

Monosensitize hastalarda alerjen immünoterapinin yeni duyarlılık gelişimine etkisi

Impact of allergen immunotherapy on the development of new sensitization in monosensitized patients

Sait KARAMAN[®], Hatice Feray YAVAŞ[®], Semiha BAHÇECİ ERDEM[®], Hikmet Tekin NACAROĞLU[®],
Canan Şule KARKINER[®], Esra TOPRAK KANIK[®], Demet CAN[®]

Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk İmmünoloji ve Alerji Kliniği, İzmir, Türkiye

ÖZ

Amaç: Monosensitize hastalarda immünoterapinin yeni inhalan alerjenlere duyarlılığı önlediği konusu tartışmalıdır. Amacımız kliniğimizde subkütan immünoterapi (SCIT) uygulanan monosensitize çocuklar ile benzer alerjen duyarlılığı olup, farmakolojik tedavi ile izlenen çocukları karşılaştırıp SCIT'in yeni inhalan alerjenlere duyarlılık gelişimine etkisini araştırmaktır.

Yöntem: Alerji Kliniğimizde 2000-2015 yılları arasında astım ve/veya alerjik rinit tanısı almış, tek başına mite duyarlılığı ve tek başına ot poleni duyarlılığı olan hastaların tümü alındı. SCIT ve kontrol grubu mite ve ot poleni duyarlılığı olarak iki alt gruba ayrıldı. Gruplar yaş, cinsiyet, hastalık karakteristikleri, iki SPT arasında geçen süre ve yeni alerjen duyarlılığı gelişimi açısından karşılaştırıldı.

Bulgular: Çalışmaya alınma kriterlerine uyan SCIT grubunda 133 (%60,4) hasta, kontrol grubunda 87 hasta saptandı. SCIT uygulama süresi ortalama 51,3±9,0 ay idi. SCIT grubu ve kontrol grubu yaş, cinsiyet, alerjik hastalık tipi ve iki SPT arasında geçen süre, duyarlı olunan alerjen açısından karşılaştırıldığında gruplar arasında anlamlı fark bulunmadı (p>0,05). SCIT grubunda mite ve ot poleni duyarlılığı olan hastalarda kontrol grubuna göre yeni alerjenlere duyarlılık gelişimi daha azdı (p<0,05).

Sonuç: Monosensitize hastalarda ot poleni ve mite ile SCIT uygulandığında yeni alerjenlere duyarlılık gelişiminin daha az olduğu gözlenmiştir.

Anahtar kelimeler: Alerji, çocuk, duyarlılık, immünoterapi

ABSTRACT

Objective: The issue that immunotherapy prevents sensitization to new inhalant allergens in monosensitized patients is controversial. Our aim is to compare the children receiving subcutaneous immunotherapy (SCIT) with children who with similar allergen sensitization receiving pharmacologic treatment in our clinic in order to investigate the effect of (SCIT) on the development of sensitization to new inhalant allergens.

Methods: All patients with only mite grass or only pollen sensitivity and diagnosed with asthma and/or allergic rhinitis in our Allergy Clinic between 2000-2015 were included in the study. The SCIT and control group were divided into two subgroups as mite and grass pollen sensitivity. The groups were compared in terms of age, gender, disease characteristics, the interval between two SPTs and development of new allergen sensitization.

Results: One hundred and thirty-three (60.4%) patients who met the inclusion criteria in the SCIT group and 87 patients were found suitable for the study in the control group. The mean duration of SCIT treatment was 51.3±9.0 months. No significant difference was detected between the groups, when the SCIT and the control group in terms of age, gender, type of allergic disease, the interval between two SPTs, and the sensitizing allergen (p>0.05). In the SCIT group, the development of sensitization to new allergens was less often in the patients with mite and grass pollen sensitivity compared to the control group (p<0.05).

Conclusion: When SCIT was administered to the monosensitized patients using grass pollen and mite, the development of sensitization to new allergens was less frequently observed.

