholder dette antigenet. De vanligste befinner seg i nøtter, fisk, skaldyr, egg og melk. Når mastcellen degranulerer og de lokale blodårene får økt permeabilitet, vil det lekket væske over i tarmene, samtidig vil økt kontraksjon av glatt muskulatur i magen forårsake oppkast og/eller diarré for å bli kvitt den allergenholdige maten.

Metode

Da jeg begynte med planleggingen av oppgaven, var idéen å lage en kvantitativ undersøkelse om effekt av sublingual immunterapi, basert på intervjuer av pasienter. Jeg ønsket å ta utgangspunkt i pasienter som var kommet et stykke ut i behandlingen og pasienter som hadde avsluttet behandlingsforløpet. Slik kunne de som var ferdigbehandlet si noe om langtidseffekten, mens de som enda var under behandling, og har oppstarten friskere i minnet, kunne beskrive når effekten begynte å inntre og hvilke negative opplevelser de hadde underveis.

Det viste seg imidlertid at dette ikke var så enkelt, ettersom behandlingen er relativt ny i Norge, og de pasientene som er under behandling kun er innom sykehuset én til to ganger i året. Dette førte til at jeg ikke kunne lage et spørreskjema som kunne leveres ut til pasienter på poliklinikken, for så og hentes etter en stund. Jeg var avhengig av å komme i personlig kontakt med alle pasientene jeg ønsket å ha med i undersøkelsen. For at dette skulle la seg gjøre, var den behandlende legen nødt til å høre med hver enkelt pasient for å få samtykke til at jeg senere kunne ta kontakt med dem. Dette ville blitt en tungvint og tidkrevende prosess for den behandlende legen, noe som gjorde undersøkelsen vanskelig å gjennomføre.

Derfor ble fokuset å ta kontakt med noen få pasienter, som kunne komme med førstehånds opplysninger om hvordan de opplevde hyposensibiliseringsprogrammet, og i tillegg bruke noe litteratur som er blitt publisert på området.

Utvalg

Gjennom veileder for oppgaven, Roald Bolle, samt ekstern veileder i Bergen under 2. valgfrie periode, Aud Berstad, har jeg fått tilgang til 12 pasienter. Av disse er det fem pasienter jeg ikke har klart å komme i kontakt med, verken på mail eller telefon, og to som ikke startet opp med behandlingen. Jeg har derfor hatt kontakt med kun fem pasienter som gjennomgår/har gjennomgått SLIT-behandling. Blant disse pasientene er én ferdig med behandlingen, to har ½ år igjen, én er snart halvveis og én har avbrutt behandlingen.

Det er ingen kjønns- eller aldersseleksjon av pasienter, men alle er mellom 15 og 30 år. Det er heller ingen seleksjon på hvor utsatt de er for allergener (gjennom arbeid, hjemmesituasjon, bosted eller lignende). Ettersom sublingual immunterapi kun gis mot gressallergi i Norge, ble det automatisk et krav at alle pasientene hadde en form for gresspollenallergi, men det er ingen seleksjon på monosensibiliserte pasienter. Alle pasientene har vært plaget med rhinitt og konjunktivitt som følge av sin allergi, og tre har også hatt slapphetssymptomer. Én av pasientene har i tillegg astma. Før behandlingsstart har alle vært avhengig av både antihistamin-tabletter, øyedråper og nesespray i pollensesongen.

Litteraturmessig har utvalget blitt de studiene som er gjort på gresspollenpasienter.

Innhenting av opplysninger

De pasientene som responderte på kontaktforskene mine, fikk tilsendt et intervjukjema (vedlegg 1) som de har svart på over mail. Ettersom jeg begynte med pasientkontakten under 2. valgfrie periode (4. studieår), har enkelte pasienter svart på intervjuet i to omganger, med hensyn til utviklingen i vaksinasjonsprogrammet og endringer i allergitilstanden underveis. For de som har kommet med tilleggsopplysninger etterhvert eller som har hatt en økende effekt av behandling fra førstegangs kontakt til neste, har jeg i ettertid samlet opplysningene på ett intervjukjema per pasient, med de oppdaterte opplysningene som gjeldende.

Litteratur

På grunn av antallet pasienter blir oppgaven hovedsaklig et litteraturstudium med en andel kvantitativ studie. Utgangspunktet i litteratur er et hefte fra World Allergy Organisation som er utgitt om temaet (3). Dette er et hefte med informasjon om behandlingen, studier gjort på området, og metaanalyser hvor det blir sett på effekt av behandling, negative aspekter, og områder som enda må undersøkes og utbedres. Hftet har jeg fått av veileder under 2. valgfrie periode. Jeg har også brukt andre artikler og studier som jeg har fått av veileder eller funnet ved søk på PubMed. Her har jeg blant annet brukt søkeordene «efficacy of sublingual immunotherapy», «safety of immunotherapy» og «SLIT vs SCIT efficacy and safety». I tillegg har jeg brukt den ajourførte norske veilederen i allergivaksinasjon (4) og studielitteratur til innhenting av bakgrunnsinformasjon om allergi (2).

Spesifikk immunterapi (SIT)

Spesifikk immunterapi, også kalt hyposensibilisering eller «allergivaksinasjon» vil si at man administrerer økende doser av et allergen til allergiske personer for å oppnå en hyposensibilisering, dvs. at man reduserer symptomene som oppstår ved naturlig eksponering av allergenet. Allergivaksinasjon ble for første gang prøvd ut av Leonard Noon og John Freeman (5). I 1911 lyktes de å eksponere personer med høysnue for små mengder gresspollen, for å gradvis opparbeide en aktiv immunitet mot stoffet. Opp gjennom tidene har vi fått mer og mer viten om mekanismene bak SIT, men fortsatt er det noe usikkerhet blant forklaringene.

Ved bruk av SIT som behandling av allergi kan man redusere symptomer og medikamentbruk hos allergikere. SIT hemmer både tidlig og sen respons på allergeneksponering.

Ved allergivaksinering skjer et skifte i immunglobuliner fra IgE til IgG (spesielt IgG4), slik at IgE-avhengig histaminfrigjøring fra basofile granulocytter blokkeres. IgG4-antistoffer aktiverer ikke komplement og har generelt liten inflammatorisk aktivitet. De ser ut til å utkonkurrere IgE ved å ta plassen dens på IgE-uttrykkende celler (mastceller og leukocytter), og dermed hindre histaminutslipp. Det ser imidlertid ut til at det ikke er noen sterk sammenheng mellom IgG-konsentrasjonen og den kliniske effekten av behandlingen (6).

IgE-mediert antigenpresentasjon for T-celler hemmes også. På T-cellene virker immunterapien ved å forskyve T_H2 respons (som karakteriserer allergireaksjoner) til T_H1 respons. Subkutan immunterapi har også vist seg å redusere antallet effektorceller i slimhinnen, både under sesongavhengig allergeneksponering, og også i etterkant.

