

## VII 천식 환자 면역요법의 최신지견

김민혜

이화여자대학교 의과대학 내과학교실 알레르기내과

Allergen-specific immunotherapy is the only treatment that can change the disease course of allergic asthma. Recent meta-analysis studies have reported that immunotherapy is effective in reducing asthma symptoms and medication scores. In addition, severe reactions were extremely rare and most of reactions were mild or moderate which were self-limited or easily managed in terms of side effects, especially with the sublingual immunotherapy. As a result, sublingual immunotherapy is also recommended as a choice of additional therapy in the updated Global Initiative for Asthma guideline 2017. Although there is still a need for more studies using common indicators of asthma control and disease-specific quality of life, the results until now suggest that immunotherapy has already proved its efficacy and the potential to immune tolerance. Therefore, we can consider immunotherapy more actively in the treatment of asthma.

Key Words: Asthma, Allergy and immunology, Immunotherapy, Allergens, Sublingual immunotherapy

Corresponding author: Min-Hye Kim, M.D., Ph.D.

Department of Internal Medicine, College of Medicine, Ewha Womans University, 1071 Anyangcheon-ro, Yangcheon-gu, Seoul 07985, Korea

Tel: +82-2-2650-6018, Fax: +82-2-2655-2076, E-mail: mineyang81@ewha.ac.kr

### 1. 서론

천식은 전 세계적으로 3억 명 이상의 환자가 보고되고 있으며 국내에서도 그 유병률이 증가하고 있는 중요한 질환이다<sup>1</sup>. 병태생리학적으로는 만성적인 기도염증으로 인해 기관지과민성과 가역적인 기도 폐쇄가 있어 호흡곤란, 기침, 쌉쌉거림 등의 증상을 특징으로 하는 질환이다<sup>2</sup>. 천식은 현재로서는 완치는 어렵지만, 증상을 조절하기 위해 다양한 약물 치료를 선택한다<sup>2</sup>. 하지만 질병의 경과를 바꿀 수 있는 가능성이 있는 치료는 알레르기항원 면역요법이 유일하다<sup>3</sup>. 면역요법은 알레르기항원 특이적 면역 반응을 일으키는 면역학적 기전을 기초로 한다<sup>1</sup>. 따라서 천식의 다양한 표현형 중 알레르기성 천식 환자의 치료 방법으로 고려해 볼 수 있다. 알레르겐 특이 면역치료는 이미 한 세기 전부터 사용되어 왔고 그 동안 많은 체계적 고찰과 메타분석에서 천식에 있어 면역치료가 효과적이며 부작용이 거의 없음을 보고해왔지만 아직도 천식에서는 그 사용이 저조한 편이다<sup>1,3-8</sup>. 저자는 천식의 면역치료의 최신 지견에 대해 정리해봄으로써 천식 치료의 한 방법으로 면역치료를 재고하고자 한다.

### 2. 본론

면역치료는 105년 전부터 시작되어, 역사적으로는 피하 면역요법을 사용해 오다가 약 20여 년전부터 설하 면역요법이 도입되었다<sup>3</sup>. 알레르겐 추출물을 알레르기 질환이 있는 환자들에게 주입함으로써 알레르겐에 노출되어 생기는

증상들을 감소시키거나 없애기 위해 하는 치료이다<sup>9</sup>. 그 전에 정확한 진단과 유발 알레르겐의 확인이 선행되어야 함은 물론이다<sup>9</sup>. 일반적인 면역치료의 기간은 3~5년이며, 최소 3년의 치료가 있어야 치료 중단 후에도 관해 상태를 연장시킬 수 있는 것으로 나타났다<sup>10-13</sup>. 면역요법은 알레르겐에 대한 반응에 있어 Th2 반응을 감소시키고 조절 T세포를 유도하여 interleukin-10과 transforming growth factor (TGF)- $\beta$ 를 생성하는 기전으로 면역학적 변화를 일으킨다<sup>9</sup>. 따라서 천식의 다른 약물치료로 바꿀 수 없는 질병 경과를 바꾸는 효과가 있고 이러한 면역학적 변화가 지속되어 근치적 치료가 가능한 치료방법으로도 알려져 있다<sup>9</sup>.