Keywords: Allergy, children, immunotherapy, sensitivity

Alındığı tarih: 25.01.2018

Kabul tarihi: 13.08.2018

Yazışma adresi: Uzm. Dr. Sait Karaman, Dr. Behçet Uz Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Solunum Alerji Servisi, İzmir - 3500 - Türkiye
e-mail: saitekaraman73@gmail.com

Yazarların ORCID bilgileri:

S.K. 0000-0002-5109-2780
H.F.Y. 0000-0002-2208-2524
S.B.E. 0000-0002-1704-0442
H.T.N. 0000-0003-1333-2648
C.Ş.K. 0000-0001-6662-8288
E.T.K. 0000-0001-7946-7524
D.C. 0000-0002-1258-9348

GİRİŞ

Alerjen immunoterapi (AIT) 20. yüzyılın başından beri alerjik astım, alerjik rinit ve venom alerjisi başta olmak üzere alerjik hastalıkların tedavisinde alerjene karşı tolerans gelişimini sağlamak amacıyla uygulanmaktadır ⁽¹⁾. Yapılan çalışmalarda, AIT'in etkili ve güvenilir olduğu gösterilmiştir ⁽²⁻⁴⁾. Hem Dünya Sağlık Örgütü hem de Avrupa Alerji ve Klinik İmmünoloji Derneği (EAACI) görüş bildirisinde de AIT'in alerjik hastalıkların tedavisinde etkili olduğu görüşü vurgulanmıştır ^(5,6). AIT immün yanıtı değiştirdiği için immunoterapi sonlandırıldıktan sonra da etkisi devam etmektedir. Bu tedavinin önemli etkilerinden biri de yeni alerjenlere duyarlanmayı önlemesidir ⁽³⁾. Bu konu birçok derleme ve görüş bildirisinde vurgulanmıştır ^(5,7,8). Ancak, bu görüşler çocuk ve yetişkinler üzerinde yapılan birkaç gözlemsel çalışma bulgularına dayandırılmaktadır ⁽⁹⁾. Son zamanlara yapılan meta-analizlerde çocuklarda AIT'in yeni inhalan alerjen duyarlılık gelişimini engellemediği bildirilmiştir ⁽¹⁰⁾. Bu konu hakkında halen tartışmalar devam etmektedir.

Bu çalışmanın amacı, astım ve/veya alerjik rinitli hastalarda subkütan alerjen immunoterapinin (SCIT) yeni inhalan alerjenlere duyarlılık gelişimine etkisini göstermektir.

GEREÇ VE YÖNTEM

Hastalar ve çalışma grupları

Çalışma İzmir Dr. Behçet Uz Çocuk Hastanesi Çocuk Alerji Kliniğimizde 2000-2015 yılları arasında astım ve/veya alerjik rinit tanısı konulan hastalarda yapıldı.

Çalışmaya alınma kriterleri: 1) 6-17 yaş aralığında olmak, 2) Alerjik rinit ve/veya Global Initiative for Asthma (GINA) raporuna göre hafif-orta astım olması ⁽¹¹⁾ ve en az bir yıldır semptomların bulunması, 3) Deri prick testinde (SPT) tek başına mite duyarlılığı (Dermatophagoides pteronyssinus ve/veya Dermatophagoides farinae) veya tek başına ot poleni (çim, tahıl, yabani ot) duyarlılığı olması, 4) kliniğimizde en az beş yıl boyunca düzenli takiplerine gelmiş olması, 5) SCIT uygulanan olgularda SPT'nin

SCIT öncesi ve sonrası yapılmış olması, SCIT uygulanmayan olgularda iki SPT arasında en az beş yıl süre olması.

Dışlanma kriterleri: 1) Daha önceki yıllarda AIT almış olması, 2) AIT için kontrendikasyon oluşturan hastalığın olması, 3) AIT'sinin halen tamamlanmamış olması. Çalışma, Dr. Behçet Uz Çocuk Sağlığı Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Kurulunun 24.11.2016 tarih ve 2016/115 protokol numaralı 2016/15-03 karar onayı alınarak yürütüldü.

Deri prick testi

SPT'de ev tozu akarı (Dermatophagoides farinae and Dermatophagoides pteronyssinus), kedi ve köpek epiteli, alternaria alternata, hamam böceği, çim, tahıl, yabancı ot ve ağaç (zeytin, çam) poleninden oluşan standart inhalan panel [ALK-Abellò (Madrid Spain)] kullanıldı. Her bir alerjen ekstresinden bir damla ön kol iç yüzüne damlatıldı ve lanset aracılığı ile deriye uygulandı. Pozitif kontrol olarak histamin (10 mg/ml), negatif kontrol olarak serum fizyolojik kullanıldı. On beş dk. sonra oluşan endürayonun en büyük dikey ve yatay çaplarının ortalaması kaydedildi. Endürasyon çapının en az 3 mm negatif kontrolden büyük olması pozitif yanıt kabul edildi. Hastalar testten önceki 1 hafta boyunca ilaç almamaları için uyarıldı.

