

Оригинальная статья

## Рандомизированное двойное слепое контролируемое исследование сублингвальной иммунотерапии карбамилированным аллергоидом легких ринитов, вызванных клещами домашней пыли

### Предпосылки:

Клиническая эффективность сублингвальной иммунотерапии (СЛИТ) аллергии на клещей домашней пыли при легком течении заболевания по-прежнему является предметом дискуссии, поэтому мы провели долгосрочные клинические испытания.

### Методы:

Было проведено рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование. После годовичного наблюдения, 68 пациентов с легким ринитом с/без астмы, обусловленными аллергией на клещей домашней пыли, были рандомизированы на группы для 2-х летнего исследования: лекарства + плацебо или лекарства + СЛИТ. Сублингвальную иммунотерапию проводили с помощью растворимых во рту таблеток мономерного карбамилированного аллергоида. Клинические оценки астмы и ринита (от 0 - отсутствие, до 3 - тяжелые) и степень потребности в медикаментах определялись по дневникам пациентов в период ноябрь-февраль. Качество жизни оценивали до и после каждого наблюдательного периода, а также оценивались фармакоэкономические параметры.

### Результаты:

Пятьдесят шесть пациентов завершили исследование. Количество выбывших было сравнимо в обеих группах. О значимых побочных эффектах сообщено не было. Произошло значительное снижение общей клинической оценки ( $P < 0,05$ ) в активной группе против плацебо в первый год исследования, но не на второй, а заложенность носа значительно уменьшалась ежегодно ( $P < 0,05$ ). Снижение степени потребности в медикаментах было значительным только в первый год. Никаких изменений не наблюдалось в отношении большей части позиций «Краткой Формы-36», потому что на начальном этапе все пациенты демонстрировали обычный профиль. Значительные изменения в группе СЛИТ были зафиксированы в пункте «изменение в состоянии здоровья». Необходимость

G. Passalacqua<sup>1</sup>, M. Pasquali<sup>1</sup>, R. Ariano<sup>2</sup>, C. Lombardi<sup>3</sup>, A. Giardini<sup>4</sup>, I. Baiardini<sup>1</sup>, G. Majani<sup>4</sup>, P. Falagiani<sup>5</sup>, M. Bruno<sup>5</sup>, G. W. Canonica<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Allergy and Respiratory Diseases, Department of Internal Medicine, University of Genoa, Genoa; <sup>2</sup>Allergy Unit, Bordighera Hospital, Imperia; <sup>3</sup>Allergy Service, Department of Internal Medicine, S. Orsola Hospital FBF, Brescia; Psychology Unit, Scientific Institute of Montescano, S. Maugeri Foundation IRCCS, Montescano (PV), Italy; <sup>5</sup>Lofarma S.p.A., Milan, Italy  
Ключевые слова: астма; карбамилированный аллергоид; аллергия на клещей; ринит; сублингвальная иммунотерапия

Giovanni Passalacqua, MD  
Allergy and Respiratory Diseases  
Department of Internal Medicine  
Padiglione Maragliano  
L.go R. Benzi 10  
16132 Genoa  
Italy

Принято к публикации 27 января 2006

дополнительных визитов к врачу была значительно ниже в группе активного лечения (25% vs 43%).

#### **Заключение:**

Сублингвальная иммунотерапия клинически эффективна и безопасна при легком течении аллергии, вызванной клещами домашней пыли

Аллерген-специфическая иммунотерапия (ИТ) является краеугольным камнем в управлении респираторной аллергией (1), и ее клиническое значение является в настоящее время общепризнанным. В целом клиническая эффективность ИТ (снижение симптомов и степени потребности в медикаментах), по-видимому, выше для пылевой, чем при лечении аллергии на клещей домашней пыли (1-4). Вероятно, это вызвано тем, что, в случае аллергии на клещей домашней пыли, непрерывное, хотя и переменное, воздействие аллергена поддерживает хроническое воспаление, где роль иммуноглобулинов E (IgE) и тучных клеток является менее значимой, чем при поллинозе.

Начиная с первых попыток, ИТ проводили подкожно, но в силу аспектов безопасности (5, 6) в последние 20 лет были разработаны и изучались новые способы применения (7). Среди них сублингвальный способ применения (сублингвальная иммунотерапия, СЛИТ), представляется наиболее перспективной альтернативой традиционной ИТ. В 1998 году Всемирная Организация Здравоохранения на основе обширного обзора литературы, заключила, что СЛИТ является действительной альтернативой для инъекционного способа применения (1). Эти выводы были впоследствии подтверждены в последнем руководстве ARIA (аллергический ринит и его влияние на астму), в котором показания для СЛИТ были расширены, в том числе и для детей (8). Результаты эффективности СЛИТ при респираторной аллергии на клещей домашней пыли были количественно менее значимы, чем при лечении аллергии на пылецу, а статистически значимые результаты наблюдались только при долгосрочном лечении (9-11). Кроме того, в случае детей, СЛИТ оказалась эффективной только для пациентов с более тяжелыми симптомами ринита (12). Поэтому, по-прежнему существуют некоторые сомнения по поводу показаний и эффективности СЛИТ при легком течении заболевания.

