

## Revisión

# Inmunoterapia sublingual con alérgenos: situación actual

F. DE LA TORRE

Médico, ALK-ABELLÓ, S.A

### RESUMEN

**Objetivo:** En las últimas dos décadas, la inmunoterapia sublingual con alérgenos (SLIT) se ha posicionado como una forma segura y eficaz en el tratamiento de la enfermedad alérgica respiratoria.

A continuación, se resumirán los aspectos más relevantes, especialmente desde el punto de vista pediátrico de esta forma de tratamiento.

**Desarrollo:** Distintos estudios han mostrado que SLIT presenta un adecuado perfil de tolerancia, tanto en niños como en adultos. Respecto a su eficacia, se han efectuado diferentes ensayos doble ciego frente a placebo, tanto en rinitis como en asma, recogidos luego en distintos meta-análisis, donde se ve la capacidad de esta forma de tratamiento para reducir los síntomas alérgicos y el consumo de medicación. Asimismo se están obteniendo esperanzadores resultados en patologías menos comunes como la alergia al látex o a los alimentos. Además, es capaz de prevenir el desarrollo de asma en niños con rinitis alérgica, y mantener la eficacia alcanzada al final del tratamiento, una vez interrumpido éste.

**Conclusiones:** Aunque aún queda camino por recorrer, SLIT ha demostrado ser una alternativa terapéutica de pri-

mera línea en el tratamiento de la enfermedad alérgica respiratoria, tanto en niños como en adultos.

**Palabras clave:** Inmunoterapia sublingual; Rinitis alérgica; Asma alérgica.

### ABSTRACT

**Objective:** In the last two decades, sublingual immunotherapy with allergens (SLIT) has been shown as an effective and safe treatment in allergic respiratory disease.

The most relevant topics in connection with this therapy will be summarized, especially from a paediatric point of view.

**Development:** Different studies have shown that SLIT has an adequate tolerance profile both in children and adults. Regarding to efficacy of this kind of treatment, several double-blind, placebo-controlled studies have been carried out both in rhinitis and asthma. Most of these studies have been analyzed in different meta-analysis proving the capacity of SLIT in reduction of symptoms and medication score. On the other hand, SLIT seems to be a good alternative in less prevalent diseases as latex or food allergy. SLIT is able to prevent the onset of asthma in children with allergic rhini-

Correspondencia: Fernando de la Torre. ALK-Abelló, S.A. C/ Miguel Fleta, 19. 28037 Madrid  
Correo electrónico: fernando.delatorre@alk-abello.com

© 2008 Sociedad de Pediatría de Asturias, Cantabria, Castilla y León  
Éste es un artículo de acceso abierto distribuido bajo los términos de la licencia Reconocimiento-No Comercial de Creative Commons (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/2.5/es/>), la cual permite su uso, distribución y reproducción por cualquier medio para fines no comerciales, siempre que se cite el trabajo original.

tis, as well as to maintain the efficacy reached at the end of treatment once the treatment has been stopped.

**Conclusions:** Despite of further studies are necessary, SLIT is a good alternative in the treatment of allergic respiratory disease, both in children and adults, reducing severity and frequency of symptoms and the need for rescue medication.

**Key words:** Sublingual immunotherapy; Allergic rhinitis; Allergic asthma.

## INTRODUCCIÓN

En las últimas dos décadas, la inmunoterapia sublingual con alérgenos (SLIT) se ha posicionado como una forma segura y eficaz en el tratamiento de la enfermedad alérgica respiratoria. Desde sus inicios, en los que la comunidad científica solicitaba más datos para poder dar una opinión fundada sobre sus posibles indicaciones<sup>(1)</sup>, la SLIT pasó a ser considerada por la OMS<sup>(2)</sup> como una alternativa válida a la forma tradicional de administración de la inmunoterapia (vía subcutánea SCIT), hasta hoy en día, en que la SLIT ha alcanzado un nivel de evidencia A en el tratamiento de la enfermedad alérgica<sup>(3)</sup>, se ha recorrido un largo camino. A continuación trataremos de resumir los aspectos más relevantes, especialmente desde del punto de vista pediátrico.

## SEGURIDAD

Los primeros estudios de farmacovigilancia<sup>(4,5)</sup> aportaron datos respecto a la buena tolerancia de SLIT. En este aspecto, cabe destacar el trabajo de Di Rienzo y cols<sup>(5)</sup>, realizado sobre un total de 268 niños a los que se administraron cerca de 96.000 dosis, y en el que tan sólo se registraron 8 efectos adversos, ninguno de ellos grave. Este perfil de tolerancia se ha ido confirmando a lo largo de diferentes ensayos doble ciego controlados frente a placebo, tal y como se recoge en un reciente meta-análisis<sup>(6)</sup>.