Det skjer en generering av regulatoriske T-celler som frigjør IL-10 og TGF- β . Dette fører til suppresjon av mastceller, eosinofile granulocytter og T-celle respons, i tillegg til at B-celler stimuleres til produksjon av IgG4 (som vil blokkere allergen-IgE binding til B-cellene). Det gis slik et inntrykk av at IL-10 og TGF- β gjenoppretter den T-celleresponsen som finnes hos friske, ikke-atopiske individer. IL-10 hemmer produksjonen av flere proallergiske cytokiner og det virker som at IL-10 er en viktig markør på nedreguleringen av allergenspesifikk T-cellerespons etter immunterapi (6).

Post-immunterapi serum IgA er ikke i stand til å blokkere allergen-IgE-binding til B-celler, men ved å trigge IgA-reseptorer på monocytter vil også IgA frigjøre IL-10, som vil føre til effektene nevnt over (7).

Det ser ut til at det er de lokale forandringene som er av størst betydning, og man kan her trekke fram at det ved inhalerte allergener skjer forandringer i slimhinnene i respirasjonssystemet, og at dette er viktigere enn de systemiske forandringene (6). Forandringene, og derfor også effekten, ser ut til å vare i flere år etter avsluttet behandling (8).

Subkutan immunterapi (SCIT)

Først et lite blikk på immunterapien som har vært tilgjengelig lengst.

Etter at Noon og Freeman hadde publisert sin studie om at allergivaksinasjon hadde effekt, ble det rask spredning i bruken av subkutan vaksinasjon mot høyeferber (5). I 1954 kom den første placebokontrollerte SCIT-studien (9), og tiden har vist at SCIT har effekt mot blant annet flere typer pollen-, husstøvmidd-, sopp- og dyreallegier.

Ved subkutan allergivaksinasjon blir det brukt ekstrakt fra den allergenkilden som er aktuell for pasienten. Det injiseres til å begynne med en lav konsentrasjon, som deretter oppdoseres i løpet av forskjellige tidsintervaller til man når den høyest mulig tolerable dosen pasienten kan ha (vanligvis 100 000 SQ-E). Som regel kan man oppdosere året rundt, så lenge pasienten er symptomfri, men pasienter som har sensongavhengig allergi burde nå toppdose i god tid før neste sesong.

Vedlikeholdsdosen er den høyeste dosen som blir gitt og er enten toppdosen eller høyeste tolererte dose. Denne dosen skal gis under resten av behandlingen for å oppnå best mulig effekt. Når man når vedlikeholdsdosen vil intervallene sprøytene blir gitt i økes, til de når 8 uker. Deretter blir behandlingen gitt hver 8. uke \pm 2 uker, i tre til fem år (4).

De gode effektene fra SCIT varer i flere år etter behandlingen er ferdig, men det har vært flere grunner til å finne en annen mulighet for behandlingsmåte. Leger trenger spesiell opplæring for å kunne utføre SCIT, og dermed er det få behandlingssteder i distriktet. Dette gjør at noen pasienter vil få lang reisevei hver gang de skal få en injeksjon, noe som ikke er optimalt. I tillegg vil skoleelever få endel fravær forbundet med behandlingen. Det er også mange, både barn og voksne, som er engstelige for sprøyter og som derfor ikke ønsker behandling. Ser man bort i fra problemer rundt selve utførelsen, finnes dessuten en fare for reaksjoner på vaksinasjonene, alvorligst anafylaksi.

Hvem egner seg for SCIT

SCIT er tilgjengelig både for veps- og bistikk -, pollen- og dyreallegier og kan tilbys pasienter med generelle reaksjoner, og pasienter som ikke har tilstrekkelig bedring av eksponeringsreduksjon og optimal antiinflammatorisk behandling (4).

Sublingual immunterapi (SLIT)

Den første dobbeltblinde, placebokontrollerte, randomiserte studien (DBPC-RCT) på SLIT ble publisert i 1986 (10), men det var ikke før i 2001 at bruk av SLIT til voksne og barn ble godkjent på lik linje med SCIT (11).

Ved SLIT er allergenekstraktet konsentrert i dråper eller tabletter, som man legger under tungen i minst ett minutt før man svelger (12). Allergenet vil så befinne seg i den sublinguale slimhinnen i flere timer (13, 14).

Munnens lokale miljø er et sete for god immuntoleranse. Der finnes et nettverk av Langerhansceller, epitelceller og monocytter som er i stand til å produsere IL-10 og TGF- β . I tillegg kan lokal IgA ha en antiinflammatorisk effekt (7).

Ved SLIT er det tidlig merkbar økning i antigenspesifikk IgE, men dette er ikke assosiert med noen alvorlige bivirkninger av behandlingen. Det er også moderat økning i antigenspesifikk IgG4 og IgE-blokkeringsaktivitet. Man finner også inhibering av eosinofile granulocytter, og reduksjon i adhesjonsmolekyler i målorganer. Det er også noen funn som indikerer økning i perifer T-celle-utslipp av IL-10.

Alt i alt er det nå enighet om at SLIT kan involvere de samme mekanismene som SCIT med forandret T-cellerespons, økning i IgG4 antistoff, og IL-10-produksjon fra regulatoriske T-celler. Dette kan føre til suppressjon av allergisk inflammasjon. I tillegg finnes også immunskifte til T_H1-respons og apoptose eller anergi av antigenspesifikke T-celler (3).

Hvem egner seg for SLIT

I Norge er SLIT kun tilgjengelig for behandling av gresspollen, og det er gjerne pasienter som kun reagerer på dette (er monosensibiliserte) som har best effekt. Pasientene må ha en klinisk allergihistorie, og dokumentert positiv allergenspesifikk IgE-test, enten ved blodprøve eller prikktesting. Det finnes ingen indikasjon for å behandle ikke-IgE-medierte hypersensitivitet med SLIT (3).

Resultater

Klinisk effekt av SLIT

For å vurdere den kliniske effekten av sublingual hyposensibilisering har jeg brukt metaanalyser som er publisert på området (3, 15, 16), i tillegg til intervjuer av egne pasienter. Blant metaanalysene har jeg kun sett på resultatene hvor gress er det aktuelle allergenet.

Fokuset for vurdering av klinisk effekt er reduksjon av symptomer og medikamentbruk ved rhinokonjunktivitt, og i noen tilfeller astma.

Tabell 1 inneholder DBPC-RCT og viser at majoriteten av studiene bekrefter en signifikant effekt på symptomer og medikamentbruk, og at behandlingseffekten er større ved behandling av ett allergen, enn ved kombinasjoner.

Tabell 2 viser studier som er randomiserte men ikke placebokontrollerte. Her er effekten målt opp mot kun medikamentbruk og alle disse ga positive resultater for symptom- og medikamentreduksjon.

Tabell 3 sammenligner SLIT og SCIT i en studie fra -96 (17), og viser signifikant reduksjon i symptomer og medikamentbruk i begge behandlingsgruppene.

Sikkerhet ved SLIT

Lokale reaksjoner i munnhule og svelg er relativt vanlige og ses oftest i oppstartfasen. Enkelte opplever også magesmerter, men også dette forbigående i startfasen av behandlingen. Sjeldnere bivirkninger er astma og urtikaria (4).

Ved bruk av Grasax har det på 50 000 behandlingsår har det vært 90 alvorlige bivirkninger (spesielt luftveissymptomer fra øvre og nedre luftveier), 20 blant barn, og 70 blant voksne. Det har ikke vært noen sikre anafylaktiske reaksjoner (18).