SCIT

SCIT için alüminyum hidroksit veya kalsiyum fosfat adsorbe edilmiş standardize ekstraktlar (Alutard SQ, ALK Laboratories, Hoersholm, Denmark; NovoHelisen Depot, Allergopharma; or APSI Retard, Stallergenes, Antony, France) kullanıldı. SCIT'de ev tozu akarı için ev tozu akarı mix (Dermatophagoides pteronyssinus, Dermatophagoides farinae), ot poleni için çim poleni mix ekstraktları kullanıldı. Alerjen ekstraktları EAACI klavuzunda önerildiği gibi subkütan yolla kademeli doz artışı ile maksimum toleran dozda en az 3 yıl, en çok 5 yıl boyunca verildi ⁽¹²⁾.

Farmakolojik tedavi

Astım ve/veya alerjik rinitli hastaların semptomlarını kontrol altına almak için SCIT alan veya alma-

yan tüm hastalara GINA klavuzu ⁽¹¹⁾ ve EAACI alerjik rinit konsensus raporuna ⁽¹³⁾ göre solunum semptomlarını kontrol etmek için benzer inhaler β -2 adrenerjik agonistler, inhaler steroidler, topikal steroidler, antihistaminikler ve lökotrien reseptör antagonistleri ile tedavi edildi.

İstatistiksel Analiz

Verilerin analizinde Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) 22.0 (IBM Corporation, Armonk, New York, United States) programı kullanıldı. Verilerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro-Wilk testi ile varyans homojenliği Levene ile değerlendirildi. Bağımsız iki grubun nicel verilere göre bir biri ile karşılaştırılmasında Independent-Samples T testi Bootstrap sonuçlarıyla birlikte kullanılırken Mann-Whitney U testi Monte Carlo sonuçlarıyla birlikte kullanıldı. İkidenden fazla grubun nicel verilere göre birbiriyle karşılaştırılmasında One-Way Anova, Kruskal-Wallis H Testleri kullanıldı. Kategorik değişkenlerin birbiri ile karşılaştırılmasında ise Fisher Exact testi Exact sonuçları kullanılarak test edildi. Analizler sonucunda $p < 0,05$ değeri anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Tüm hastalara tanı sonrası uygun farmakolojik tedavi ve SCIT önerildi. Yüz otuz üç olguya SCIT uygulandı. Ancak başlıca maliyet, uzun tedavi süreci ve ulaşım zorluğu gibi nedenlerle immünoterapi kabul etmeyen 87 olgu farmakolojik tedavi ile izlendi ve kontrol grubu olarak alındı. SCIT uygulama süresi ortalama $51,3 \pm 9,0$ ay idi. SCIT grubu ve kontrol grubu tanı yaşı, cinsiyet, hastalık karakteristiği ve iki SPT arasında geçen süre, duyarlı oldukları alerjenler açısından karşılaştırıldığında gruplar arasında istatis-

tiksel anlamlı fark bulunmadı ($p > 0,05$) (Tablo 1). SCIT grubunda mite duyarlılığı olan 81 olgunun 26'sında (%32), ot polen duyarlılığı olan 50 hastanın 14'ünde (%28) yeni duyarlılık saptanırken, kontrol grubunda mite duyarlılığı olan 57 olgunun 27'sinde (%47,3), ot polen duyarlılığı olan 30 olgunun 16'sında (%53,3) yeni inhalan alerjen duyarlılığı saptandı. Tüm gruplarda en sık bir alerjene karşı yeni duyarlılık geliştiği saptandı. Mite alerjisi olanlarda ev içi alerjenlere (kedi ve köpek epiteli, alternaria alternata, hamam böceği) ve polenlere yaklaşık eşit sıklıkta yeni duyarlılık gelişirken, ot poleni alerjisi olanlarda daha çok ağaç poleni duyarlılığı gelişmişti (Tablo 2). SCIT grubunda mite ve ot polen duyarlılığı olan hastalarda kontrol grubuna göre yeni alerjenlere duyarlılık gelişimi daha azdı ($p < 0,05$) (Tablo 3). SCIT uygulanan hasta grubunda hastalık karakteristiklerinin yeni duyarlılık gelişimine etkisi karşılaştırıldığında mite immünoterapi uygulanan astımlı olguların alerjik rinitli olgulara göre daha az yeni alerjen duyarlılığı geliştirdikleri saptandı ($p < 0,05$) (Tablo 4).