La cada vez mejor caracterización de los extractos alérgicos ha permitido llevar a cabo estudios adecuadamente diseñados en los que se ha visto que SLIT puede ser administrado sin necesidad de fase de incremento de dosis<sup>(7-11)</sup>, tal y como tradicionalmente se venía haciendo. Sin embar-

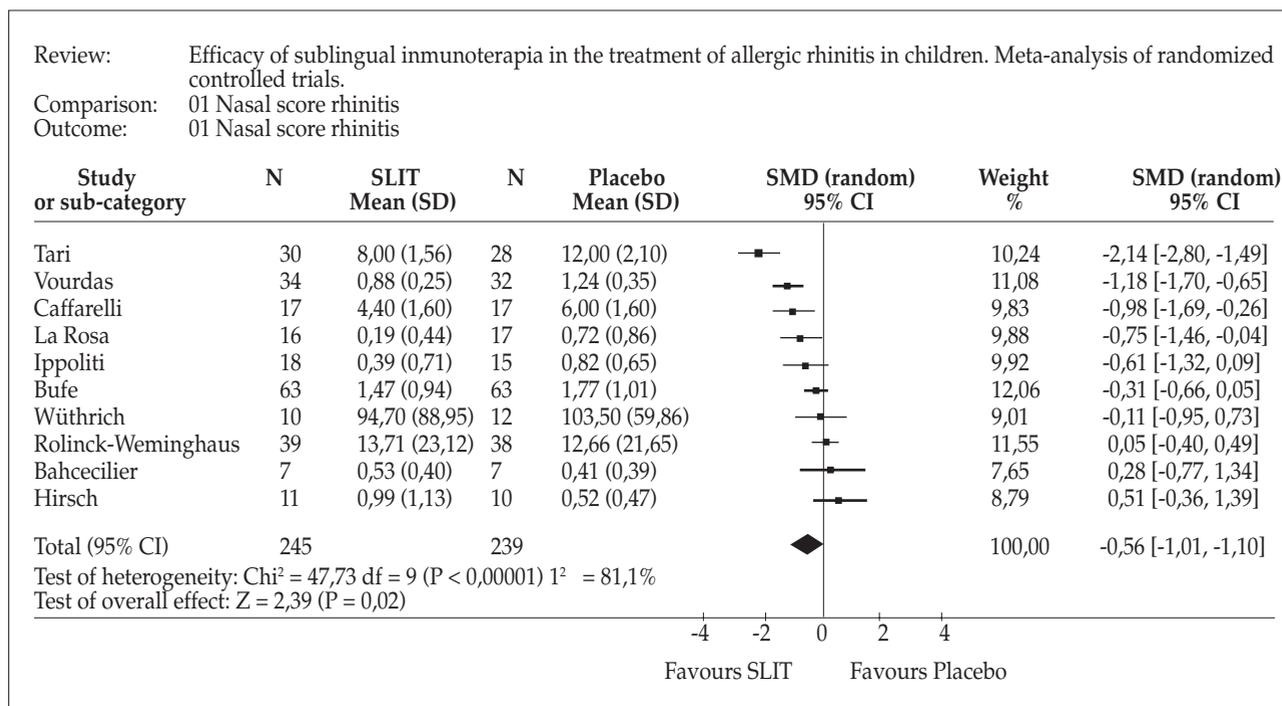
go, es importante tanto en niños como en adultos, pero sobre todo en los primeros, antes de administrar la primera dosis, poder discutir con el paciente los posibles efectos adversos que pueden aparecer y la forma de actuación frente a ellos. Una adecuada información al paciente minimiza los riesgos inherentes a todo tipo de tratamiento y permite mejorar el grado de cumplimiento.