Pasienters tilbakemelding

Ut i fra mine intervjuer ses både symptomreduksjon og reduksjon i medikamentbruk hos tre av de fem pasientene. Ingen av pasientene har hatt noen alvorlige bivirkninger, men fire av dem opplevde lokal reaksjon, med varierende grad av kløe i munn og svelg, under oppstart av behandlingen. Én av pasientene hadde irritasjon i munn og svelg også videre i behandlingen, med varighet rundt ½ time. Pasienten som opplevde mye bivirkninger har også glemt å ta tablettene ganske ofte, og sluttet også med behandlingen etter ca. ett år pga. plagene. Ellers sier tre av pasientene at de har glemt å ta tablettene enkelte ganger. Tre av pasientene merket noe bedring første sommer etter behandlingsstart, og to av de tre som har gjennomgått to somre merket betydelig bedring så langt. Tre av pasientene måtte bruke antihistamintabletter første sommer etter oppstart, én brukte nesenspray, men ingen tabletter. En av de som har

vært igjennom to somre måtte bruke tabletter også andre sommer. Pasienten som er ferdig med behandlingen merker ingen bedring av sin allergitilstand, og er fortsatt fullt medisinert.

Diskusjon

Klinisk effekt av SLIT

Det er publisert over 60 DBPC-RCT av SLIT, hvor 28 er utført med gressekstrakt (3, 15). Mange av de tidlige studiene var små, og det er de senere studiene, med godt design og stor undersøkelsesgruppe som representerer det beste grunnlaget for å vurdere effekten av SLIT. I Norge er det kun gress-vaksinen som er tilgjengelig, og jeg har derfor fokusert på studier med denne.

Når det gjelder studiene som er basert på symptom- og medikamentreduksjon, må man i tillegg til den signifikante effekten ta med at studiene er svært forskjellige. Blant de 28 aktuelle studiene er det stor variasjon både i dosestyrke og varighet. I tillegg er selve utformingen av studiet, kriterier og aspekter av effekt forskjellige. Dette gjør at det oppstår flere mulige bias og avvik i data. For å kunne vurdere effekten ordentlig burde hvert studium hatt en mal slik at de stilte likt, og da ville resultatene lettere kunne sammenlignes.

Det har vist seg at allergenspesifikk immunoterapi kan forhindre sensibilisering av andre allergener og/eller redusere risikoen for utvikling av astma (19-22). Dette kan komme av at man reduserer allergisk rhinitt som er en kjent risikofaktor for utvikling av astma og bronkial hyperreaktivitet. Dette gjelder både blant voksne og barn, og risikoreduksjonen varer også etter behandlingsslutt. På grunn av dette burde man forsøke å være så tidlig ute som mulig med å tilby behandling til pasienter med allergi, og kanskje også tilby det til dem med arveanlegg eller miljøfaktorer som øker risiko for videre utvikling av flere allergier eller astma.

Også blant barn kan SLIT vise seg og være et godt behandlingstilbud ved allergisk rhinitt eller astma. Det er funnet signifikant bedring blant de barna som har mottatt standardisert allergenekstrakt, sammenlignet med placebo, og også nedsatt medikamentbruk. Det er heller ikke funnet noen større fare for uønskede reaksjoner enn det er blant voksne. Imidlertid er de fleste av disse studiene små og vi trenger flere og større studier for å kunne fastslå at SLIT er et godt behandlingsalternativ for barn (23).

Sikkerhet ved SLIT

SLIT ser ut til å være godt tolerert blant pasienter og store negative reaksjoner er sjelden. I tillegg til de vanlige, lokale reaksjonene finnes det studier som spesifiserer reaksjonstype, og her var majoriteten av andre plager gastrointestinale, rhinokonjunktivitt, urtikaria eller en kombinasjon av disse symptomene. Når det kommer til alvorlige reaksjoner, er de vanligste astmatiske reaksjoner, oppkast og magesmerter, uvulælødem og urtikaria over 48 timer (3, 24). Det er vanskelig å fastslå med sikkerhet om alle reaksjonene kommer i sammenheng med behandlingen ettersom tabletten tas hver dag, og i hjemmet, uten noen form for monitorering.

Uønskede reaksjoner ses hyppigere blant pasienter med alvorlig astma, og pasienter som har hatt systemiske reaksjoner ved SCIT (3). Også pasienter med multiple allergener har hyppigere uønskede reaksjoner, selv om det ikke er gjort noen stor studie på dette.

Det har generelt ikke vist seg å være noen sammenheng mellom uønskede reaksjoner og administrert SLIT-dose, men i noen store dose-respons studier er det allikevel sett en sammenheng. Det har heller ikke vært noen økt fare for uønskede reaksjoner dersom introduksjonsplanen endres.

Ettersom denne behandlingen gis i hjemmet uten direkte nærhet til helsepersonell, er det viktig at pasientene får gode retningslinjer som skal følges om hvordan tablettene skal tas, hvordan man skal ta hånd om uønskede reaksjoner, hva som skal gjøres dersom det blir et opphold i behandlingen, når man burde la være å ta tablettene og når man bør oppsøke lege (4).

Pasienters tilbakemelding

Felles for pasientene er at de synes det har vært veldig greit å kunne ta tablettene hjemme, i stedet for å måtte reise til sykehuset. Dette er grunnen til at valget har falt på SLIT i stedet for SCIT for alle pasientene.

To av pasientene er monosensibilisert for gresspollen, og disse har hatt klar effekt allerede fra første sommer, med både symptomreduksjon og reduksjon i medikamentbruk. Pasientene som er sensibiliserte for flere allergener har mindre effekt tidlig i behandlingen, men pasientgruppen er for liten til å kunne si at dette er grunnen.

Ingen av pasientene synes det er noe problem å måtte ta en tablett hver dag, men alle bortsett fra én (som bruker p-piller daglig og tar immunterapitabletten samtidig) har alle glemt å ta tablettene enkelte ganger i løpet av behandlingen. Intervjuskjemaet har ikke noe spørsmål som spesifiserer hvor ofte tablettene er glemt, og pasientene har heller ikke noe eksakt tall på det. Det er usikkert hvor mye dette har å si for resultatet, da det ikke er gjort noen gode studier på dette punktet.

Én av pasientene har ikke merket noe effekt etter fullgått behandling, og har fortsatt behov for full medisinerings i pollensesongen. Pasienten som har brutt behandlingen merket heller ingen bedring, men var heller ikke flink til å ta tablettene hver dag, noe som kan være grunnen til effektmangelen.

Blikk framover

Det er fortsatt muligheter for forbedring av vaksinasjonsprogrammet. Man vet for eksempel ikke hva som er den optimale varigheten av en SLIT-behandling. Når det gjelder arbeid for å redusere lokale bivirkninger, er det flere ting man kan forsøke. Der i blant å redusere administrasjonstid, skylle munnen etter tablettene er svelgt, endre

dosering og evt. ta to tabletter daglig med mindre dose, eller andre. Ettersom tilbudet enda er nokså nytt, er det heller ikke mange studier som har sett på den langsiktige effekten av SLIT for gresspollenpasienter. Med tiden vil det komme flere studier på disse områdene og man kan justere behandling og behandlingsprinsipper i forhold til nye resultater som kommer. Med flere studier på langsiktige virkninger vil det også være lettere å motivere pasienter til å fullføre behandlingen.