На сегодняшний день следует признать, что простые измерения объективных параметров или симптоматических изменений не дают полной оценки эффективности данной терапии, но восприятие пациентов также играет важную роль. Поэтому оценка качества жизни (QoL) приобретает все более и более важную роль при клинических исследованиях, особенно в случае аллергии (13, 14). Вместе с восприятием пациента влияния заболевания на его/ее жизнь, существует еще один параметр, который может предоставить более точную информацию о благополучии субъекта: так называемое "удовлетворение", что является когнитивным продуктом сравнения между ожиданиями и реальностью (15, 16). В случае ИТ в целом, и СЛИТ, в частности, есть некоторые данные, касающиеся аспектов качества жизни (QoL) (11). Целью настоящего исследования являлась оценка клинической эффективности и безопасности применения СЛИТ в течение 2-летнего периода у пациентов, страдающих от легкого ринита, вызванного клещами домашней пыли. Влияние на качество жизни оценивалось как «хорошо».

## **Методы**

### **Дизайн исследования**

Это было многоцентровое, рандомизированное, плацебо-контролируемое

исследование СЛИТ двух параллельных групп пациентов с аллергией, вызванной клещами домашней пыли. Были отобраны амбулаторные пациенты, страдающие от легкого аллергического риноконъюнктивита с/без легкой интермиттирующей астмы. Все пациенты проходили 1-годичное подготовительное наблюдение в целях установления исходных клинических состояний. После подготовительного этапа пациенты были рандомизированы для получения, в дополнение к лекарственной терапии, либо таблеток для СЛИТ, либо - плацебо. Клинические оценки (симптомов и степени потребности в медикаментах) регистрировались ежегодно в дневнике с ноября по февраль. Качество жизни и удовлетворенность лечением оценивались через равные промежутки времени в течение всего исследования. План исследования представлен на рис. 1. Испытание было одобрено этическими комитетами участвующих центров.

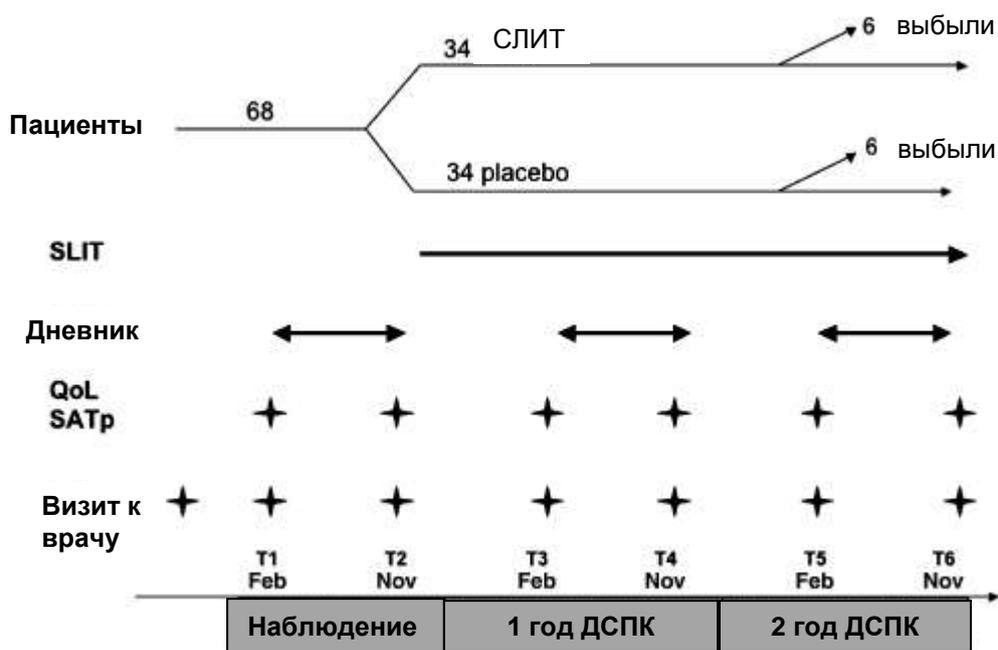


Рис. 1. Дизайн исследования

## Пациенты

Для исследования были отобраны взрослые пациенты (в возрасте 18-50 лет) обоего пола, страдающие от легкого персистирующего ринита с/без легкой интермиттирующей астмы, по крайней мере, в течение 2 лет. Степень заболевания оценивалась в соответствии с руководствами ARIA и GINA (17). Они должны были иметь положительный кожный тест на клещей домашней пыли (папулы диаметром более 5 мм) (18) и тяжесть заболевания, по результатам CAP-радиоаллергосорбентного теста, II класса или выше. Критериями исключения являлись: (i) системные иммунологические нарушения; (ii) злокачественные новообразования; (iii) сахарный диабет; (iv) хроническая сердечная недостаточность или хроническая обструктивная болезнь легких; (v) беременность или лактация; (vi) положительный кожный тест на перхоть кошки/собаки или постенницу (последний аллерген является почти круглогодичным в районах Средиземноморья); (vii) любые курсы специфической ИТ в течение последних 5 лет и (viii) основные психические расстройства. Все пациенты подписывали информированное согласие на участие в момент зачисления. В каждом центре врач всегда был доступен для контакта. Всем

пациентам рекомендовалось, как обычно это делается, продолжать избегание аллергенов: применять непроницаемые матрасы и наволочки, удалить ковры и шторы, стирать горячей водой постельные принадлежности один раз в неделю.