하지만 2014년까지만 해도 Global Initiative for Asthma (GINA) report에서는 천식 환자에 있어서의 알레르겐 면역요법의 효능이 제한적이며, 약물치료와 회피요법과 비교했을 때, 부작용, 불편, 비용 등의 고려가 필요하다고 보고했었다. 하지만 증거가 충분치 않고 연구들마다 일관성 있는 지표를 이용하지 못했다는 점이 있어, 이후의 여러 연구들과 메타분석들, 미국 Food and Drug Administration, Cochrane 리뷰 등이 천식 환자에서 있어 피하 또는 설하 면역요법이 증상과 약물, 특히 스테로이드를 줄이는데 효과적이며 안전함을 증명하였다<sup>5,14-18</sup>. 이후 2017년 개정된 GINA에서는 집먼지진드기에 감작된 천식과 알레르기비염이 있는 환자에서는 설하면역요법이 천식 악화를 감소시키고 흡입스테로이드 용량을 줄이는 것을 확인하여 3~4단계 치료에도 불구하고 천식 악화가 있는 환자에서 설하요법이 추가요법으로써 고려할 수 있다고 제시하였다<sup>2,19,20</sup>.

알레르겐 특이 면역치료의 적응증은 알레르기비염, 천식, 벌독 알레르기이며, 아토피피부염과 음식알레르기에서도 시도되고 있고 증상이나 약물점수가 감소하고 해당 음식물 섭취량이 증가하며 면역관용이 일부에서 유지되는 효과가 있으나 아직은 논란이 있어 조금 더 연구가 필요한 분야이다<sup>3,21</sup>. 반면, 중증 또는 조절되지 않는 천식이 중증 이상 반응의 위험요인이기 때문에 이러한 환자들은 면역요법의 금기가 된다. 면역치료를 받는 모든 환자들은 주사 후 최소 30분은 경과 관찰을 해야 하며 전신 반응이 생겼을 때 적절히 치료받아야 한다<sup>3</sup>. 면역요법 후 생길 수 있는 부작용으로는 국소반응과 전신반응이 있는데, 국소반응으로는 피하요법의 경우 주사 부위의 홍반, 가려움증, 부종이 있을 수 있고 설하요법의 경우 구인두의 가려움증, 부종 등이 생길 수 있으며, 설하요법을 받는 환자에서는 위장관 증상도 발생할 수 있다<sup>3</sup>. 피하요법의 전신반응에는 경증부터 치명적인 아나필락시스까지 이상반응의 중증도가 다양하게 나타날 수 있는데, 연구들에서 보통 주사 건당 0.1~0.2%, 환자당 2~5% 정도에서 발생한다고 하지만 이러한 전신반응의 97%가 경증에서 중등증으로 분류되는 반응들이었다<sup>22-24</sup>. 결국 중증반응은 주사 백만 건당 1건<sup>25</sup>, 치명적인 사망의 위험은 2,500,000건당 1건 정도의 빈도로 볼 수 있다<sup>26</sup>. 피하요법 관련 전신반응의 위험인자는 증상이 있는 천식, 이전의 피하요법 관련 전신반응 과거력, 피부 시험 반응성이 높은 경우가 알려져 있다<sup>27</sup>. 반면, 설하요법의 경우에는 전신반응 발생가능성이 투여당 0.056%로 매우 낮으며 중증 반응 또한 100,000투여건 중 1.4건으로 매우 드물었다<sup>28</sup>. 지금까지 확인된 설하요법 관련 사망건 또한 보고가 없었다<sup>3</sup>.

물론 면역치료의 장기적 효과에 대해 연구하기에는 오랜 시간이 소요되어 많은 연구가 되어 있지는 않지만, 일부 연구들이 면역치료 중단 후 7~12년 후에도 면역 관용 효과와 대조군에 비해 천식 증상이나 약물 사용이 훨씬 감소되어 있고, 새로운 알레르겐 감작과 알레르기비염에서 천식으로의 발생에 대한 예방 효과도 있음을 보고하였다<sup>21</sup>. 또한 면역 치료가 끝난 후 약물치료 대비, 비용을 80% 정도 절감하는 것으로도 나타났다<sup>21</sup>.