Tablo 1. Olguların klinik ve demografik özellikleri.

	SCIT grubu (n=133)	Kontrol grubu (n=87)	p değeri
Tanı yaşı (ay)*	134,2 \pm 20,5	140,9 \pm 31,6	0,275
Cinsiyet (erkek), n (%)	87 (65,4)	52 (59,7)	0,475
Alerjik hastalıklar			
astım, n	79	48	0,578
alerjik rinit, n	28	21	0,850
astım+alerjik rinit, n	26	18	0,612
İki SPT arasında geçen süre (ay)*	62,0 \pm 11,2	69,1 \pm 12,3	0,807
Duyarlı oldukları alerjenler			
Mite, n	81	57	0,752
Ot poleni, n	50	30	0,645

*mean \pm SD

Tablo 2. Gruplarda yeni inhalan alerjenlere gelişen duyarlılıkların dağılımı.

	Hasta sayısı	Bir yeni duyarlılık	Birden çok yeni duyarlılık	Ot poleni	Ağaç poleni	Küf	Kedi/köpek epiteli	Hamam böceği	Mite
SCIT grubu									
Mite	81	21 (%77,7)	5	8	6	7	6	6	
Ot poleni	50	12 (%85,7)	2		12	1	3		
Kontrol grubu									
Mite	57	20 (%74)	7	6	8	10	10	4	
Ot poleni	30	12 (75)	4		12	1	3		4

Tablo 3. Yeni inhalan alerjenlere duyarlılık gelişiminde SCIT'in etkisi.

	SCIT grubu	Kontrol grubu	p değeri
Mite grubunda yeni duyarlılık, n (%)*	26 (32)	27 (47,3)	0,045
Ot polen grubunda yeni duyarlılık, n (%)*	14 (28)	16 (53,3)	0,042

*Grup içinde yeni duyarlılık geliştirenlerin oranı

Tablo 4. SCIT uygulanan hasta grubunda alerjik hastalığın yeni alerjenlere duyarlılık gelişimine etkisi.

	Alerjik rinit	Astım	p değeri
Mite, n (n)*	11 (6)	57 (14)	0,047
Ot poleni, n (n)*	17 (6)	22 (6)	0,685
	Alerjik rinit	Astım + Alerjik rinit	
Mite, n (n)*	11 (6)	13 (5)	0,531
Ot poleni, n (n)*	17 (6)	13 (5)	0,861
	Astım	Astım + Alerjik rinit	
Mite, n (n)*	57 (14)	13 (5)	0,313
Ot poleni, n (n)*	22 (6)	13 (5)	0,497

*Yeni duyarlılık

TARTIŞMA

AIT ilk olarak 1911 yılında Noon ve Freeman tarafından uygulanmıştır ^(1,14). AIT'in etkinliği ile ilgili yapılan çok sayıda çalışmada, inhalan alerjenler ile uygulanan immünoterapinin etkili olduğu gösterilmiştir ⁽¹⁵⁾. Ancak AIT ile yeni inhalan alerjenlere karşı duyarlanmanın önlenmesine dair çalışmalar yetersizdir ^(16,17). Bazı çalışmalarda, AIT ile yeni duyarlanma önlenmediği gösterilmesine karşın ^(17,18) bazı çalışmalarda da önlenmediği bildirilmiştir ^(19,20).

Pajno ve ark.'nın ⁽²¹⁾ çalışmasında, mite duyarlılığı için 3 yıl AIT uygulanan çocuklarda yeni duyarlılık %24,6 gelişirken, kontrol grubunda %66,7 geliştiği bildirilmiştir. Benzer şekilde İnal ve ark.'nın ⁽²²⁾ çalışmasında, mite duyarlılığı için 5 yıl AIT uygulanmış ve AIT uygulanan grupta %24,7 yeni duyarlılık geli-