## EFICACIA

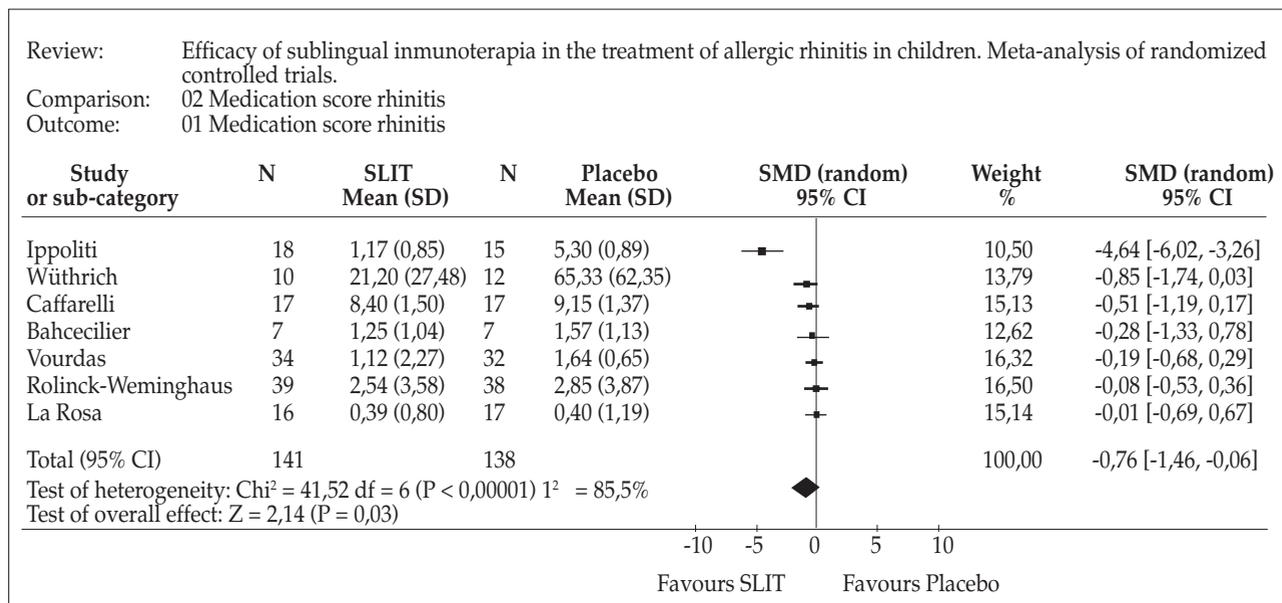
Antes de abordar de forma específica este capítulo, resulta imprescindible definir qué queremos decir cuando hablamos de eficacia en el caso de la inmunoterapia específica con alérgenos, ya sean administrados por vía sublingual o subcutánea. Así, se habla de eficacia cuando se obtiene una reducción de al menos un 30% en la puntuación de síntomas y en el consumo de medicación necesario para su control, todo ello durante la época de mayor exposición alérgica.

### Rinitis alérgica

En un meta-análisis recientemente publicado<sup>(12)</sup>, en el que se han incluido 10 ensayos clínicos doble ciego frente a placebo, con un total de 484 pacientes evaluables, se ha podido comprobar la eficacia de la inmunoterapia en el tratamiento de la rinitis alérgica (con un 59% de pacientes que también padecían asma) en población pediátrica (3-18 años de edad), tanto en lo que se refiere a la puntuación de síntomas (SMD, -0,56; 95% CI, -1,01,-0,10; P = ,02, Fig. 1) como a la de medicación (SMD, -0,76; 95% CI, -1,46, -0,06; P = ,03, Fig. 2). Sin embargo, hay que tener en cuenta que la interpretación de los meta-análisis en inmunoterapia no siempre es sencilla, ya que en un mismo análisis se utilizan estudios realizados con alérgenos perennes con otros en los que el alérgeno era estacional, diferentes dosis y esquemas de tratamiento e incluso diferentes tipos de puntuaciones para síntomas y medicación, ya que no existe una escala estandarizada. Pero, aun con estas consideraciones, los resultados obtenidos indican un beneficio clínico para los pacientes. Estos resultados aparentemente chocan con la reciente publicación<sup>(13)</sup> de un estudio realizado sobre 168 jóvenes en Holanda, todos ellos con diagnóstico de rinitis alérgica por sensibilización a gramíneas, en el que no se observa beneficio clínico tras 2 años de tratamiento. Aunque los autores



**Figura 1.** Gráfica recogida de “Penagos M, Compalati E, Tarantini F, Baena-Cagnani R et al. Efficacy of sublingual immunotherapy in the treatment of allergic rhinitis in pediatric patients 3 to 18 years of age: a meta-analysis of randomized, placebo-controlled, double-blind trials. Ann Allergy Asthma Immunol 2006; 97: 141-8” referente al análisis de los síntomas nasales (Fernando de la Torre).