## 1) 피하 면역요법 (Subcutaneous immunotherapy, SCIT)

### (1) 천식 증상

Abramson 등<sup>15</sup>이 88개의 무작위대조시험을 메타분석한 결과를 보면, 위약 대비 면역요법의 경우, 천식 증상 호전에 효과를 보였으며(-0.59, 95% 신뢰구간 -0.83~-0.35), 그 외의 여러 메타분석 논문들에서 피하 면역요법이 증상 개선에 효과를 보인 것으로 나타났다<sup>5,29-31</sup>. 다만 이러한 효과들은 단일 알레르겐 항원을 이용했을 때에만 유의하게 나타났고 이 외의 항원 조합에 대해서는 아직 연구가 더 필요하다<sup>1,31</sup>.

### (2) 천식 약물

천식 약물 점수에서도 비슷한 결과를 보였다. Abramson 등과 여러 그룹에서 시행한 메타분석 결과에서 피하 면역요법을 시행한 그룹의 천식 약물 점수가 호전을 보였다(-0.53, 95% 신뢰구간 -0.80~-0.27)<sup>5,15,30,31</sup>. 하지만

Polzehl 등<sup>29</sup>의 분석을 보면 10개 중 5개의 연구에서는 호전을 증명하는데 실패했고, 그 중 4개 연구는 중등증-중증 천식 환자를 포함하고 있었다.

### (3) 천식 조절, 악화, 삶의 질

이 부분에서는 결론을 내릴 수 없었다.

### (4) 기관지 유발시험 및 폐기능

기관지과민성에서는 면역요법군이 위약대조군보다 비특이적 기관지과민성과 알레르겐 특이적 기관지과민성이 감소하는 것을 관찰하였다<sup>5,15,29</sup>. 하지만 폐기능에 대해서는 결론을 내릴 수 없었다. 위약 대비 면역요법의 PEF에 대한 standardized mean difference는 0.14 (95% 신뢰구간 -0.33~0.61), FEV1 -0.32 (95% 신뢰구간 -0.96~0.31)였고<sup>15</sup>, 그 외의 다른 분석들에서도 통계적으로 유의성을 밝힐 수 없었다<sup>5,31</sup>.

### (5) 안전성

면역요법으로 인한 국소적인 반응은 1~30%의 환자에서 발생할 수 있고, 아나필락시스, 천식, 비염, 두드러기 등의 전신적인 반응도 1~34%의 환자에서 발생할 수 있다<sup>5,15,29</sup>.

## 2) 설하 면역요법 (Sublingual immunotherapy, SLIT)

### (1) 천식 증상

집먼지진드기 알레르겐만을 대상으로 한 Compalati 등<sup>32</sup>과 Tao 등<sup>20</sup>이 시행한 체계적 고찰에서는 모두 설하 면역요법군이 천식 증상 점수의 유의한 감소를 보였다(-0.95, 95% 신뢰구간 -1.74~-0.15, -0.74, 95% 신뢰구간 -1.26~-0.22). Kim 등<sup>30</sup>이 소아를 대상으로 분석한 연구에서도 설하 면역요법군이 위약 대비 증상을 개선시키는 것으로 나타났다. Normansell 등<sup>19</sup>이 찾은 42개 연구 중 17개 연구에서만 증상 점수를 기록하였는데 그 중 12개 연구에서는 설하 면역요법군에서 증상을 감소시키는 것으로 나타났고, 5개 연구는 유의한 차이가 없었다. 다만 25개 무작위대조 시험들을 포함한 Calamita 등<sup>6</sup>이 시행한 메타분석에서는 천식 증상의 감소가 유의하지는 않았다(-0.38, 95% 신뢰구간 -0.79~0.03).