## Иммуноterapia и сопутствующие медикаменты

Сублингвальная иммуноterapia проводилась с помощью растворимых во рту таблеток мономерного карбамилированного алергоида (Лайс®), стандартизированного (9, 19) в алергенных единицах (АЕ), любезно предоставленного компанией Лофарма С.п.А. (Милан, Италия), Таблетки следовало принимать утром, натощак, и держать под языком в течение 1-2 мин до растворения, затем проглотить. В течение фазы набора дозы, длившейся около 1 месяца, таблетки с увеличивающимися дозировками (25, 100, 300 и 1000 АЕ) принимали до постепенного достижения максимальной дозы 1000 АЕ. Впоследствии, таблетки с поддерживающей дозой 1000 АЕ принимались два раза в неделю в течение 2 лет непрерывно. На этикетке продукта нет информации о содержании мажорного алергена, т.к. химическая модификация алергена не позволяет титровать его в микрограммах. Плацебо-таблетки не содержали алергоида, но в их составе были те же вспомогательные вещества и они были неотличимы по внешнему виду, вкусу и времени растворения. Пациенты были рандомизированы на группы СЛИТ или плацебо по сгенерированному с помощью компьютера списку.

Во время исследования всем пациентам было разрешено использовать препараты резервной терапии для уменьшения симптомов: цетиризин в таблетках (10 мг; один раз в день), ингаляционно альбутерол (100 мкг; 2-4 вдоха по необходимости), интраназально флутиказон (50 мкг; 1 впрыскивание в ноздрю один раз в день по предписанию врача). В случае острого ринита, невосприимчивого к стандартному лечению, применялся короткий курс системных стероидов (преднизолон 50 мг ежедневно в течение 3 дней).

## Клиническая оценка

Пациентов просили ежедневно записывать в специальную форму наличие, степень выраженности симптомов и количество использованных медикаментов. Дневники следовало заполнять с ноября по февраль, когда ожидается увеличение воздействия клещей в жилище, в течение 3 лет (1 год предварительный этап и 2 года двойное слепое рандомизированное исследование). Рассматривались следующие симптомы: зуд в носу, заложенность, ринорея, чихание, зуд в области глаз, кашель и одышка. Баллы по шкале от 0 (отсутствуют) до 3 (тяжелые) присваивались ежедневно каждому из перечисленных симптомов. Для каждого 4-месячного периода рассчитывался средний дневной балл. Прием препаратов оценивался таким образом: по 1 баллу - за каждое нажатие дозатора сальбутамола, 2 балла - за каждую дозу антигистаминных препаратов, назальных или ингаляционных стероидов, 3 балла - за каждую дозу системных стероидов, суммированием этих баллов была получена оценка совокупной потребности в медикаментах.

Также всех пациентов просили записывать в отдельный дневник любые неблагоприятные эффекты, возможно, связанные с приемом СЛИТ. Нежелательные явления были разделены на локальные (зуд в области рта, отек языка) и системные: астма, ринит, крапивница, боль в животе/диарея и анафилаксия. В заключение, пациенты должны были записать количество дополнительных посещений врача (кроме запланированных), число пропущенных дней работы (учебы) из-за проблем с алергией.

## Профиль качества жизни и удовлетворенности

В начале и в конце каждого периода наблюдения (ноябрь и февраль), пациенты должны были заполнять два общих вопросника, один - для оценки состояния здоровья, а другой - для оценки субъективной удовлетворенности. Качество жизни оценивали пользуясь «Краткой формой (СФ)-36 медицинского обследования», универсального, широко используемого вопросника, уже проверенного при исследовании аллергических респираторных заболеваний. Она состоит из 36 позиций, соответствующих восьми разделам: физические функции, ограничение функций (физических), интенсивность боли, общее состояние здоровья, жизнеспособность, социальная функция, ограничение функций (эмоциональных) и психическое здоровье. Дополнительный вопрос позволил оценить восприятие изменений в состоянии здоровья по сравнению с прошлым годом. Степень удовлетворенности лечением оценивалась с помощью SAT-P (SATisfaction Profile), специального приспособления, пользуясь которым надо было ответить на 32 вопроса о некоторых аспектах повседневной жизни (не болезни). Пациенты отмечали свою субъективную удовлетворенность на 10-сантиметровой визуальной аналоговой шкале, от 0 (очень недовольны) до 10 (очень довольны). Профиль удовлетворенности (SAT-P) позволяет сделать аналитическую оценку около 32 параметров и оценку около пяти выбранных факторов: психологическое функционирование, физическое функционирование, работа, сон/еда/досуг и социальное функционирование. SAT-P ранее уже использовался для анализа состояния пациентов с аллергическими заболеваниями (16, 20).

## Статистический анализ

Непараметрические критерии оценки двух независимых выборок использовались для определения того, отличаются или нет значения конкретной переменной (например, сумма баллов симптомов) в двух разных группах (СЛИТ против плацебо).

Это особенно актуально, когда предположения t-критерия не подходят. Мы использовали статистику Манна-Уитни и Вилкоксона для проверки нулевой гипотезы о том, что две независимые выборки были получены из одной и той же популяции. Их преимущество над независимыми выборками t-критерия в том, что тесты Манна-Уитни и Вилкоксона не оценивают нормальность и могут быть использованы для тестирования порядковых переменных.