şirken kontrol grubunda %53,3 yeni duyarlılık geliştiği bildirilmiştir. Cengizlier ve ark.'nın ⁽²³⁾ çalışmasında, ise mite alerjisi için AIT uygulanan çocuklarda 4 yılın sonunda %19,6 yeni duyarlılık gelişirken kontrol grubunda %53,8 yeni duyarlılık geliştiği bildirilmiştir. Buna karşın, Asero ve ark.'nın ⁽²⁴⁾ ağaç polenleri ile AIT uyguladığı 284 yetişkin olgunun değerlendirildiği çalışmada, 2 yılın sonunda immünoterapi yapılan grupta %46, yapılmayan grupta %23 yeni duyarlanma geliştiği bildirmiştir. Benzer şekilde Gülen ve ark. ⁽²⁰⁾ mite alerjisi olan çocuklara AIT uygulamış ve altıncı yılın sonunda AIT uygulanan grupta %45,5, uygulanmayan grupta %18,1 yeni duyarlılık geliştiği bildirilmiştir. Lim ve ark.'nın ⁽²⁵⁾ çalışmasında ise, sublingual immünoterapi uygulanan mite duyarlı çocuklarda hem monosensitize hem de polisensitize olgularda yeni duyarlanmayı önlemediğini bildirmiştir. Çalışmamızda, AIT grubunda beş yılın sonunda mite ve ot poleni için immünoterapi alan alt gruplarda sırasıyla %32 ve %28 olguda yeni duyarlılık gelişirken kontrol grubunda mite ve ot poleni alt gruplarında sırası ile %45,6 ve %53,3 oranında yeni duyarlılık geliştiği saptandı. Çalışmamızın sonuçları daha önce literatürde bildirildiği gibi hem mite hem de ot polen alerjisi alt gruplarında AIT'in yeni inhalan alerjen duyarlanmayı önlediği görüşü ile paralel bulundu.

Silvestri ve ark.'nın ⁽²⁶⁾ çalışmasında, ilk tanıdan 2 ile 10 yıl sonra mite karşı monosensitize hastaların %45,4'ünde polisensitizasyon geliştiği bildirilmiştir. Inal ve ark.'nın ⁽²²⁾ mite alerjisi olan hastalarda yeni duyarlanmayı değerlendiren çalışmasında, polisensitizasyon oranının kontrol grubunda hafif yüksek (%53,3) olduğu bildirilmiştir. Harmancı ve ark.'nın ⁽²⁷⁾ benzer çalışmasında ise, polisensitizasyon oranı AIT grubunda %52,9, kontrol grubunda ise %57,1 saptanmıştır. Çalışmamızda ise, AIT grubunda mite ve ot poleni alt gruplarında sırasıyla %77,7 ve %85,7 yeni bir alerjene duyarlılık gelişirken kontrol grubunda bu durum sırası ile %74 ve %75 oranında saptandı. Literatürden farklı olarak hem ot poleni hem de mite alerjisinde hem AIT grubunda hem de kontrol grubunda olgularımızın büyük çoğunluğunda monosensitizasyon gelişmişti.

Harmancı ve ark.'nın ⁽²⁷⁾ mite alerjisi olan hasta-

larda yeni duyarlanmayı bildirdikleri çalışmasında, yeni duyarlanmanın çoğunlukla ot ve ağaç polenleri ile geliştiği bildirilmiştir. Gülen ve ark.'nın⁽²²⁾ çalışmasında da benzer şekilde mite alerjisi olan hastalarda çoğunlukla ot ve ağaç polenlerine duyarlılık geliştiği bildirilmiştir. Çalışmamızda ise, literatürden farklı olarak mite alerjisi olan grupta ev içi alerjenler ve polenlere karşı yeni duyarlılık gelişimi yaklaşık eşit sıklıkta saptanırken, ot polen alerjisi olan grupta çoğunlukla ağaç polenlerine yeni duyarlılık geliştiği saptandı.