**Figura 2.** Gráfica recogida de “Penagos M, Compalati E, Tarantini F, Baena-Cagnani R et al. Efficacy of sublingual immunotherapy in the treatment of allergic rhinitis in pediatric patients 3 to 18 years of age: a meta-analysis of randomized, placebo-controlled, double-blind trials. Ann Allergy Asthma Immunol 2006; 97: 141-8” referente al análisis del consumo de medicación (Fernando de la Torre).

del citado estudio concluyen que "SLIT no puede ser recomendada para médicos generales como modalidad terapéutica en jóvenes con alergia a gramíneas", la conclusión debería ser más precisa, especificando que es un determinado producto, a una determinada dosis y con una determinada estandarización, el que no ha sido eficaz. Son ya muchos los ensayos en los que se ha demostrado la eficacia de esta vía de administración, por lo que no parece que se pueda continuar hablando de SLIT de forma genérica. Y esta afirmación se puede avalar mediante los resultados de recientes ensayos en los que claramente se demuestra que la eficacia es dosis dependiente<sup>(8)</sup> y que ya en el primer año de tratamiento, analizada una muestra de 634 pacientes con rinoconjuntivitis por sensibilización a gramíneas provenientes de 51 centros de 8 países, las diferencias del grupo SLIT respecto al grupo placebo fueron de un 30% en síntomas y de un 38% en medicación<sup>(11)</sup>. Tras el segundo año de tratamiento<sup>(39)</sup>, estos porcentajes se incrementaron al 36% en síntomas (44% de reducción en la mediana) y al 46% en medicación (73% de reducción de la mediana).

### Asma alérgica

Al igual que en el caso anterior, recientemente se publicó un meta-análisis sobre la eficacia de SLIT en el asma<sup>(15)</sup>, tanto para niños como para adultos. Y, tal y como se comentó para la rinitis, destacar en primer lugar la gran heterogeneidad en los resultados, que hace difícil valorar adecuadamente el tratamiento. Así, los autores encuentran diferencias significativas en lo que denominan "mejoría general del asma", no se registran diferencias significativas en la puntuación de síntomas asmáticos pero sí en los síntomas alérgicos en general, lo que refuerza el papel de tratamiento global de la inmunoterapia con alérgenos, ocurriendo un efecto similar en cuanto al uso de medicación.

Sin embargo, si nos fijamos en el análisis de los síntomas de asma y el uso de medicación antiasmática efectuado en este meta-análisis, el estudio de Pajno y cols.<sup>(16)</sup> realizado en población infantil, destaca de forma importante. Se trata de un ensayo doble ciego controlado con placebo, en el que se incluyeron un total de 24 niños (8-15 años) con asma leve o moderada por sensibilización a ácaros. Tras el primer año de tratamiento se observan reducciones significativas en el uso de medicación, tanto en el grupo placebo (30,18%,  $p = 0,0039$ ) como en el activo (47,51%,  $p = 0,0005$ ).

Sin embargo, tras el segundo año de tratamiento, el uso de medicación desciende en el grupo activo, respecto al período basal, en un 68,16%, mientras que el grupo placebo no experimenta ya variaciones (Fig. 3). A los 2 años de tratamiento, en el grupo activo hay una reducción significativa en los episodios de asma (60,7%) muy superior a la del grupo placebo (18,75%). Igual ocurrió en cuanto a los episodios nocturnos de asma (57,14 y 11,7%, respectivamente).

Además se observa como SLIT, tras dos años de tratamiento, es capaz de evitar la caída en la respuesta a la metacolina acaecida en pacientes asmáticos por sensibilización a *Parietaria*, lo que no ocurre en el grupo placebo tratado con medicación sintomática<sup>(17)</sup>.

### Alergia a los alimentos

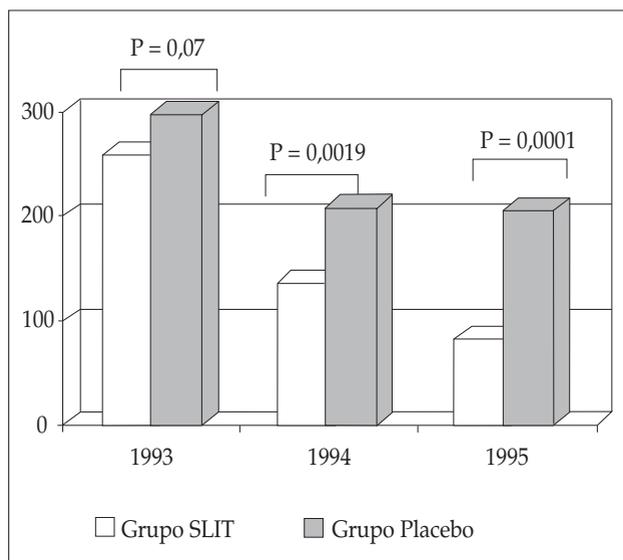
Se trata de un nuevo campo en el que se están obteniendo resultados esperanzadores. En concreto existen dos estudios. Uno es el publicado por Enrique y cols.<sup>(18)</sup> realizado en pacientes con alergia a frutos secos (avellana). Tras 8-12 semanas de tratamiento, la cantidad de alimento necesaria para inducir síntomas se incrementó de forma significativa en el grupo activo y no en el grupo placebo. Un segundo estudio se ha realizado sobre pacientes alérgicos a melocotón<sup>(19)</sup>, que es una de las causas de alergia alimentaria más comunes en España, y en el que, tras 6 meses de tratamiento, se observa un significativo descenso en el grupo activo de la sensibilidad cutánea a esta fruta, junto con un incremento de la IgG4 específica, lo que no se observa en el grupo placebo.