## Результаты

### Пациенты и выбывшие участники исследования

В исследование было включено шестьдесят восемь пациентов. Их средний возраст составлял  $31,28 \pm 8,14$  лет, с возрастным диапазоном 18-49 лет, и 41,2% из них были мужчинами. Двенадцать пациентов, по шесть из каждой группы, выбыли из исследования, в основном, на этапе подготовительной фазы. Два субъекта из группы плацебо отказались из-за сопутствующих заболеваний, девять пациентов (четыре из группы плацебо и пять из активной группы) отозвали информированное согласие по личным причинам, и один пациент из группы активного лечения выбыл из-за большого отклонения от протокола (пропущенные посещения). Пятьдесят шесть пациентов (средний возраст  $32,14 \pm 7,97$  лет, 39,3% мужчин) завершили исследование. Исходные демографические и клинические

характеристики пациентов были сходными (Табл. 1).

Таблица 1. Демографические и клинические характеристики пациентов

	СЛИТ	Плацебо
Кол-во	28	28
Средний возраст	30,64	33,64
Возрастной диапазон	18 - 49	19 - 49
Пол (м/ж)	11/17	11/17
Ринит (%)	82,1	71,4
Ринит + астма (%)	17,9	28,6

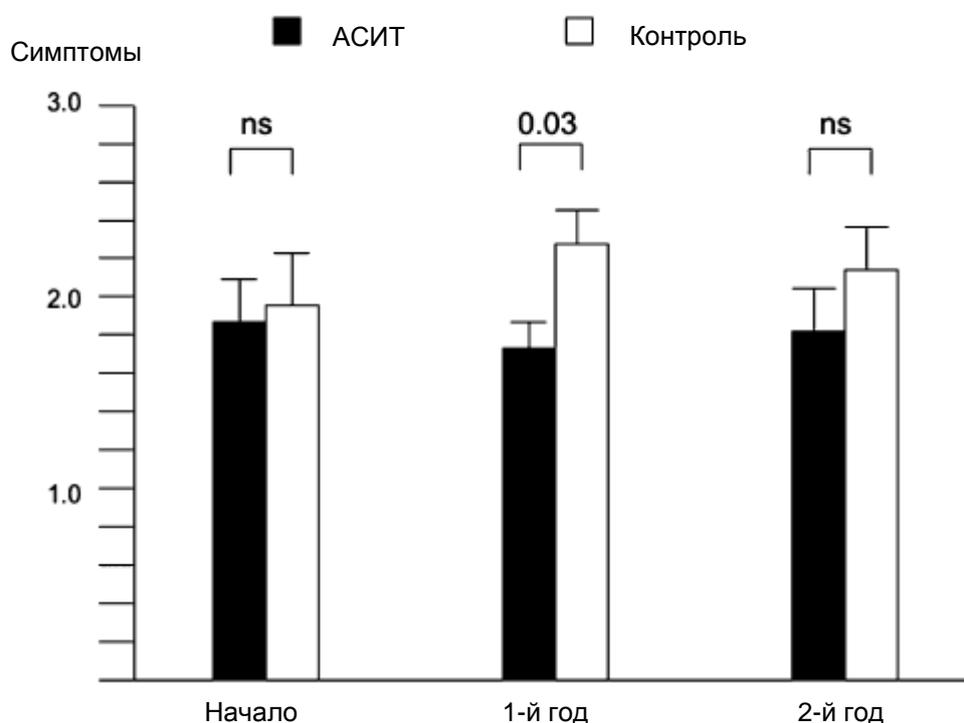


Рисунок 2 . Средняя  $\pm$  SD ежедневная величина симптомов у пациентов из группы активного лечения и из группы плацебо на начальном этапе и по истечению 1-ого и 2-х лет лечения.

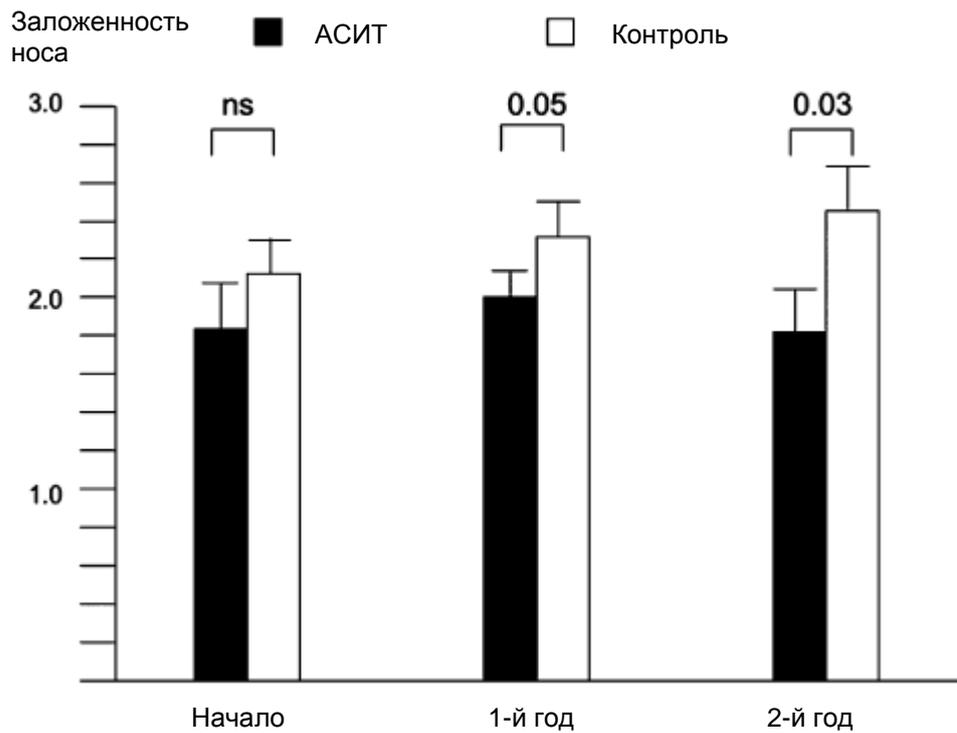


Рисунок 3. Средняя  $\pm$  SD ежедневная степень заложенности носа у пациентов из группы активного лечения и из группы плацебо на начальном этапе и по истечению 1-ого и 2х лет лечения.