Å finne ut hvor stor effektforskjell det er på monosensibiliserte pasienter og pasienter med flere typer allergier vil ha mye å si for at legen skal vite om det i det hele tatt lønner seg å anbefale SLIT til multisensibiliserte pasienter, eller om disse heller burde få tilbud om behandling med SCIT.

Det vil være viktig å få studier på compliancebehovet for å finne ut hvor stor compliance man er avhengig av å ha for å oppnå effekt av behandlingen, for å kunne vurdere om pasienter burde avbryte behandling helt dersom de har perioder hvor tablettene glemmes. Dersom man presiserer for pasientene hvor viktig det er å ta hver enkelt tablett for å oppnå best mulig effekt, vil de kanskje være flinkere til å passe på å ta den, slik at man unngår mangelfull effekt pga. pasientfeil.

I følge dagens opplegg skal pasientene til samtale hos legen én til to ganger i året mens de er i behandling. Det er sannsynlig at det ville vært lurt å ha dem inne flere ganger i året for å høre hvordan de føler behandlingen går. Det kan være bra med flere kontroller i oppstartfasen for å forklare reaksjoner og forhøre seg om hvordan pasienten synes behandlingen går. Kontroller både før og etter en pollensesong gjør det enklere å legge en plan for håndtering av reaksjoner, og for å høre hvordan pasienten har opplevd sesongen. I dagens teknologiske samfunn burde det være mulig med flere forskjellige alternativer til både påminnelser til å ta tabletter (for eksempel kalenderalarm), og også kontroller fra legens side, for eksempel automatiske meldinger om å ta tabletter.

Ettersom SIT er en svært aktuell behandling, med en stor pasientgruppe er det naturlig at det hele tiden forskes på andre, og bedre, behandlingsmetoder som kan gjøre behandlingsforløpet kortere, mindre plagsomt og mer sikkert. En aktuell administrasjonsform for framtiden er intralymfatisk immunterapi. Her injiseres pasientene med allergenekstrakt i inguinale lymfeknuter. Behandlingen, som gis som tre injeksjoner over to måneder, har vist seg å være svært effektiv og sikker. På grunn av kort behandlingstid, få konsultasjoner, få reaksjoner og god effekt kan dette derfor bli et godt behandlingsalternativ for SIT i framtiden (25, 26).

Kommentar til egen oppgave

Oppgaven ble veldig annerledes enn utgangsidéen var, da det lille antallet av pasienter gjorde at ingen statistikkdel var aktuell, og det dermed ikke ble mulig for meg å trekke egne konklusjoner ut i fra mine pasienter. I stedet ble de et tillegg som ga litt innsyn i

hvordan pasientene opplever hele behandlingsforløpet, og hvordan behandlingen gjennomføres i praksis.

Dersom jeg hadde fått tak i en stor pasientgruppe, kunne det vært muligheter for å vurdere effekt etter hver sesong i behandlingen, og også etterpå. Det ville også vært mulig å sortere pasientene i forhold til om de var mono- eller multisensibiliserte, og så si noe om effekt og bivirkninger i forhold til dette. Jeg kunne også ha sett på om bivirkninger i oppstartfasen hadde noe å si på videre effekt. Det ville imidlertid ikke blitt noe bedre inntrykk over hvor god compliance pasientene har, uten at de eksakt måtte skrive opp når de glemte en tablett.

Ut i fra utformingen av mitt intervjukjema ser jeg i ettertid flere punkter som kunne blitt forbedret og utdypet. Bivirkningsspørsmålet kunne for eksempel vært delt opp i typer bivirkninger, og gradering fra lett til alvorlig. Det samme kunne vurdering av bedring på sommeren. Jeg kunne også spurt mer om hvordan bo- og arbeidssituasjonen var i forhold til eksponering for allergen. Punktet om hvordan de synes oppfølging fra lege har vært, synes jeg er nyttig da det har gjort det klart at det er for få kontakter med lege i løpet av et år, og dermed gitt et konkret forbedringsforslag.

Konklusjon

Det er ingen tvil om at det er god effekt av allergibehandling med SLIT, både med tanke på symptom- og medikamentreduksjon. Det er heller ikke vist noen store negative aspekter av behandlingen, og ingen varige. De fleste uønskede reaksjonene kommer i munnens slimhinne, i starten av behandlingen, varer under en time og er ikke alvorlige. Det er ikke dokumentert noen sikre anafylaktiske reaksjoner som følge av SLIT.

Det er mye uvisst om langtidsvirkningen av behandlingen og man må bare vente på at flere studier skal komme på dette området.

Tabell 1

G. Walter Canonica

Table 4-1 Placebo-controlled studies

Author (ref), year	Age range	Patients A/P*	Dropout A/P*	Allergen	Duration	Dose preparation	Dose vs SCIT	Disease†	Manufac-turer	Main positive results	No change
Scadding and Brostoff (2), 1986		20/20	0/0	HDM		NA		R		Reduction in symptoms in 72% patients	
Tari et al. (3), 1990	5-12	30/28		HDM	18 months	15.4 mg Der p 5 /month Aqueous/phenol	5	RA	ALK	Symptom score 12 months: ($P < 0.06$); 18 months: ($P < 0.001$). Drug score 20%	
Nelson et al. (4), 1993	20-55	20/21		Cat	3.5 months	1.2 mg Fel d 1 / month	40	RA	HS	Drugs/symptoms not evaluated	Symptoms on challenge
Sabbah et al. (5), 1994	13-51	29/29		Grass	4 months	210 µg Dac g 5 glycerosaline	50	R	STA	Rhinitis ($P < 0.05$) Ocular ($P < 0.01$) Drugs ($P < 0.01$)	Patient's assessment $P = 0.16$
Feiziani et al. (6), 1995	14-48	18/16	0/0	Grass	4 months	19 µg grass/month Glycerol-phenol	6	RA	ALK	Symptoms: Asthma ($P = 0.026$); rhinitis ($P = 0.01$) Overall ($P = 0.008$) Medications: overall ($P = 0.002$) asthma ($P = 0.049$) rhinitis ($P = 0.002$)	
Troise et al. (7), 1995	17-60	15/16	0/0	<i>Parietaria</i>	10 months	1 µg Par j 1 / month	20	R	ALK	$P < 0.05$ vs placebo in pollen season	Monthly clinical score
Hirsch et al. (8), 1997	6-16	13/14		HDM	1 year	48 µg Der p 1/month Cumulat: 570 µg Glyc-erol	5	RA	ALP	$P = 0.05$ vs placebo for asthma only	Medication score, Rhinitis score, Self assessment
Passalacqua et al. (13), 1998	15-46	10/10	0/1	HDM (monocid)	2 year	18,000 AU/month Tablets	20	R	LOF	Rhinitis symptoms in winter ($P < 0.05$). Meds not assessed	
Vourdas et al. (11), 1998	7-17	34/32	1/2	Olive	2 season	1215 µg Ole e 300 /month Glyc-erophenol	300	RA	STA	Dyspnea score (0.04 first year and 0.03 second year). PEF, Rhinitis score, Conjunctivitis $P < 0.05$ second season	Medication score, Global assessment
Clavel et al. (9), 1998	8-55	62/58		Grass	6 months	286 µg Phi p 5 / month Aqueous	100	R	STA	Medication score ($P < 0.01$) Oral steroids ($P < 0.05$) Asthma symptoms ($P < 0.02$)	Rhinitis score, Conjunctivitis score