### Alergia a látex

En los últimos años se ha trabajado en la desensibilización al látex por medio de SLIT, obteniéndose un buen nivel de eficacia<sup>(20,21)</sup> y con mejor tolerancia que cuando el extracto se administra por vía subcutánea<sup>(22)</sup>, aunque se ha registrado una reacción anafiláctica en un adulto<sup>(23)</sup>. En el caso de la población infantil, se han obtenido resultados esperanzadores en el caso de niños multioperados con alergia a látex<sup>(24)</sup>, aunque el pequeño tamaño muestral obliga a ser cautos en cuanto a obtener conclusiones definitivas.

### Eficacia a largo plazo

La inmunoterapia subcutánea (SCIT) ha demostrado mantener el grado de eficacia alcanzado al final del trata-



**Figura 3.** Reducción del consumo de medicación en niños con asma por sensibilización a ácaros (Fernando de la Torre).

miento, una vez se ha interrumpido éste, durante un período de al menos 3 años<sup>(25)</sup>. En el caso de SLIT, el único estudio donde se ha estudiado este efecto a largo plazo es el publicado por Di Riezo y cols.<sup>(26)</sup>. Se trata de un estudio observacional, en el que tras 5 años de tratamiento, en el grupo con SLIT más medicación (35 pacientes) sólo 4 pacientes necesitaban medicación antiasmática, de los 31 en el período basal, mientras que en el grupo tratado sólo con medicación estas cifras eran de 23 y 24, respectivamente. Tras este período de tiempo se interrumpió el tratamiento y, 5 años después, en el grupo primero sólo 3 pacientes seguían necesitando medicación antiasmática, mientras que en el segundo grupo la cifra era de 24.

### SLIT vs. SCIT

Existen varios estudios en los que retrata de comparar ambas vías de tratamiento, aunque solamente en 2 de ellos<sup>(27,28)</sup> se utiliza el diseño doble ciego "doble-dummy". En ambos estudios no se registran diferencias significativas entre ambas vías de administración respecto al grado de eficacia clínica que con ambas se alcanza, aunque por el bajo número de pacientes incluidos en cada uno de ellos, probablemente debido a la dificultad de obtener a pacientes por lo complicado de un diseño de estas características, hay que

ser prudente a la hora de sacar conclusiones definitivas sobre la equivalencia de ambas vías de administración.

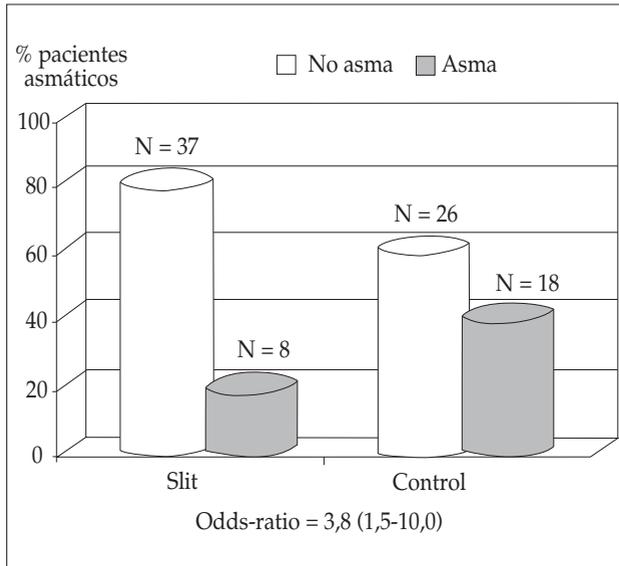
### ASPECTOS PREVENTIVOS

Uno de los aspectos más relevantes de la inmunoterapia es la capacidad de este tratamiento para alterar el curso natural de la enfermedad alérgica, evitando la progresión de rinitis a asma<sup>(2)</sup>. Este importante aspecto de la inmunoterapia ha sido documentado en niños tanto en SCIT<sup>(29)</sup> como en SLIT<sup>(30)</sup>. En este segundo caso se trata de un estudio abierto y randomizado en el que se incluyeron un total de 113 niños con edades entre los 5 y los 14 años. Todos ellos fueron diagnosticados de rinoconjuntivitis alérgica por sensibilización a gramíneas, y en el momento de su inclusión ninguno había presentado síntomas de asma. Tras 3 años de tratamiento, 8 de 45 desarrollaron asma en el grupo tratado con SLIT, mientras que en el grupo con medicación la cifra fue 18 de 44 (O.R.: 3,8, CI 95%: 1,5-10,0, Fig. 4).