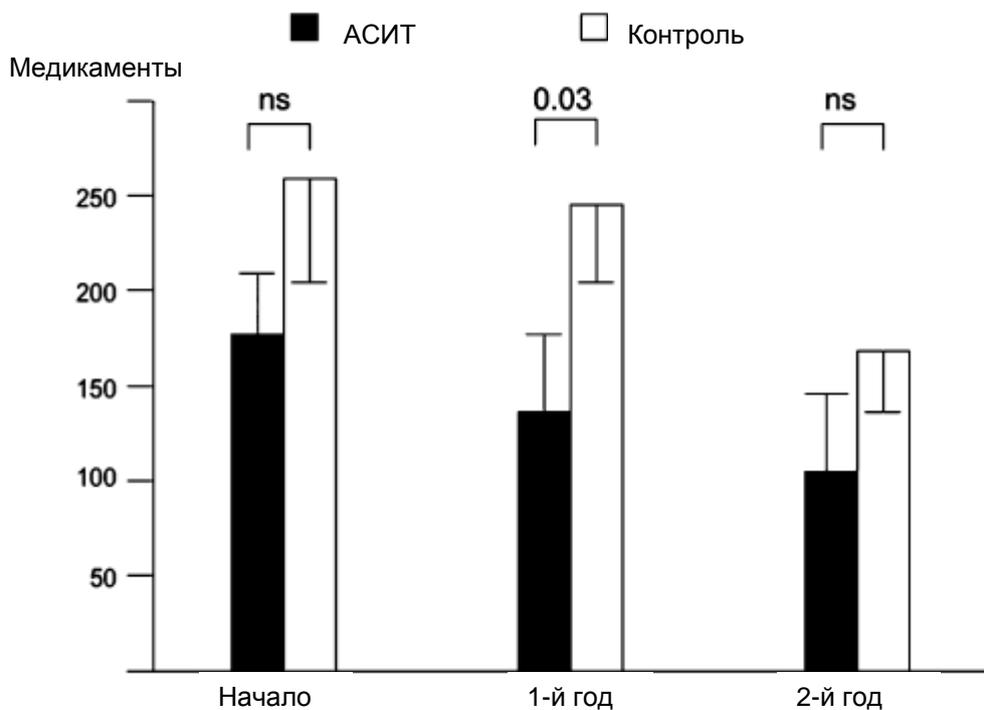


Рисунок 3. Средняя  $\pm$  SD степень потребности в медикаментах на протяжении рассматриваемых 4-месячных периодов

## Клинические параметры

Из-за очень длительного периода исследования, величина <15% недостающих данных в клинических дневниках считается приемлемой. На рис. 2 представлены средние ежедневные клинические оценки (все симптомы) на исходном уровне, через 1 и 2 года лечения. Существенная разница между двумя группами была обнаружена после 1 года лечения ( $P = 0,027$ ), в то время как никакой статистической разницы не было выявлено на второй год, хотя тенденция к улучшению наблюдалась. Что касается симптома «заложенности носа», существенная разница между группами наблюдалась и через 1 год ( $P = 0,05$ ) и через 2 года ( $P = 0,033$ ) лечения (рис. 3). Никакой разницы в ходе исследования не было найдено для какого-либо симптома в отдельности. Суммарная потребность в медикаментах представлена на рис. 4, разница была значима на первом году лечения ( $P = 0,036$ ), но не на втором, хотя наблюдалась тенденция к разнице. Назальные стероиды прописывали лишь изредка для обеих групп пациентов, и, следовательно, статистический анализ не представлялся возможным.

Частота возникновения неблагоприятных побочных явлений не имела существенных различий между двумя группами. Было зарегистрировано тридцать побочных явлений (11 больных) в группе активного лечения и 43 побочных явления (16 пациентов) в группе плацебо, и ни одно из них не было оценено как возможно или определено относящееся к лечению. Список неблагоприятных побочных явлений, возникавших, по крайней мере, дважды, представлен в Таблице 2. В группе активного лечения, два пациента сообщили о проходящем зуде в области рта, и один пациент сообщил о легкой боли в животе.

Таблица 2. Детализация неблагоприятных побочных явлений, возникавших более одного раза

	Активное лечение	Плацебо
Кашель	2	5
Приступы астмы	10	12
Ринит	5	3
Гриппозный синдром	5	12
Отит	3	4
Травматический перелом	2	1

Таблица 3. Баллы параметров Краткой формы-36 в шести временных точках в группе активного лечения и группе плацебо