Yapılan çalışmalarda, alerjik rinitli hastalarda uygulanan AIT'in astıma karşı koruyucu etkisi olduğu bildirilmiştir⁽²⁸⁾. Purello-D'Ambrosio ve ark.'nın⁽¹⁶⁾ çalışmasında, yalnızca alerjik rinitli olgularla kıyaslandığında astım ve alerjik riniti olanlarda yeni duyarlılık gelişiminin daha çok olduğu bildirilmiştir. Inal ve ark.'nın⁽²²⁾ çalışmasında ise, yeni duyarlılık gelişimi açısından benzer bir korelasyon saptanmamıştır. Çalışmamızda, AIT uygulanan olgulardan mite alerjisi grubunda yalnızca alerjik riniti olanların yalnızca astımı olanlara göre daha çok yeni duyarlılık geliştirdikleri saptanırken, ot polen duyarlılığı olan grupta hastalığın yeni duyarlılık gelişimi üzerine etkisi saptanmadı. Bu sonuçlarımıza göre, alerjik rinitli hastalarda mite ile AIT'in astıma karşı koruyucu olmadığını söylemeden önce gelişen yeni duyarlılık sonucunda astım gelişip gelişmediğini saptayacak çalışmalara gereksinim olduğunu düşünüyoruz.

Sonuç olarak, yalnızca ot polen alerjisi ve mite alerjisi nedeniyle SCIT uygulanan hastalarda yeni alerjenlere duyarlılık gelişimi önlenmektedir. Belki de SCIT'in yeni duyarlılıkları önlemediğini söylemeden önce bunun zaten tartışmalı olan polisensitize hastalarda SCIT uygulamasının bir sonucu olup olmadığını belirlenmesi gerekir.

KAYNAKLAR

1. Noon L. Prophylactic inoculation against hay fever. *Lancet*. 1911;1:1572-73. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(00\)78276-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(00)78276-6)
2. Devillier P, Dreyfus JF, Demoly P, Calderon MA. A meta-analysis of sublingual allergen immunotherapy and pharmacotherapy in pollen-induced seasonal allergic rhinoconjunctivitis. *BMC Med*. 2014;12:71. <https://doi.org/10.1186/1741-7015-12-71>
3. Bousquet J, Khaltaev N, Cruz AA, Denburg J, Fokkens WJ, Togias A et al. Allergic rhinitis and its impact on asthma (ARIA) 2008 update (in collaboration with the World Health Organization, GA(2)LEN and AllerGen). *Allergy*. 2008;63:8-160. <https://doi.org/10.1111/j.1398-9995.2007.01620.x>
4. Di Bona D, Plaia A, Leto-Barone MS, La Piana S, Di Lorenzo G. Efficacy of grass pollen allergen sublingual immunotherapy tablets for seasonal allergic rhinoconjunctivitis: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Intern Med*. 2015;175:1301-1309. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2015.2840>
5. Zuberbier T, Bachert C, Bousquet PJ, Passalacqua G, Walter Canonica G, Merk H et al. GA (2) LEN/EAACI pocket guide for allergen-specific immunotherapy for allergic rhinitis and asthma. *Allergy*. 2010;65:1525-1530. <https://doi.org/10.1111/j.1398-9995.2010.02474.x>
6. Canonica GW, Bousquet J, Casale T, Lockey RF, Baena-Cagnani CE, Pawankar R, et al. Sublingual immunotherapy: World Allergy Organization PoSCITion Paper 2009. *Allergy*. 2009;64:1-5. <https://doi.org/10.1111/j.1398-9995.2009.02309.x>
7. Canonica GW, Cox L, Pawankar R, BaenaCagnani CE, Blaiss M, Bonini S, et al. Sublingual immunotherapy: World Allergy Organization poSCITion paper 2013 update. *World Allergy Organ J*. 2014;7:6. <https://doi.org/10.1186/1939-4551-7-6>
8. 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;127:1-55. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2010.09.034>
9. Shekelle PG, Woolf SH, Eccles M, Grimshaw J. Clinical guidelines: developing guidelines. *BMJ*. 1999;318:593-596. <https://doi.org/10.1136/bmj.318.7183.593>
10. Di Lorenzo G, Leto-Barone MS, La Piana S, Plaia A, Di Bona D. The effect of allergen immunotherapy in the onset of new senSCITizations: a meta-analysis. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2017;7:660-669. <https://doi.org/10.1002/alr.21946>
11. Global Initiative for Asthma (GINA). Global strategy for asthma management and prevention. 2014 [updated 2014; accessed 2015 Jun 10]. Available from URL: <http://www.ginasthma.org/guidelines-gina-report-globalstrategy-for-asthma.html>.
12. EAACI. International consensus on allergy immunotherapy. Position paper. *J Allergy Clin Immunol*. 2015;136:556-568. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2015.04.047>
13. van Cauwenberge P, Bachert C, Passalacqua G, Bousquet J, Canonica GW, Durham SR, et al. Consensus statement on the treatment of allergic rhinitis. EAACI. *Allergy*. 2000;55:116-34. <https://doi.org/10.1034/j.1398-9995.2000.00526.x>
14. Freeman J. Further observations on the treatment of hay fever by hypodermic inoculations of pollen vaccine. *Lancet*. 1911;II:814-817. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(01\)40417-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(01)40417-X)
15. Cools M, van Bever HP, Weyler JJ, Stevens WJ. Long-term effects of specific immunotherapy, administered during childhood, in asthmatic patients allergic either to house-dust mite or to both house-dust mite and grass pollen. *Allergy*. 2000;55:468-73. <https://doi.org/10.1034/j.1398-9995.2000.00191.x>
16. Purello-D'Ambrosio F, Gangemi S, Merendino RA, Isola S, Puccinelli P, Parmiani S, et al. Prevention of new sensitizati-