### CAMBIOS INMUNOLÓGICOS

Éste ha sido uno de los campos tradicionalmente más controvertidos en SLIT, especialmente porque en varios de los primeros ensayos doble ciego realizados con esta forma de tratamiento no se apreciaban cambios en los valores de IgE e IgG4 específicas, lo que sí ocurría cuando la administración se hacía por vía subcutánea. Sin embargo, y a pesar de que aún queda un largo camino por recorrer, estudios posteriores han ido clarificando algo el mecanismo de acción de esta forma de tratamiento. Así, Passalacqua y cols.<sup>(31)</sup> comprobaron que SLIT era capaz de reducir la respuesta inflamatoria del sistema inmunológico mediada por alérgeno, con un descenso en los valores de neutrófilos, eosinófilos y de la molécula de adhesión intercelular ICAM1 en el grupo activo, tras provocación nasal específica, lo que no se observaba en el grupo placebo. Otros estudios<sup>(32,33)</sup> analizaron también los efectos antiinflamatorios de SLIT.

En el año 2003, Ippoliti y cols.<sup>(34)</sup> estudiaron a 86 niños con asma por sensibilización a ácaros en un estudio doble ciego frente a placebo. En él observaron cómo, tras 6 meses



**Figura 4.** Prevención de desarrollo de asma en niños con rinitis alérgica por sensibilización a gramíneas (Fernando de la Torre).

de tratamiento, se producía un descenso de la proteína catiónica del eosinófilo (ECP), de la IL-13 y de la prolactina, lo que lleva a pensar en la capacidad de la SLIT para modular la síntesis de citoquinas Th2 y de disminuir la activación de los linfocitos T, lo que vendría inducido por la reducción de la IL-13 y el descenso en los niveles de prolactina respectivamente. Sovalain y cols.<sup>(35)</sup> observaron en niños como en el grupo placebo se producía un incremento en la expresión de IL-5, mientras que en los niños en tratamiento activo se producía un incremento de la IL-10.

Estudios más recientes muestran cómo la actuación de SLIT sobre el sistema inmune es dosis y tiempo dependiente, con incrementos en los niveles de IgG, IgA e IgE específicas a gramíneas<sup>(36)</sup>.

#### COSTE-EFECTIVIDAD Y CUMPLIMIENTO

Se trata de dos cuestiones que estaban pendientes en SLIT. Primero saber si se trata de un tratamiento coste-efectivo o no y, por otro lado, conocer cuál podía ser el grado de cumplimiento de un tratamiento a largo plazo de administración domiciliaria.

Recientemente se han publicado los resultados de un estudio multicéntrico multinacional<sup>(37)</sup> en el que se llevó a cabo un análisis prospectivo farmacoeconómico, en el que se utilizó como medida el QALY (*Quality Adjusted Life Years*: año de vida ajustado por la calidad). El coste por QALYs ganados fue similar en los 7 países en los que se realizó el estudio (entre 12.930 € y 18.263 €). El análisis realizado por los autores muestra que SLIT es un tratamiento coste-efectivo cuando el coste anual de tratamiento se encuentra por debajo de los 2.200 €.

Respecto al cumplimiento, problema íntimamente ligado a la eficacia del tratamiento, en un reciente trabajo<sup>(38)</sup> llevado a cabo sobre una muestra de 71 niños se observó que el grado de cumplimiento era superior al 75%, a los 3 meses de tratamiento en el 85% de los pacientes, y a los 56 meses en el 84%.

#### CONCLUSIONES

A pesar de que quedan aún muchas cuestiones por resolver, tales como un más exacto conocimiento de los mecanismos de acción, conocer el efecto a largo plazo mediante un estudio con un diseño adecuado, establecer la dosis óptima para algunos alérgenos, su impacto en la calidad de vida de los pacientes, su seguridad en grupos de alto riesgo o establecer una adecuada monitorización del tratamiento, se trata sin duda de un tratamiento eficaz y seguro en el tratamiento de la enfermedad alérgica respiratoria.