	T1		T2		T3		T4		T5		T6		Ref
	SLIT	Pla											
Физ. функции	90.67	90.77	91.43	92.50	93.66	90.00	92.50	93.19	96.30	92.69	90.00	93.40	84.46
Физ. ограничение	87.96	85.00	83.93	83.00	87.04	92.00	84.62	85.23	87.50	86.54	81.25	93.00	78.21
Боль в теле	81.61	73.73	81.00	74.70	88.15	77.76	86.00	73.69	96.18	72.81	83.79	80.52	73.67
Общее сост. здор.	67.63	60.32	67.93	61.44	69.08	60.68	67.12	66.00	67.21	64.67	71.77	67.93	65.22
Жизнеспособность	60.93	61.54	59.07	58.27	57.50	56.27	56.15	59.17	58.57	56.15	55.77	61.99	61.9
Соц. функции	75.00	67.31	80.36	73.61	75.00	70.00	81.48	77.88	79.12	75.46	75.45	75.93	77.43
Эмоц. ограничение	88.89	80.00	86.90	84.62	88.89	90.28	87.04	88.41	90.12	80.77	84.52	83.33	76.16
Психич. здоровье	69.04	68.15	68.89	70.22	69.88	67.44	69.38	69.67	72.29	68.31	70.77	73.12	66.6

## Качество жизни, профиль удовлетворенности и фармакоэкономика

Во всех разделах опросника КФ-36 в шести временных точках не было отмечено статистических изменений, и все показатели были достаточно высокими. В таблице 3 приведены значения для каждого раздела, которые не отличаются от значений референсной здоровой популяции (21-23). Действительно, различия между группой активного лечения и плацебо были отмечены только в разделе «общие изменения в состоянии здоровья» ( $P = 0.05$ ) после второго года лечения (рис. 5). Не было обнаружено никаких изменений параметров SAT-R вопросника, потому что и в этом случае оценки были всегда сопоставимы со значениями референсной здоровой группы (данные не представлены).

Наблюдалась значительная разница между двумя группами в контексте фармакоэкономических аспектов. В группе активного лечения не сообщалось о пропуске рабочих дней. В группе плацебо три пациента сообщили о 22, в общей сложности, потерянных рабочих днях, приписывая это аллергическим заболеваниям. Это составляет в сумме 3047 евро (138,5 евро в день) (24), что превосходит стоимость СЛИТ для такого же количества пациентов (около 2700 евро). Кроме того, из-за обострения болезни 12 пациентам (43%) из группы плацебо и шести пациентам (25%) из группы активного лечения потребовался один или более дополнительных визитов к врачу ( $P = 0,01$ ).

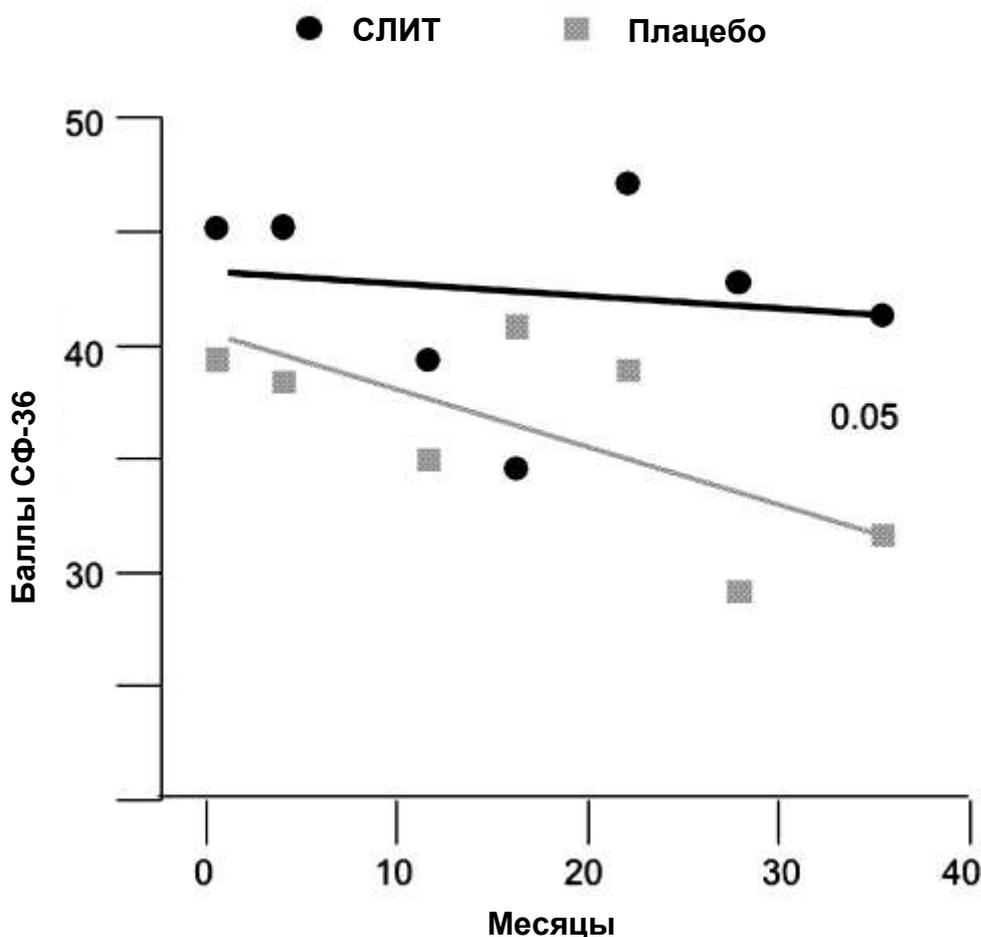


Рисунок 5. Краткая форма КФ-36, оценки «изменения в состоянии здоровья», на протяжении 36 месяцев