### (2) 천식 약물

Compalati 등<sup>32</sup>이 발표한 메타분석연구에서는 응급 구제약물 사용의 유의한 감소를 확인하였다(-1.48, 95% 신뢰구간 -2.70~-0.26). Tao 등<sup>20</sup>도 역시 천식 약물 점수가 설하 면역요법 군에서 유의하게 감소함을 확인하였고(-0.78, 95% 신뢰구간 -1.45~-0.11), Normansell 등<sup>19</sup>은 12개 연구 중 5개 연구 결과는 설하 면역요법이 유리한 것으로 나타났지만, 7개 연구는 통계적 유의성이 없었다고 보고하였고, Kim 등<sup>30</sup>은 9개 연구 중 집먼지진드기로 설하면역요법을 한 7개 연구에서 약물 점수가 유의하게 호전됨을 보고하였다. 하지만, Compalati 등<sup>32</sup>의 연구와 Tao 등<sup>20</sup>의 연구 모두 하위그룹 분석을 하였을 때에는 소아에서만 약물 점수 감소가 유의하였고 성인에서는 통계적 유의성이 사라져서 해석에 유의해야한다. 또한 Calamita 등<sup>6</sup>이 시행한 분석에서는 약물 점수가 감소하는 경향은 보였지만 통계적으로 유의하지는 않았다(-0.91, 95% 신뢰구간 -1.94~0.12).

### (3) 천식 조절, 악화, 질병 특이적 삶의 질

Calamita 등<sup>6</sup>은 7개 연구에서 천식 조절이 설하 면역요법군에서 유의하게 개선된다고 보고하였지만(위험도 차이 -0.27, 95% 신뢰구간 -0.33~-0.21, 비교위험도 0.48, 95% 신뢰구간 0.4~0.57), Tao 등<sup>20</sup>과 Kim 등<sup>30</sup>의 연구에서는 통계적 유의성을 증명할 수 없었다.

### (4) 기관지 유발시험 및 폐기능

Normansell 등<sup>19</sup>의 분석에서는 메타콜린 기관지 유발시험에서 통계적으로 유익하다는 것을 증명할 수는 없었고, Calamita 등<sup>6</sup>과 Tao 등<sup>20</sup>의 분석에서 유의한 폐기능(FEV1) 개선 효과 역시 증명할 수 없었다.

### (5) 안전성

Calamita 등<sup>6</sup>, Normansell 등<sup>19</sup>, Tao 등<sup>20</sup>의 분석에서 설하면역요법의 부작용은 대부분 입과 목의 가려움증, 발적, 부종 등 경증의 국소반응 이었고 전신반응도 대부분 생명을 위협하지 않는 수준이었다. 중증 이상 반응은 매우 드물어서 100명당 1명에서만 발생하였다<sup>19</sup>.

### 3) 피하 면역요법(SCIT)과 설하 면역요법(SLIT)의 비교

천식 증상 점수와 약물 점수 면에서는 피하 면역요법이 우수하다는 보고와 설하 면역요법이 우수하다는 보고가 혼재되어 있어 결론을 내릴 수 없었다<sup>30,33</sup>. 천식 증상과 삶의 질 면에서 두 가지 요법이 어떤 것이 더 낫다고 증명할 수는 없었지만<sup>34,35</sup>, 부작용 면에서는 설하 면역요법에서 국소반응이 더 많았고, 피하 면역요법에서 아나필락시스가 2개의 메타분석에서 각각 1건씩 관찰되었다<sup>30,33</sup>. 피하 면역요법의 경우 주사 백만 건당 1건의 치명적인 반응이 있고, 2,500,000건당 1건의 사망의 위험이 있을 수 있으므로 주의가 필요하다<sup>36</sup>. 이런 점에서 설하 요법이 안전성 면에서는 더 우월하다고 할 수 있으나<sup>28</sup>, 피하 요법의 경우에도 중증 이상 반응의 대부분이 사람의 실수 혹은 조절되지 않는 천식이 있는 경우였고<sup>36</sup>, 특히 미국에서는 면역요법 주사를 의사가 직접 혼합하고 고농도로 많이 사용하기 때문에 이러한 점은 해석할 때 염두에 두어야겠다<sup>37</sup>. 치료순응도는 아직도 논란이 있지만 두 가지 방법에 차이가 없는 것으로 알려졌으며<sup>38</sup>, 둘 다 순응도가 약물치료 만큼이나 좋지 않기 때문에, 의료진의 교육이 필수적이라 하겠다<sup>4</sup>. 이에 두 가지 요법의 장점을 이용하여 둘을 혼합하는 시도도 이루어지고 있으며<sup>39</sup>, 설하 면역요법의 경우 알약 형태도 사용이 가능하며 그 효과 또한 증명된 바 있다<sup>14,17</sup>.