#### BIBLIOGRAFÍA

1. EAACI Position Paper. Immunotherapy. Malling HJ, Weeke B, eds. *Allergy* 1993; 48 (14): 9-35.
2. WHO Position Paper. Allergen immunotherapy: therapeutic vaccines for allergic diseases. *Allergy* 1998; 53 (44).
3. Bousquet J and the ARIA Workshop Group. Allergic Rhinitis and its impact on Asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 108 (5): S148-S334.
4. Almagro E, Asensio O, Bartolomé JM, Bosque M, de la Hoz B, Dolz I et al. Estudio multicéntrico de farmacovigilancia de inmunoterapia sublingual en pacientes alérgicos. *Allergol et Immunopathol* 1995; 23 (4): 153-9.
5. Di Rienzo V, Pagani A, Parmiani S, Passalacqua G, Canonica GW. Post-marketing surveillance study on the safety of sublingual immunotherapy in pediatric patients. *Allergy* 1999; 54: 1110-3.

6. Wilson DR, Torres Lima M, Durham SR. Sublingual immunotherapy for allergic rhinitis: systematic review and meta-analysis. *Allergy* 2005; 60: 4-12.
7. Rodríguez F, Boquete M, Ibáñez MD, de la Torre-Martínez F, Tabar AI. Once daily sublingual immunotherapy without up-dosing. A new treatment schedule. In *Arch Allergy Immunol* 2006; 140: 321-6.
8. Durham SR, Yang WH, Pedersen MR, Johansen M et al. Sublingual immunotherapy with once-daily grass allergen tablets: A randomized controlled trial in seasonal allergic rhinoconjunctivitis. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 117: 802-9.
9. Kleinme-Tebbe J, Ribel M, Herold DA. Safety of a SQ-standardized grass allergen tablet for sublingual immunotherapy: a randomized, placebo-controlled trial. *Allergy* 2006; 61: 181-4.
10. Dahl R, Stender A, Rak S. Specific immunotherapy with standardized grass allergen tablets in asthmatics with rhinoconjunctivitis. *Allergy* 2006; 61: 185-90.
11. Dahl R, Kapp A, Colombo G, de Monchy JGR, Rak S, Emminger W et al. Efficacy and safety of sublingual immunotherapy with grass allergen tablets for seasonal allergic rhinoconjunctivitis. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 118: 434-40.
12. Penagos M, Compalati E, Tarantini F, Baena-Cagnani R, Huerta J, Passalacqua G, Canonica GW. Efficacy of sublingual immunotherapy in the treatment of allergic rhinitis in pediatric patients 3 to 18 years of age: a meta-analysis of randomized, placebo-controlled, double-blind trials. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2006; 97: 141-8.
13. Röder E, Berger MY, Hop WCJ, Bernsen RMD, de Groot H, van Wijk RG. Sublingual immunotherapy with grass pollen is not effective in symptomatic youngsters in primary care. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 119 (4): 892-8.
14. Emminger W, Dahl R, Kapp A, Colombo G, de Monchy J, Rak S et al. Progressive effect of grass tablet immunotherapy during long-term treatment in patients with rhinoconjunctivitis. *Allergy* 2007; 62 (Suppl. 83): 663 (Abstract).
15. Calamita Z, Saconato H, Pelá AB, Atallah AN. Efficacy of sublingual immunotherapy in asthma: a systematic review of randomized-clinical trials using the Cochrane Collaboration method. *Allergy* 2006; 61: 1162-72.
16. Pajno GB, Morabito L, Barberio G. Clinical and immunologic effects of long-term sublingual immunotherapy in asthmatic children sensitized to mites: a double-blind, placebo-controlled study. *Allergy* 2000; 55: 842-9.
17. Pajno GB, Passalacqua G, Vita D, Caminiti L, Parmiani S, Barberio G. Sublingual immunotherapy abrogates seasonal bronchial hyperresponsiveness in children with Parietaria-induced respiratory allergy: a randomized controlled trial. *Allergy* 2004; 59: 883-7.
18. Enrique E, Pineda F, Malek T, Bartra J, Basagaña M, Tella R et al. Sublingual immunotherapy for hazelnut food allergy: A randomized, double-blind, placebo-controlled study with a standardized hazelnut extract. *J Allergy Clin Immunol* 2005; 116: 1073-9.
19. Tabar A, González-Mancebo E, Martín S, García B, Díaz de Durana MA, Ledesma A et al. Double-blind, placebo-controlled clinical trial of sublingual peach immunotherapy cutaneous response, immunological changes and tolerance. *Allergy* 2007; 62 (Suppl. 83): 707 (Abstract).
20. Patriarca G, Nucera E, Pollastrini E, Roncallo C, Roncallo C, Buonomo A et al. Sublingual desensitization: a new approach to latex allergy problem. *Anesth Analg* 2002; 95: 956-60.
21. Cisteró-Bahima A, Sastre J, Enrique E, Fernández M, Alonso R, Quirce S et al. Tolerance and effects on skin reactivity to latex of sublingual rush immunotherapy with a latex extract. *J Invest Allergol Clin Immunol* 2004; 14 (1): 17-25.
22. Sastre J, Fernández-Nieto Mar, Rico P, Martín S, Barber D, Cuesta J et al. Specific immunotherapy with a standardized latex extract in allergic workers: A double-blind, placebo-controlled study. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 11: 985-94.
23. Antico A, Pagani M, Crema A. Anaphylaxis by latex sublingual immunotherapy. *Allergy* 2006; 61: 1236-7.
24. Nucera E, Schiavino D, Pollastrini E, Rendeli C, Pietrini D, Tabacco F et al. Sublingual desensitization in children with congenital malformations and latex allergy. *Pediatr Allergy Immunol* 2006; 17: 606-12.
25. 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.
26. Di Rienzo V, Marcucci F, Puccinelli P, Parmiani S, Frati F, Sensi L et al. Long-lasting effect of sublingual immunotherapy in children with asthma due to house dust mite: a 10-year prospective study. *Clin Exp Allergy* 2003; 33: 206-10.
27. 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. *Clin Exp Allergy* 1996; 26: 1253-61.
28. Khinchi MS, Poulsen LK, Carat F, Andre C, Hansen AB, Malling HJ. Clinical efficacy of sublingual and subcutaneous birch pollen allergen-specific immunotherapy: a randomized, placebo-controlled, double-blind, double-dummy study. *Allergy* 2004; 59: 45-53.
29. Möller C, Dreborg S, Ferdousi HA, Halken S, Host A et al. Pollen immunotherapy reduces the development of asthma in children with seasonal rhinoconjunctivitis (the PAT-Study). *J Allergy Clin Immunol* 2002; 109: 251-6.
30. Novembre E, Galli E, Landi F, Caffarelli C, Pifferi M, de Marco E et al. Coseasonal sublingual immunotherapy reduces the development of asthma in children with allergic rhinoconjunctivitis. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 114: 851-7.
31. Passalacqua G, Albano M, Riccio A, Fregonese L, Puccinelli P, Parmiani S, Canonica GW. Clinical and immunologic effects of a rush sublingual immunotherapy to Parietaria species: A double-blind, placebo-controlled trial. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 104 (5): 964-8.
32. Marcucci F, Sensi L, Frati F, Bernardini R, Novembre E, Barbato A, Pecora S. Effects on inflammation parameters of a double-blind,