## Обсуждение

Способ применения и показания к СЛИТ при аллергии на клещей домашней пыли являются менее охарактеризованными, чем при поллинозе. По факту, результаты клинических испытаний менее очевидны с точки зрения эффективности и необходимы более длительные периоды времени для возможности оценки. Некоторые клинические испытания дали положительные результаты (9-11, 25), в то время как в других исследованиях эффекты были неочевидными (26) или отсутствовали (27, 28). Это может быть обусловлено тем, что в случае с клещами, воздействие аллергена широко варьирует в течение года и, следовательно, необходимы более длительные периоды наблюдения. Кроме того, индуцированная клещами домашней пыли аллергия может провоцировать менее тяжелые симптомы, хотя и продолжительные. Трудно проводить исследования аллергии на клещей домашней пыли у взрослых пациентов. В самом деле, объективно трудно сохранять большое количество пациентов при двойном слепом дизайне исследования, записывать симптомы и потребление медикаментов непрерывно в течение нескольких лет. Поэтому мы выбрали для оценки клинических показателей только 4 месяца в году - с ноября по февраль, когда воздействие аллергенов, предположительно, наибольшее. С помощью этого метода мы смогли продемонстрировать, что алергоидная СЛИТ индуцировала значительное улучшение общих клинических симптомов и степени потребности в медикаментах в первый год, в то время как на второй год не было достигнуто существенной значимости. Это согласуется с тем фактом, что у всех пациентов наблюдалось легкое течение заболевания, и им было разрешено использовать резервную терапию для контроля симптомов. С другой стороны, симптом «заложенность носа», который является наиболее беспокоящим симптомом персистирующего ринита, особенно у пациентов с аллергией на круглогодичные аллергены, такие как клещи, улучшался на протяжении обоих периодов наблюдения. Заложенность в постоянной форме, в основном обеспечивается воспалением, и улучшение заложенности соответствует ранее продемонстрированному противовоспалительному действию алергоида (9). Незначимые различия между двумя группами на начальном этапе не влияли на окончательные результаты, что подтверждается временным тренд-анализом.

Что касается качества жизни, все пациенты имели профили, не отличающиеся от контрольной группы здоровых субъектов (15, 21-23), так что не предполагалось получение улучшения нормальных значений. Таким образом, мы можем сделать вывод, что легкое заболевание существенно не влияет на качество жизни пациентов, или, другими словами, пациенты с легкими симптомами справляются со своим заболеванием и не испытывают влияния на ежедневное функционирование. Этот факт косвенно подтверждает обоснованность классификации тяжести ринита ARIA. Кроме того, ранее было показано, что типовые анкеты (напр. КФ-36) не позволяют обнаружить изменения в состоянии здоровья (29). С другой стороны, были обоснованы значительные изменения в плане изучения степени состояния заболевания, и статистическое прогнозирование показало, что эти изменения продолжатся и станут все более и более значимыми в ближайшие годы. Кроме того, замечена существенная разница в числе дополнительных визитов к врачу и количестве пропущенных рабочих дней в активной группе, это косвенно свидетельствует о том, что имеет место общее воздействие на тяжесть заболевания. Еще предстоит выяснить, может ли продолжительная СЛИТ терапия легкого течения заболевания быть предложена всем пациентам клинической практики, хотя приверженность к лечению, как было показано, также представляют собой проблему (30).

Клинический эффект СЛИТ при легком течении заболевания следует рассматривать в свете весьма благоприятного профиля переносимости, который также позволил бы маленьким детям безопасно проходить лечение. (31). В этом исследовании, аспект безопасности был обеспечен использованием в качестве активного вещества мономерного карбамилированного алергоида, который имеет пониженную IgE-связывающую

способность. Мономерный карбамилированный алергоид оказался очень подходящим для СЛИТ терапии, потому что, с одной стороны, его низкой молекулярной размер (19) позволяет абсорбцию на уровне слизистых оболочек, и, с другой стороны, карбамилирование повышает его биодоступность путем повышения устойчивости к ферментативной деградации на уровне желудочно-кишечного тракта, как представлено в исследованиях биораспределения, проведенных с радиоактивными изотопами Der p 2 (32). В заключение, СЛИТ с карбамилированным алергоидом оказывает ощутимый клинический эффект даже при легком рините, вызванном аллергией на клещей домашней пыли, и благоприятно воздействует на фармакоэкономический профиль заболевания.

## **Благодарности**

Данная работа осуществлена при частичной поддержке ARMIA (Ассоциация исследования иммунологических и аллергических заболеваний). Благодарим биостатистика Dr Giorgio Reggiardo за ценную помощь.