### 4) 금기

알레르겐 면역요법의 절대적, 상대적 금기는 주로 이상반응 발생 시 환자의 안전성과 관련이 있으며, Table 1과 같다<sup>40</sup>. 하지만 이러한 금기 사항은 절대적이지 않고, 환자 개개인의 상태에 대한 평가가 기반이 되어야 하며, 면역요법을 처방하는 의사가 면역요법의 위험과 이익에 대해 고려해서 선택해야 한다.

## 3. 결론

지금까지의 체계적 고찰들을 살펴보면, 천식 증상과 약물을 줄일 수 있다는 점에서는 면역요법이 효과가 있었다. 또한 아직까지는 피하 면역요법과 설하 면역요법 중 어떤 것이 더 우수하다고 결론 내리기 어려웠다. 물론 하위그룹을 분석했을 때, 나이와 알레르겐 종류, 몇 개의 알레르겐을 포함시키는 지에 따라 효과의 차이는 보였지만, 안전성 면에서 두 가지 면역치료 모두 치명적인 부작용은 거의 없었고, 다만 전신 부작용이 더 적다는 점에서 설하 면역요법이 조금 더 안전성은 우월한 것으로 생각된다. 비록 폐기능이나 삶의 질 등 다른 지표에서는 만족할 만한 효과는 도출하지 못했지만, 이는 연구마다 다른 지표를 사용하고 있어 결론을 내리기 어려운 부분이 있었다. 따라서 향후 면역치료의 효과에 대한 연구가 더 필요할 것으로 생각되며, 각 연구들의 결과 지표를 비교할 수 있도록 공통 지표를 사용하는 연구 설계를 하는 것도 필요하겠다. 최근 개인 맞춤 의료가 주요한 화두로 떠오른 지금, 알레르겐 면역치료야 말로 대표적인 개인 맞춤 의료라고 할 수 있으며<sup>4</sup>, 환자들에게 적용할 만한 근거도 충분하므로, 현재보다는 조금

**Table 1.** Absolute/relative contraindications for allergen-specific immunotherapy (AIT)

Absolute contraindications	Relative contraindications
Uncontrolled asthma	Partially controlled asthma
Autoimmune disorders in active form	Autoimmune disorders in remission
Malignant neoplasias	$\beta$ -Blockers
Pregnancy (initiation of AIT)	Cardiovascular diseases
Children (<2 years of age)	Children (2~5 years of age)
Acquired immune deficiency syndrome (AIDS)	Human immunodeficiency virus (HIV) infection
	Psychiatric and/or mental disorders
	Chronic infections
	Immunodeficiencies
	Use of immunosuppressive drugs

더 적극적으로 치료를 시도해 볼 수 있겠다.