- ons in monosensitized subjects submitted to specific immunotherapy or not. A retrospective study. *Clin Exp Allergy*. 2001;31:1295-1302.
<https://doi.org/10.1046/j.1365-2222.2001.01027.x>
17. Eng PA, Borer-Reinhold M, Heijnen IA, Gnehm HP. Twelve-year follow-up after discontinuation of preseasonal grass pollen immunotherapy in childhood. *Allergy*. 2006;61:198-201.
<https://doi.org/10.1111/j.1398-9995.2006.01011.x>
 18. Pifferi M, Baldini G, Marrazzini G, Baldini M, Ragazzo V, Pietrobelli A et al. Benefits of immunotherapy with a standardized *Dermatophagoides pteronyssinus* extract in asthmatic children: a three-year prospective study. *Allergy*. 2002;57:785-90.
<https://doi.org/10.1034/j.1398-9995.2002.23498.x>
 19. Asero R. Pollen specific immunotherapy is not a risk factor for de novo sensitization to cross-reacting allergens in monosensitized subjects. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2006;16:253-57.
 20. Gulen F, Zeyrek D, Can D, Altinoz S, Koksoy H, Demir E, et al. Development of new sensitizations in asthmatic children monosensitized to house dust mite by specific immunotherapy. *Asian Pac J Allergy Immunol*. 2007;25:7-11.
 21. Pajno GB, Barberio G, De Luca F, Morabito L, Parmiani S. Prevention of new sensitizations in asthmatic children monosensitized to house dust mite by specific immunotherapy. A six-year follow-up study. *Clin Exp Allergy*. 2001;31:1392-7.
<https://doi.org/10.1046/j.1365-2222.2001.01161.x>
 22. Inal A, Altintas DU, Yilmaz M, Karakoc GB, Kendirli SG, Sertdemir Y. Prevention of new sensitizations by specific immunotherapy in children with rhinitis and/or asthma monosensitized to house dust mite. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2007;17:85-91.
 23. Reha CM, Ebru A. Specific immunotherapy is effective in the prevention of new sensitivities. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2007;35(2):44-51.
<https://doi.org/10.1157/13101337>
 24. Asero R. Injection immunotherapy with different airborne allergens did not prevent de novo sensitization to ragweed and birch pollen north of Milan. *Int Arch Allergy Immunol*. 2004;133:49-54.
<https://doi.org/10.1159/000075253>
 25. Lim JH, Kim JY, Han DH, Lee CH, Hong SN, Wee JH, et al. Sublingual immunotherapy (SLIT) for house dust mites does not prevent new allergen sensitization and bronchial hyperresponsiveness in allergic rhinitis children. *PLoS One*. 2017;14:12.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0182295>
 26. Silvestri M, Rossi GA, Cozzani S, Pulvirenti G, Fasce L. Age dependent tendency to become sensitized to other classes of aeroallergens in atopic asthmatic children. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 1999;83:335-40.
[https://doi.org/10.1016/S1081-1206\(10\)62674-9](https://doi.org/10.1016/S1081-1206(10)62674-9)
 27. Harmancı K, Razi CH, Toyran M, Kanmaz G, Cengizlier MR. Evaluation of new sensitizations in asthmatic children monosensitized to house dust mite by specific immunotherapy. *Asian Pac J Allergy Immunol*. 2010;28(1):7-13.
 28. 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 of the PAT study. *Allergy*. 2007;62:943-48.
<https://doi.org/10.1111/j.1398-9995.2007.01451.x>