Table 4-1 (Continued)

Author (ref), year	Age range	Patients A/P*	Dropout A/P*	Allergen	Duration	Dose preparation	Dose vs SCIT	Disease†	Manufacturer	Main positive results	No change
Horak et al. (10), 1998	15-48	18/16		Birch	4 months	62 µg Bet v 1/month Glycerophenol	NS	R	ALK	Anterior rhinomanometry, Vienna Challenge Chamber. Symptom-medication not evaluated	
Hordijk et al. (12), 1998	18-45	27/30		Grasses	6 months	4250 BU/month Glycerinated	NS	R	ART	Symptom decreased 29% at peak season (0.03)	Medication score, Symptom score whole season
Bousquet et al. (15), 1989	15-37	32/33	17/18	HDM	2 years	300 µg Der p 1/month Glycerosaline	200	A	STA	At 24 months asthma symptoms (0.02), FEV ₁ (0.01), PEF (0.01), Ool	Mean daily drug score; asthma symptom score; patients evaluation
Passalacqua et al. (14), 1999	15-42	15/15	1/2	<i>Parietaria</i>	8 months	3.6 µg Par j 1/month. Cumulat: 16 µg Glycerophenol	7	R	ALK	vs. baseline: symptoms (P = 0.16) drug intake (P = 0.08)	
Pradaliere et al. (17), 1999	6-25	60/59	2/4	Grass	5 months	255 µg Phl p5/months Cumulat: 935 µg Glycerophenol	150	RA	STA	Asthma symptomatic days (0.02); % patients with asthma (0.05); ocular symptoms (0.05); albuterol (0.01).	Total medication score; oral steroids (P 0.059); patients* assessment
La Rosa et al. (18), 1999	6-14	20/21	4/4	<i>Parietaria</i>	6 months 2 seasons	2730 µg Par j 1/month Cumulat: 52.5 mg Glycerophenol	375	RA	STA	Rhinitis score 2 years (0.02)	Medication scores, Rhinitis score first year
Purello et al. (16), 1999	14-50	14/16	0/0	<i>Parietaria</i>	8 months	1.5 µg Par j 1/month Cumulat: 12 µg	3	RA	ALK	Rhinitis and asthma scores (P = 0.01); medication score (P = 0.05)	
Pajno et al. (21), 2000	8-15	12/12	0/3	HDM	2 years	10.4 µg Der p 1/month Cumulat: 360 µg Aqueous	4	A	ALK	Asthma symptom score second year (P < 0.01) night symptom (0.01) medication score first and second year (<0.01) VAS second year (<0.01)	Asthma symptoms first year, VAS first year

Table 4-1 (Continued)

Author (ref), year	Age range	Patients A/P*	Dropout A/P*	Allergen	Duration	Dose preparation	Dose vs SCIT	Disease†	Manufacturer	Main positive results	No change
Guez et al. (20), 2000	6-51	38/37	8/15	HDM	2 years	91 µg Der p 1/ month Cumulat 2.2 mg Aqueous	R	R	STA	Higher dropout rate in placebo	Total symptom score, Medication score, VAS score
Caffarelli et al. (22), 2000	4-14	24/20	0/4	Grass (monoid)	3 months	12 000 AU/month 37 000 AU	5	RA	LOF	Total symptom score (<0.05), Asthma score (<0.05), Symptom-med scores for high pollen count	Medication score, Ocular score
Yulkesel et al. (19), 1999	5-15	21/18	NS	Grass	4 months	Cumulat 210 µg Der Dac g 5 Glyc-erosaline	NS	RA	STA	Antihistamine (<0.05), Rhinitis score (<0.01), Overall efficacy by physician (P = 0.04)	Beta2 use, Asthma scores, PEF
Ariano et al. (23), 2001	19-50	10/10	0/0	Cypress	8 months	30 000 RU/month, Cumulat 300 000, Glycero-Aqua	5	RA	ANA	Symptoms and medications score (<0.05)	
Balcecieller et al. (24), 2001	7-15	8/7	0/0	HDM	6 months	72 µg Der p 1/month, Cumul: 0.56 mg Aqueous	NS	RA	STA	Asthma score (P = 0.05), Beta2 (P = 0.028), PEF (P = 0.049), Exacerbation (P = 0.007)	Nasal symptom score, ICS (P = 0.06), NCS vs placebo
Voltoni et al. (25), 2001 (second year open)	15-52	15/15 first, 24/10 second	0/1	Birch	24 months	90 µg Bet v 1/month Glycerophenol	5	RA	ALK	Symptoms vs baseline (P = 0.001); drugs vs baseline (P = 0.007); second year: combined scores vs baseline and placebo	Symptoms and drugs scores vs placebo
Sanchez et al. (26), 2001	18-50	20/20	0/0	Cat	1 year	0.3 µg Fel d 1/ day Glycero-saline	NS	RA	CBF	Symptom score (<0.01)	Medication not assessed

Table 4-1 (Continued)

Author (ref), year	Age range	Patients A/P*	Dropout A/P*	Allergen	Duration	Dose preparation	Dose vs SCIT	Disease†	Manufacturer	Main positive results	No change
Lima et al. (27), 2002	16-48	26/23	2/1	Grass	18 months	0.9 mg Phl p 5/ month Glycerinate	50	R	ALK	Patient assessment (P = 0.02)	Rescue meds, Symptom score
Montanousque et al. (28), 2003	6-60	26/19	4/11	HDM	24 months	Cumulat: 2.2 mg Der p 1, Glycero-aqueous	NS	C	STA	Conjunctival provocation, Conjunctival score, Nasal score	
Andre et al. (29), 2003	6-55	48/51	7/4	Ragweed 3 doses	7 months	1.4-4.0 mg Amb a 1/ month Solution/tab-lets	NS	R	STA	Only highest dose: Rhinitis score (P = 0.05), Ocular score (P = 0.04), Oral steroids (P = 0.05)	In all dose groups: symptoms and drugs combined
Ippoliti et al. (30), 2003	5-12	47/39	0/0	HDM	6 months	10.4 µg Der p 1/month Cumulat: 57 µg Glycero-ophenol	5	AR	ALK	Asthma score (<0.01), Rhinitis score (<0.01), FEV ₁ (<0.01), Drugs not assessed	
Pajno et al. (31), 2003 (vs placebo and control)	8-14	15/15	1/2	<i>Parietaria</i> Add on to ICS	13 months	1.56 µg Par j 1/ month Cumulat: 23 µg Glycerosaline	NS	RAC	ALK	Ocular score 0.025 vs controls; VAS (P = 0.037) vs placebo	Bronchial, nasal scores
Wutrich et al. (32), 2003	6-13	10/12	4/2	Grass	2 years	6 µg/month Glycerophenol	NS	RA	ALK	Drug score second year (0.05)	Drug score first year, Symptom score
Tonnei et al. (33), 2004	7-45	15/17	5/9	HDM	2 years	53 µg Der p 1/month Cumulat: 57 µg Solution-tab-lets	NS	R	STA	Rhinitis score first year (<0.03); second year (<0.02)	Drug score
Bufe et al. (34), 2004	6-13	68/74	0/10	Grass	1 year + 2 years open	273 µg Phl p 5/ month Cumulat: 9.6 mg Solution	10	RA	HAL	Symptom + drug score P = 0.046 vs placebo; only third year and only most severe group	Symptom + drug scores
Smith et al. (35), 2004	18-60	49 1 year, 46 2 years, 46 placebo	35	Grass	1 year 2 years	329 µg Dac g 5/ month Solution-tablets	300	R	STA	Second year: sneezing (0.05) and rhinorrhea (0.001)	Nasal score first year, Drug scores all study