## References

1. Asamoah F, Kakourou A, Dhami S, Lau S, Agache I, Muraro A, et al. Allergen immunotherapy for allergic asthma: a systematic overview of systematic reviews. *Clin Transl Allergy* 2017;7:25.
2. GINA report. Global strategy for asthma management and prevention [Internet]. 2017 [cited 2017 Nov 19]. Available from: <http://ginasthma.org>.
3. Jutel M, Agache I, Bonini S, Burks AW, Calderon M, Canonica W, et al. International consensus on allergy immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 2015;136:556-68.
4. Canonica GW, Bagnasco D, Ferrantino G, Ferrando M, Passalacqua G. Update on immunotherapy for the treatment of asthma. *Curr Opin Pulm Med* 2016;22:18-24.
5. Ereksomima N, Suarez-Cuervo C, Ramanathan M, Kim JM, Chelladurai Y, Segal JB, et al. Effectiveness of subcutaneous immunotherapy for allergic rhinoconjunctivitis and asthma: a systematic review. *Laryngoscope* 2014;124:616-27.
6. Calamita Z, Saconato H, Pelá AB, Atallah AN. Efficacy of sublingual immunotherapy in asthma: systematic review of randomized-clinical trials using the Cochrane Collaboration method. *Allergy* 2006;61:1162-72.
7. Zuberbier T, Bachert C, Bousquet PJ, Passalacqua G, Walter Canonica G, Merk H, et al. GA<sup>2</sup> LEN/EAACI pocket guide for allergen-specific immunotherapy for allergic rhinitis and asthma. *Allergy* 2010;65:1525-30.
8. Canonica GW, Cox L, Pawankar R, Baena-Cagnani CE, Blaiss M, Bonini S, et al. Sublingual immunotherapy: World Allergy Organization position paper 2013 update. *World Allergy Organ J* 2014;7:6.
9. Compalati E, Braidó F, Canonica GW. An update on allergen immunotherapy and asthma. *Curr Opin Pulm Med* 2014;20:109-17.
10. Durham SR, Walker SM, Varga EM, Jacobson MR, O'Brien F, Noble W, et al. Long-term clinical efficacy of grass-pollen immunotherapy. *N Engl J Med* 1999;341:468-75.
11. Des Roches A, Paradis L, Knani J, Hejjoui A, Dhivert H, Chanez P, et al. Immunotherapy with a standardized *Dermatophagoides pteronyssinus* extract. V. Duration of the efficacy of immunotherapy after its cessation. *Allergy* 1996;51:430-3.
12. 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.
13. Stelmach I, Sobocińska A, Majak P, Smejda K, Jerzyńska J, Stelmach W. Comparison of the long-term efficacy of 3- and 5-year house dust mite allergen immunotherapy. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2012;109:274-8.
14. Mosbech H, Deckelmann R, de Blay F, Pastorello EA, Trebas-Pietras E, Andres LP, et al. Standardized quality (SQ) house dust mite sublingual immunotherapy tablet (ALK) reduces inhaled corticosteroid use while maintaining asthma control: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Allergy Clin Immunol* 2014;134:568-75.e7.
15. Abramson MJ, Puy RM, Weiner JM. Injection allergen immunotherapy for asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;(8):CD001186.
16. Lin SY, Ereksomima N, Kim JM, Ramanathan M, Suarez-Cuervo C, Chelladurai Y, et al. Sublingual immunotherapy for the treatment of allergic rhinoconjunctivitis and asthma: a systematic review. *JAMA* 2013;309:1278-88.
17. de Blay F, Kuna P, Prieto L, Ginko T, Seitzberg D, Riis B, et al. SQ HDM SLIT-tablet (ALK) in treatment of asthma—post hoc results from a randomised trial. *Respir Med* 2014;108:1430-7.
18. Marogna M, Braidó C, Bruno ME, Colombo C, Colombo F, Massolo A, et al. The contribution of sublingual immunotherapy to the achievement of control in birch-related mild persistent asthma: a real-life randomised trial. *Allergol Immunopathol (Madr)* 2013;41:216-24.
19. Normansell R, Kew KM, Bridgman AL. Sublingual immunotherapy for asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;(8):CD011293.
20. Tao L, Shi B, Shi G, Wan H. Efficacy of sublingual immunotherapy for allergic asthma: retrospective meta-analysis of randomized, double-blind and placebo-controlled trials. *Clin Respir J* 2014;8:192-205.
21. Burks AW, Calderon MA, Casale T, Cox L, Demoly P, Jutel M, et al. Update on allergy immunotherapy: American Academy of Allergy, Asthma & Immunology/European Academy of Allergy and Clinical Immunology/PRACTALL con-