## **Ссылки**

1. Bousquet J, Lockey R, Malling HJ (editors). World Health Organization position paper. Allergen immunotherapy: therapeutic vaccines for allergic diseases. *Allergy* 1998;53(Suppl. 54):5-14.
2. Malling HJ. Allergen-specific immunotherapy in allergic rhinitis. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2001;1:43-46.
3. Abramson MJ, Puy RM, Weiner J. Allergen immunotherapy for asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;(4):CD001186.
4. Wilson DM, Torres Lima I, Durham SR. Sublingual immunotherapy for allergic rhinitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;(4):CD002893 (review).
5. Committee on the safety of medicines. CSM update. Desensitizing vaccines. *Br Med J* 1986;293:948.
6. Reid MJ, Lockey RF, Turkeltaub PC, Platt-Mills TAE. Survey of fatalities from skin testing and immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 1993;92:6-15.
7. Canonica GW, Passalacqua G. Non injection routes for immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 2003;111:437-448.
8. Bousquet J, Van Cauwenberge P (editors). Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2001;108(Suppl. 5):S146-S333.
9. Passalacqua G, Albano M, Fregonese L, Riccio A, Pronzato C, Mela GS et al. Randomised controlled trial of local allergoid immunotherapy on allergic inflammation in mite induced rhinoconjunctivitis. *Lancet* 1998;351:629-632.
10. Mortemousse B, Bertel F, De Casamayor J, Verin P, Colin J. House-dust mite sublingual-swallow immunotherapy in perennial conjunctivitis: a double-blind, placebo-controlled study. *Clin Exp Allergy* 2003;33:464-469.
11. Bousquet J, Scheinmann P, Guinépain MT, Perrin-Fayolle M, Sauvaget J, Tonnel AB et al. Sublingual swallow immunotherapy (SLIT) in patients with asthma due to house dust mites: a double blind placebo controlled study. *Allergy* 1999;54:249-260.
12. Bufe A, Ziegler-Kirbach E, Stoeckmann E, Heidemann P, Gehlhar K, Holland-Letz T et al. Efficacy of sublingual swallow immunotherapy in children with severe grass pollen allergic symptoms: a double-blind placebo-controlled study. *Allergy* 2004;59:498-504.
13. Meltzer EO. Quality of life in adults and children with allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 2001;108(Suppl. 1):S45-S53.
14. Baiardini I, Pasquali M, Giardini A, Majani G, Canonica GW. Quality of life in respiratory allergy. *Allergy Asthma Proc* 2001;22:177-181.
15. Majani G, Baiardini I, D'Ulisse S, Canonica GW. Health-related quality of life

- assessment in young adults with seasonal allergic rhinitis. *Allergy* 2001 ;56:313-317.
16. Majani G, Callegari S, Pierobon A, Giardini A, Viola L, Baiardini I et al. A new instrument in quality of life assessment: the Satisfaction Profile. *Int J Ment Health* 1999;28:77-82.
  17. GINA. Global Initiative on Asthma. Guidelines, 2005. [www.ginasthma.com](http://www.ginasthma.com)
  18. Dreborg S (editor). EAACI subcommittee on skin tests. Skin tests used in type I allergy testing. Position paper. *Allergy* 1989;44(Suppl. 10):22-31.
  19. Mistrello G, Brenna O, Roncarolo D, Zanoni D, Gentili M, Falagiani P. Monomeric chemically modified allergens: immunologic and physicochemical characterization. *Allergy* 1996;51:8-15.
  20. Baiardini I, Giardini A, Pasquali M, Dignetti P, Guerra L, Specchia C et al. Quality of life and patient's satisfaction in chronic urticaria and respiratory allergy. *Allergy* 2003;58:621-623.
  21. Apolone G, Moscone P, Ware JE. Questionario Sullo Stato Di Salute SF-36. Manuale D'uso Ed Interpretazione Dei Risultati. Milan: Guerini, 1997.
  22. Majani G, Baiardini I, Giardini A, Senna GE, Minale P, D'Ulisse S et al. Quality of life assessment in young adults with seasonal allergic rhinitis during and after the pollen season. *Allergy* 2001 ;56:313-317.
  23. Leynaert BJ, Bousquet J, Neukirch C, Liard R, Neukirch F. Perennial rhinitis: an independent risk factor for asthma in non atopic subjects: results from the European Community Respiratory Health Survey. *J Allergy Clin Immunol* 1999;104:301-304.
  24. Proceedings from Assemblea Generale Ordinaria Dei Partecipanti. Roma: Banca D'Italia, 2003.
  25. Ippoliti F, De Sanctis W, Volterrani A, Lenti L, Canitano N, Lucarelli S et al. Immunomodulation during sublingual therapy in allergic children. *Pediatr Allergy Immunol* 2003;14:216-221.
  26. Pajno GB, Morabito L, Barberio G, Parmiani S. Clinical and immunological effects of longterm sublingual immunotherapy in asthmatic children sensitized to mite: a double blind study. *Allergy* 2000;55:842-849.
  27. Hirsch T, Sahn M, Leupold W. Double blind placebo controlled study of sublingual immunotherapy with house dust mite extracts in children. *Pediatr Allergy Immunol* 1997;8:21-27.
  28. Guez S, Vatrinet C, Fadel R, Andre' C. House dust mite sublingual swallow immunotherapy in perennial rhinitis: a double blind placebo controlled study. *Allergy* 2000;55:369-375.
  29. Kremer B, Klimek L, Bullinger M, Mosges R. Generic or disease-specific quality of life scales to characterize health status in allergic rhinitis? *Allergy* 2001;56:957-963.
  30. Lombardi C, Gani F, Landi M, Falagiani P, Bruno M, Canonica GW et al. Quantitative assessment of the adherence to sublingual immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 2004;113:1219-1220.
  31. Di Rienzo V, Musarra A, Sambugaro R, Minelli M, Pecora S, Canonica GW et al. Post marketing survey on the safety of sublingual immunotherapy in children below the age of 5 years. *Clin Exp Allergy* 2005;35:560-564.
  32. Bagnasco M, Altrinetti V, Pesce G, Caputo M, Mistrello G, Falagiani P et al. Pharmacokinetics of radiolabelled Der p 2 allergen and monomeric allergoid in allergic volunteers. *Int Arch Allergy Immunol* 2005;138:197-202.