Table 4-1 (Continued)

Author (ref), year	Age range	Patients A/P*	Dropout A/P*	Allergen	Duration	Dose preparation	Dose vs SCIT	Disease†	Manufacturer	Main positive results	No change
Rolnick-Werninghaus et al. (36), 2004	3-14	39/38	1/1	Grass	3 years	6 µg major/month Glycerophenol	NS	RA	ALK	Drug score (0.025) Symptom + drug score (0.049)	Ocular, nasal, bronchial symptom score
Bowen et al. (37), 2004	6-52	36/40	8/11	Ragweed 3 doses	4 months	3.1-9.4 mg Amb a 1/ month Solution	NS	R	STA	Sneezing and itching (0.04); investigator's evaluation	Drug score, Conjunctivitis score
Durham et al. (41), 2006	18-66	569/286	39/26	Grass 3 doses	6 months	15 µg (136 pils) 150 µg (139 pils) 450 µg (294 pils) p. 5/months Tablets	NS	R	ALK	Drug score - 28% (0.012); Symptoms - 21% (0.002); CoL, Only highest dose	Symptoms and drug scores for the 2 low doses
Passalacqua et al. (40), 2006	14-56	34/34	6/6	HDM (monoid)	2 years	8,000 AU/month Tablets	10	R	LOF	First year: total symptoms (0.03), obstruction (0.05), medication (0.03), Second year: medications (0.03); General wellbeing	Symptom score and obstruction at second year, Satisfaction profile.
Niu et al. (38), 2006	6-12	56/54	7/6	HDM	6 months	320 µg Der p 1/ month Cumulat, 1.7 mg Glycerosaline	100	A	STA	Nighttime (0.002), daytime (0.009), total (0.01) asthma score, FEV ₁ , FVC vs baseline (<0.05); Global assessment	Oral steroids PEF (0.07), FEV ₁ and FVC between groups
Dahl et al. (39), 2006	18-64	74/40	13/8	Grass	5 months	450 µg Phi p 5/ month, Cumulat, 2.7 mg, Tablets	NS	RCA	ALK	RC symptom -37% (0.004), RC drugs -41% (0.03), Well days -52% (0.004)	Asthma symptoms and medications
Valovirta et al. (42), 2006	6-14	65/53	8/6	Hazelnut, birch, elm (two doses)	18 months	Weekly dose of major allergens, Group 1: 3.6 µg, Group 2: 30 µg	NS	RC	ALK	With higher dose: total symptoms (0.001), nose, lung, eye symptoms during birch season (<0.05)	Total drug score, Methacholine, Skin test

Table 4-1 (Continued)

Author (ref), year	Age range	Patients A/P*	Dropout A/P*	Allergen	Duration	Dose preparation	Dose vs SCIT	Disease†	Manufacturer	Main positive results	No change
Dahl et al. (43), 2006	23-35	316/318	42/46	Grass	6 months	450 µg Phl p 5/ months, Cumulat: 2.7 mg, Tablets	NS	RC	ALK	RC symptom -30% (0.001), RC drugs -38% (0.001), Well days -52% (0.004), VAS	
Lue et al. (44), 2006	6-12	10/10	0/0	HDM	8 months	Cumulat: 1.7 mg Der p 1, Glycerosaline	NS	A	STA	Night symp (0.04) vs pl Day symp (0.04), FEV ₁ , drugs (0.01) vs b/life	Day symptoms, drugs, FEV ₁ , PEF vs placebo
Palma-Carlos et al. (45), 2006	19-43	17/16	4/9	Grass (monoid)	2 year	8000 AU/month Tablets	NS	RC	LOF	Conjunctivitis, rhinorrhea, sneezing (<0.05) at the second year; nasal reactivity (0.03) at the second year	Symptoms and nasal reactivity at the first year
Pham-Ti et al. (46), 2007	5-11	55/56	11/8	HDM	18 months	810 µg Der p 1/ month Cumulat: 6.9 mg, Glycerosaline	NS	A	STA	SPT (P = 0.01), QoL (P < 0.01)	Asthma symptoms, Asthma medication, Asthma free days, (low: both groups)
Verloet et al. (48), 2007	19-60	38/38	2/4	Juniper	4 months, 2 seasons	6 mg Jun a 1/month, Glycero-aqueous	NS	A	STA	First and second season: Nasal steroids (0.01), Total medications (0.04), IgE and IgG4	Both seasons: Total and single symptom scores, Single medication
Roeder et al. (47), 2007	6-18	108/96	26/24	Grass	2 years	168 µg Lol p 5/ month Cumulat: 4.5 mg Solution	NS	RC	ARTU		Mean daily score, Symptom-free days, Medication free days, QoL
Alvarez-Cuesta et al. (49), 2007	16-51	25/25	8/9	Cat	1 year	Cumulat: 17.1 µg Fel d 1, Glycerosaline	2	RC	CBF	Bronchial, nasal, conjunctival symptoms and PEF vs baseline (<0.05) at room challenge	

Table 4-1 (Continued)