- placebo-controlled one-year course of SLIT in children monosensitized to mites. *Allergy* 2003; 58: 657-62.
33. Marcucci F, Sensi L, Di Cara G, Salvatori S, Bernini M, Pecora S, Burastero E. Three-year follow-up of clinical and inflammation parameters in children monosensitized to mites undergoing sublingual immunotherapy. *Pediatr Allergy Immunol* 2005; 16: 519-26.
  34. Ippoliti F, De Santis W, Volterrani A, Lenti L, Canitano N, Lucarelli S, Frediani T. Immunomodulation during sublingual therapy in allergic children. *Pediatr Allergy Immunol* 2003; 14: 216-21.
  35. Savolainen J, Jacobsen L, Valovirta E. Sublingual immunotherapy in children modulates allergen-induced in vitro expression of cytokine mRNA in PBMC. *Allergy* 2006; 61: 1184-90.
  36. Malling HJ, Lund L, Ipsen H, Poulsen L. Safety and Immunological changes during sublingual immunotherapy with standardized quality grass allergen tablets. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2006; 16 (3): 162-8.
  37. Bachert C, Vestenbaek U, Christensen J, Griffiths UK, Poulsen PB: Cost-effectiveness of grass allergen tablet (GRAZAX®) for the prevention of seasonal grass pollen induced rhinoconjunctivitis –a Northern European perspective. *Clin Exp Allergy* 007; 37: 772-9.
  38. Passalacqua G, Musarra A, Pecora S, Amoroso S, Antonicelli L, Cadario G et al. Quantitative assessment of the compliance with once-daily sublingual immunotherapy in children (EASY Project: Evaluation of a novel SLIT formulation during a year). *Pediatr Allergy Immunol* 2007; 18: 58-62.
  39. Emminger W, Dahl R, Kapp A, Colombo G, de Monchy J et al. Progressive effect of grass tablet immunotherapy during long-term treatment in patients with rhinoconjunctivitis. *Allergy* 2007; 62 (Suppl. 83): 663.