- sensus report. *J Allergy Clin Immunol* 2013;131:1288-96.e3.
22. Cox L, Larenas-Linnemann D, Lockey RF, Passalacqua G. Speaking the same language: The World Allergy Organization Subcutaneous Immunotherapy Systemic Reaction Grading System. *J Allergy Clin Immunol* 2010;125:569-74, 574.e1-4.e7.
  23. Epstein TG, Liss GM, Murphy-Berendts K, Bernstein DI. AAAAI/ACAAI surveillance study of subcutaneous immunotherapy, years 2008-2012: an update on fatal and nonfatal systemic allergic reactions. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2014;2:161-7.
  24. Bernstein DI, Epstein T, Murphy-Berendts K, Liss GM. Surveillance of systemic reactions to subcutaneous immunotherapy injections: year 1 outcomes of the ACAAI and AAAAI collaborative study. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2010;104:530-5.
  25. Amin HS, Liss GM, Bernstein DI. Evaluation of near-fatal reactions to allergen immunotherapy injections. *J Allergy Clin Immunol* 2006;117:169-75.
  26. Roy SR, Sigmon JR, Olivier J, Moffitt JE, Brown DA, Marshall GD. Increased frequency of large local reactions among systemic reactors during subcutaneous allergen immunotherapy. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2007;99:82-6.
  27. Cox L, Nelson H, Lockey R, Calabria C, Chacko T, Finegold I, et al. Allergen immunotherapy: a practice parameter third update. *J Allergy Clin Immunol* 2011;127(1 Suppl):S1-55.
  28. 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.
  29. Polzehl D, Keck T, Riechelmann H. Analysis of the efficacy of specific immunotherapy with house-dust mite extracts in adults with allergic rhinitis and/or asthma. *Laryngorhinootologie* 2003;82:272-80.
  30. Kim JM, Lin SY, Suarez-Cuervo C, Chelladurai Y, Ramanathan M, Segal JB, et al. Allergen-specific immunotherapy for pediatric asthma and rhinoconjunctivitis: a systematic review. *Pediatrics* 2013;131:1155-67.
  31. Lu Y, Xu L, Xia M, Li Y, Cao L. The efficacy and safety of subcutaneous immunotherapy in mite-sensitized subjects with asthma: a meta-analysis. *Respir Care* 2015;60:269-78.
  32. Compalati E, Passalacqua G, Bonini M, Canonica GW. The efficacy of sublingual immunotherapy for house dust mites respiratory allergy: results of a GA2LEN meta-analysis. *Allergy* 2009;64:1570-9.
  33. Chelladurai Y, Suarez-Cuervo C, Erekosima N, Kim JM, Ramanathan M, Segal JB, et al. Effectiveness of subcutaneous versus sublingual immunotherapy for the treatment of allergic rhinoconjunctivitis and asthma: a systematic review. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2013;1:361-9.
  34. Dretzke J, Meadows A, Novielli N, Huissoon A, Fry-Smith A, Meads C. Subcutaneous and sublingual immunotherapy for seasonal allergic rhinitis: a systematic review and indirect comparison. *J Allergy Clin Immunol* 2013;131:1361-6.
  35. Eifan AO, Akkoc T, Yildiz A, Keles S, Ozdemir C, Bahceciler NN, et al. Clinical efficacy and immunological mechanisms of sublingual and subcutaneous immunotherapy in asthmatic/rhinitis children sensitized to house dust mite: an open randomized controlled trial. *Clin Exp Allergy* 2010;40:922-32.
  36. Epstein TG, Liss GM, Murphy-Berendts K, Bernstein DI. AAAAI and ACAAI surveillance study of subcutaneous immunotherapy, year 3: what practices modify the risk of systemic reactions? *Ann Allergy Asthma Immunol* 2013;110:274-8, 278.e1.
  37. Cox L, Jacobsen L. Comparison of allergen immunotherapy practice patterns in the United States and Europe. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2009;103:451-59; quiz 459-61, 495.
  38. Cox LS, Hankin C, Lockey R. Allergy immunotherapy adherence and delivery route: location does not matter. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2014;2:156-60.
  39. Keles S, Karakoc-Aydiner E, Ozen A, Izgi AG, Tevetoglu A, Akkoc T, et al. A novel approach in allergen-specific immunotherapy: combination of sublingual and subcutaneous routes. *J Allergy Clin Immunol* 2011;128:808-15.e7.
  40. Pitsios C, Demoly P, Bilò MB, Gerth van Wijk R, Pfaar O, Sturm GJ, et al. Clinical contraindications to allergen immunotherapy: an EAACI position paper. *Allergy* 2015;70:897-909.