Author (ref), year	Age range	Patients AP*	Dropout A/P*	Allergen	Duration	Dose preparation	Dose vs SCIT	Disease†	Manufacturer	Main positive results	No change
Didier et al. (50), 2007	25-47	472/156	59/10	Grass, 3 doses	6 months	240 µg (157 pI)/month, 750 µg (155 pI)/month, 1.2 mg (160 pI)/month Tablets	NS	RC	STA	For 300 & 500 IR, Total/individual symptom/drug scores (<0.001); RQLQ, medication-free days	
Horiguchi et al. (51), 2007	18-50	43/24	2/2	Jap cedar	7 months	6 µg Cry j 1/month Solution, Spit	100	RC	TORI	Symptoms + drugs (<0.05); sneezing, obstruction, rhinorrhea (P < 0.05), IgG4	
De Blay et al. (52), 2007	12-41	61/57	8/8	Grass	10 months	250 µg group 5/ month Cumulat: 2.5 mg. Solution	NS	RC	ALB	Medications (0.02); symptoms in pats without asthma (0.01); QoL, IgG4 score	Global symp score, Global medication score
Moreno et al. (53), 2007	14-55	51/49	11/9	Olive + Grass	10 months	60 µg group 5 90 µg Ole e 1/month, Solution	NS	RC	ALK	vs first season; eye, nose, lung and total symptom (<0.01); symptom + drugs (0.02) VAS (0.01); QoL (0.01)	Symptom and drug active vs placebo
Mosges et al. (54), 2007	18-50	48/53	6/5	Grass	9 months	Cumulative 3.5 mg PhI p 5	NS	RC	STA	Nasal + ocular symptoms -37% (0.03) Eye symptoms -47% (0.003)	Nasal symptoms (0.08), IgE, IgG4
Panzer et al. (55), 2008	15-50	45/30	4/0	Grass SLIT or supraling	1 year	38 µg Lol p 5/month Cumulat: 456 µg Solution	NS	RC	SEVA	Symptoms -38% (supralingual); -67% SLIT; drugs -67%	IgE, SPT
Okubo et al. (56), 2008	25-55	38/23	1/1	Cedar	5 months	2000 JAU	NS	RC	TORI	Symptoms and med better in SLIT in 4 days of season; QoL	Overall season symptoms and medications
Plaar and Klimek (57), 2008	17-59	94/91	17/9	Grass	2 years	1.2 mg/month Solution	NS	RCA	ALP	Symptoms + med scores AUC (<0.01), VAS	
Wahn et al. (58), 2008	4-17	139/139	4/8	Grass	8 months	600 µg major allergen/month, Tablets	NS	RC	STA	Rhinitis score -28% (0.01); Meds -24% (0.006); Med. free days (0.01)	

Table 4-1 (Continued)

Author (ref), year	Age range	Patients A/P*	Dropout A/P*	Allergen	Duration	Dose preparation	Dose vs SCIT	Disease†	Manufacturer	Main positive results	No change
Ott et al. (59), 2009	20–50	142/67	3/1	Grass	5 years, 4 seasons	Cumulative 1.5 mg major allergen/season	NS	RC	STA	Combined and symptoms score sig. reduced from first season. Symptoms decrease from –33% to 47% (third season)	Medication score all seasons
Bute et al. (60), 2009	5–16	126/127	12/7	Grass	6 months	450 µg Phl p 5/ month	NS	RC	ALK	Sig reduction in RC symptoms score (–24%), asthma score (–64%), RC meds (–34%), well days (+28%). All <i>P</i> < 0.03	
Stelmach et al. (61), 2009	6–17	25/25	5/10	Grass	6 months, 2 seasons	3.65 mg Phl p 5 cumulative	NS	A	STA	Sig reduction in asthma score (–40%), asthma med (–10%)	Eye symptoms

Tabell 2

Table 4-2 Randomised controlled not double-blind

Author (ref), year	Description	Age range	Patients	Allergen	Duration	Dose Preparation	Disease	Manu- facturer	Main results
D'Ambrosio et al. (69), 1986	Randomised open. Controls with drugs only	18-56	20 SLIT 20 Control	Peritarraria	6 months	NS	R	ALK	Lower symptom score ($P = 0.032$) and drug + symptom score ($P = 0.037$)
Gozalo et al. (70), 1987	Randomised open. Controls with drugs only	18-50	35 SLIT 19 Control	Grass	2 years	NS	R	ALK	Less medications in SLIT group in first (0.05) and second (0.01) pollen season
Lombardi et al. (71), 2001	Randomised open. Controls with drugs only	18-55	26 SLIT 25 Control	Grass	6 months 3 seasons	8000 AU/month Allergoid	RA	LOF	Decreased rhinitis/asthma medication scores (0.01), rhinitis/asthma scores (0.01), non-specific bronchial reactivity (0.01)

Table 4-2 (Continued)

Author (ref), year	Description	Age range	Patients	Allergen	Duration	Dose	Disease	Manufacturer	Main results
Marogna et al. (72), 2004	Randomised, open controlled	18-62	390 SLIT 192 Control	HDM Grass <i>Parietaria</i> Birch	3 years	32 µg Der p 1/month 5.8 µg Phi p1/month 5.8 µg Par i1/month 8.3 µg Bet v1/month	RC	ANA	Clinical scores improvement at 1, 2 and 3 years vs baseline and controls (<0.01). New sensitizations at 3 years in 5.9% SLIT and 38% controls (<0.01)
Marcucci et al. (73), 2005	Randomised, open, two different doses	6-14	100IR = 32 300IR = 42	Grass	6 months	100 IR 300 IR Glycerosaline	RC	STA	Higher dose better for overall score ($P = 0.024$). symptoms (0.03), and medications (0.04) during peak pollen. No change in IgE
Marogna et al. (74), 2005	Randomised open. Controls with drugs only	18-65	39 SLIT 40 Control	Birch	5 years 5 seasons	8.5 µg Bet v 1 glycerinated	RA	ANA	From second season: reduction asthma/rhinitis symptoms (0.01), salbutamol intake (0.001), methacholine reactivity (0.01). No change in the first season.
Guerra et al. (75), 2006	Randomised, open. Comparison traditional vs no uposing	18-45	10 tradition 10 no uposing	<i>Parietaria</i>	3 months	90 µg Par i 1 cumulative Solution	R	ALK	No difference in side effects between the two regimens
Marogna et al. (76), 2007	Randomised open. Four groups: birch, grass, birch + grass, controls	19-43	11 birch,12 grass, 13 birch + grass 12 Control	Birch Grass	2 seasons Second and Fourth year	100 µg Bet v1 80 µg Phi p1	RA	ANA	Single allergens effective on symptoms and medication scores in the specific season and other season. Combined SLIT significantly more effective in both seasons.

Tabell 3

G. Walter Canonica

Table 4-3 Comparisons between SLIT and SCIT

Author (ref), year	Design	Patients	Allergen	Duration	Dose	Manufacturer	Main results
Quirino et al. (77), 1996	Randomised DB double-dummy without placebo arm	10 SLIT 10 SCIT	Grass	12 months	6.4 µg major allergen/month for SCIT. SLIT = 3 X SCIT	ALK	Significant reduction in symptom and drug intake score ($P < 0.01$) in both groups versus baseline. No change in IgE. Increase in IgG and reduction of skin reactivity only in SCIT group
Bernardis et al. (79) 1996	Randomised, open, without placebo	SCIT SLIT	Altern			ALK	
Piazza and Bizzarro (80), 1993	Randomised, open, SLIT and SCIT vs nasal IT and controls	17 SCIT 14 SLIT 12 LNIT 14 Controls	HDM	2 years	SCIT: 4.8 µg/month SLIT: 12 µg/month LNIT: 32 ng/month	ALK	SLIT: decrease in symptoms at 3 months (0.01) but not 12-24 months. SCIT: decrease in symptoms at 3, 12, 24 months (<0.01). IgE, IgG and IgG4 changed only in SCIT. No change at all in LNIT
Mungai et al. (81), 1999	Randomised open, placebo-SLIT controlled	15 SLIT 10 SCIT 11 Placebo	HDM	1 year	Der p 1 SLIT: 21.6 µg/month SCIT: 0.6 µg/month	STA	Reduction in rhinitis score for SLIT (<0.01) and SCIT (<0.05). Asthma score reduction only SCIT (<0.05). Reduction drug score for both SLIT and SCIT. Reduction SPT diameter only in SCIT.
Khinchi et al. (78), 2002	Randomised DB double-dummy placebo contr.	21 SCIT 18 SLIT 19 Placebo	Birch	2 seasons	Bet v 1/month SCIT: 3.28 µg SLIT: 738 µg	STA	Reduction of rhinitis score in SLIT (0.36) and SCIT (0.75). No significant difference between treatments, both superior to placebo ($P = 0.002$). Medication scores SLIT and SCIT vs placebo ($P = 0.02$). No change in Cbl.
Mauro et al. (82), 2007	Randomised open SLIT vs SCIT	19 SCIT 15 SLIT	Birch	4 months	Cumulative 50.65 IR SCIT 4653.1 IR SLIT	STA	During pollen season, no difference SLIT-SCIT in symptoms + drug scores. Specific IgG4 significantly increases with SCIT only

Vedlegg 1

Intervjuskjema:

- Hvilke plager hadde du av allergien din før du startet opp med SLIT, og når startet det?
 -
- Hvilke medisiner brukte du?
 -
- Fikk du valget mellom SLIT og SCIT? eller ble du anbefalt kun det ene? Evt. hva gjorde at du valgte SLIT?
 -
- Når startet du behandlingen?
 -
- Hvordan var oppstarten av behandlingen; hadde du noen plager? (som kløe i munn eller svelg, utslett, pustevansker). Evt. hvor lenge varte disse plagene?
 -
- Går det fint å ta tablettene hver dag? Er det noen dager du glemmer den?
 -
- Hvordan var den første sommeren etter oppstart?
 -
- Hvordan var sist sommer?
 -
- Hvordan er bruk av allergimedisin nå?
 -
- Hvordan synes du oppfølgingen fra lege er?
 -
- Dersom du har avbrutt behandlingen, hva var grunnen til dette, og hvordan går det nå?
 -

Referanser

1. Akdis C, Papadopoulos N, Cardona V. Fighting allergies beyond symptoms: the European Declaration on Immunotherapy. *European journal of immunology*. 2011 Oct;41(10):2802-4. PubMed PMID: 21953637.
2. Parham P. *The immune system*. 3rd ed: Garland Science, Taylor & Francis Group, LLC; 2009. 365-98 p.
3. 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 Dec;64 Suppl 91:1-59. PubMed PMID: 20041860.
4. Roald Bolle AB, Erik Florvaag, Sverre Steinsvåg. *Praktisk veileder i allergivaksinasjon*. 2nd ed: Den norske legeforening; 2011.
5. Noon L. Propylactic inoculation against hay fever. *The Lancet*. 1911;177:1572-3.
6. Till SJ, Francis JN, Nouri-Aria K, Durham SR. Mechanisms of immunotherapy. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2004 Jun;113(6):1025-34; quiz 35. PubMed PMID: 15208578.
7. Pilette C, Nouri-Aria KT, Jacobson MR, Wilcock LK, Detry B, Walker SM, et al. Grass pollen immunotherapy induces an allergen-specific IgA2 antibody response associated with mucosal TGF-beta expression. *Journal of immunology*. 2007 Apr 1;178(7):4658-66. PubMed PMID: 17372025.
8. Furin MJ, Norman PS, Creticos PS, Proud D, Kagey-Sobotka A, Lichtenstein LM, et al. Immunotherapy decreases antigen-induced eosinophil cell migration into the nasal cavity. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 1991 Jul;88(1):27-32. PubMed PMID: 2071783.
9. Larenas Linnemann DE. One hundred years of immunotherapy: review of the first landmark studies. *Allergy and asthma proceedings : the official journal of regional and state allergy societies*. 2012 Mar-Apr;33(2):122-8. PubMed PMID: 22525388.
10. Scadding GK, Brostoff J. Low dose sublingual therapy in patients with allergic rhinitis due to house dust mite. *Clinical allergy*. 1986 Sep;16(5):483-91. PubMed PMID: 3536171.
11. Bousquet J, Van Cauwenberge P, Khaltaev N, Aria Workshop G, World Health O. Allergic rhinitis and its impact on asthma. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2001 Nov;108(5 Suppl):S147-334. PubMed PMID: 11707753.
12. AS f. Felleskatalogen.no Oslo2013 [updated 31.01.2013].
13. Bagnasco M, Mariani G, Passalacqua G, Motta C, Bartolomei M, Falagiani P, et al. Absorption and distribution kinetics of the major *Parietaria judaica* allergen (Par j 1) administered by noninjectable routes in healthy human beings. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 1997 Jul;100(1):122-9. PubMed PMID: 9257796.

14. 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. *Clinical and experimental allergy : journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology*. 2001 Jan;31(1):54-60. PubMed PMID: 11167951.
15. 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. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2010 Sep;126(3):558-66. PubMed PMID: 20674964.
16. Calderon MA, Penagos M, Sheikh A, Canonica GW, Durham SR. Sublingual immunotherapy for allergic conjunctivitis: Cochrane systematic review and meta-analysis. *Clinical and experimental allergy : journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology*. 2011 Sep;41(9):1263-72. PubMed PMID: 21848759.
17. Quirino T, Iemoli E, Siciliani E, Parmiani S, Milazzo F. Sublingual versus injective immunotherapy in grass pollen allergic patients: a double blind (double dummy) study. *Clinical and experimental allergy : journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology*. 1996 Nov;26(11):1253-61. PubMed PMID: 8955574.
18. Organisation EAoAaIWA. EAACI/WAO congress Istanbul. 2011.
19. 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. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2004 Oct;114(4):851-7. PubMed PMID: 15480326.
20. 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. *Annals of allergy, asthma & immunology : official publication of the American College of Allergy, Asthma, & Immunology*. 2008 Aug;101(2):206-11. PubMed PMID: 18727478.
21. Marogna M, Spadolini I, Massolo A, Canonica GW, Passalacqua G. Randomized controlled open study of sublingual immunotherapy for respiratory allergy in real-life: clinical efficacy and more. *Allergy*. 2004 Nov;59(11):1205-10. PubMed PMID: 15461603.
22. Jacobsen L, Niggemann B, Dreborg S, Ferdousi HA, Halken S, Host 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 Aug;62(8):943-8. PubMed PMID: 17620073.
23. Bufe A, Eberle P, Franke-Beckmann E, Funck J, Kimmig M, Klimek L, et al. Safety and efficacy in children of an SQ-standardized grass allergen tablet for sublingual immunotherapy. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2009 Jan;123(1):167-73 e7. PubMed PMID: 19130937.

24. Calderon M, Mosges R, Hellmich M, Demoly P. Towards evidence-based medicine in specific grass pollen immunotherapy. *Allergy*. 2010 Apr;65(4):420-34. PubMed PMID: 20028374.
25. Senti G, Prinz Vavricka BM, Erdmann I, Diaz MI, Markus R, McCormack SJ, et al. Intralymphatic allergen administration renders specific immunotherapy faster and safer: a randomized controlled trial. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2008 Nov 18;105(46):17908-12. PubMed PMID: 19001265. Pubmed Central PMCID: 2582048.
26. Casale TB, Stokes JR. Future forms of immunotherapy. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2011 Jan;127(1):8-15; quiz 6-7. PubMed PMID: 21094518.