

Inmunoterapia específica con alergen

Ana Fiandor Román. Médico adjunto, especialista en Alergología. Servicio de Alergia. Hospital Universitario La Paz. Madrid

Santiago Olalde Sánchez. Médico adjunto, especialista en Alergología. Servicio de Alergia. Hospital Universitario La Paz. Madrid

RESUMEN

La inmunoterapia o vacunación con alergen es el único tratamiento etiológico de procesos de causa alérgica como la rinitis, el asma y la alergia a venenos de himenópteros. Su eficacia ha quedado plenamente demostrada en múltiples estudios doble ciego y meta-análisis. La inmunoterapia debe utilizarse exclusivamente en enfermedades en las que se demuestre que un mecanismo alérgico mediado por la IgE es básico en su patogenia. La vacunación consiste en la administración de dosis progresivamente crecientes de un extracto alérgico frente al que el paciente está sensibilizado, con el fin de mejorar los síntomas asociados a la exposición posterior a ese alergen. La vía clásica de administración es la subcutánea, pero cada vez se utiliza con más frecuencia la vía sublingual porque es una alternativa segura y eficaz.

PALABRAS CLAVE: Inmunoterapia; Inmunoterapia subcutánea; Inmunoterapia sublingual.

ABSTRACT:

Allergen-specific immunotherapy is the only etiologic treatment of IgE-mediated diseases such as rhinitis, asthma and venom hypersensitivity. Its effectiveness has been demonstrated in many randomized, double-blind, placebo-controlled trials and meta-analysis. Immunotherapy is indicated for confirmed IgE-mediated diseases. Allergen-specific immunotherapy is the practice of administering gradually increasing quantities of an allergen product to an allergic subject to ameliorate the symptoms associated with the subsequent exposure to the causative allergen. While the subcutaneous route of immunization is still a reference, the percentage of patients receiving sublingual immunotherapy is increasing steadily because it is a safe and effective alternative to the injectable route.

KEY WORDS: Immunotherapy; Subcutaneous immunotherapy; Sublingual immunotherapy.

Inf Ter Sist Nac Salud 2008; 32: 39-44.

Introducción

La inmunoterapia o vacunación con alergen es el único tratamiento etiológico de procesos de causa alérgica como la rinitis, el asma y la alergia a venenos de himenópteros. El uso de este recurso terapéutico casi ha cumplido 100 años ya que se introdujo como tratamiento de la rinitis y del asma en 1911, pero desde sus comienzos ha estado acompañado por la controversia. Desde la década de los 60 se han realizado múltiples trabajos para comprobar su eficacia que ha quedado plenamente demostrada en múltiples estudios doble ciego, meta-análisis y consensos internacionales⁽¹⁾.

La inmunoterapia consiste en la administración de dosis crecientes del alergen al que el paciente está sensibilizado, con el fin de conseguir una tolerancia progresiva a la exposición a dicho alergen.

Actualmente se utilizan dos vías principales de administración, la vía subcutánea o clásica, más conocida y

mejor estudiada debido a los muchos años que lleva en uso, y la vía sublingual, mucho más reciente y también más segura, pero con mayores incógnitas no aclaradas.

La inmunoterapia se prescribe en un servicio o consulta de Alergia, pero con frecuencia su administración se lleva a cabo en los centros de Atención Primaria, causando múltiples dificultades a los diferentes profesionales sanitarios, debido a las particularidades de estas vacunas multidosis.

Indicaciones

La inmunoterapia debe utilizarse exclusivamente en enfermedades en las que se haya demostrado que un mecanismo alérgico mediado por la IgE es básico en su patogenia. Por ello, además de demostrar una sensibilización alérgica mediante pruebas cutáneas o la determinación de

IgE sérica específica, hay que asegurarse de que dicha sensibilización se corresponde con el cuadro clínico que presente el paciente. Teniendo en cuenta las evidencias científicas actuales los cuadros clínicos en los que está indicado este tratamiento son la rinitis que no se controla con el tratamiento farmacológico habitual, el asma alérgica y la alergia a veneno de himenópteros⁽²⁾. Muchos autores defienden que toda rinitis alérgica debe recibir inmunoterapia porque se ha demostrado que previene la aparición del asma y de nuevas sensibilizaciones^(3,4). Una vez establecida la causa alérgica por una sensibilización determinada, para iniciar la inmunoterapia es indispensable la disponibilidad de vacunas estandarizadas de conocida eficacia y seguridad (ácaros del polvo doméstico, pólenes, hongos *Alternaria* y *Cladosporium*, epitelio de gato). La inmunoterapia se indica como un complemento a las medidas de evitación del alérgeno y al tratamiento farmacológico. Normalmente la inmunoterapia se prescribe a pacientes de 5 a 50 años de edad. Antes de los 5 años los alérgenos inhalados tienen poca importancia, de cualquier forma, si se indicara a estos niños, el tratamiento deberá ser administrado bajo control del servicio de Alergia correspondiente. Por encima de los 50 años su eficacia disminuye.

En pacientes con reacciones alérgicas sistémicas por picaduras de abeja o de avispa la prevención que se consigue con vacunas de veneno llega casi al 100%, evitando reacciones posteriores que podrían ser mortales. Debido a la potencial peligrosidad de estas reacciones en caso de nuevas picaduras, esta inmunoterapia se indica en cualquier rango de edad. Es una inmunoterapia de riesgo y debe ser administrada exclusivamente en centros hospitalarios⁽⁵⁾.

Contraindicaciones

- Enfermedades de origen neoplásico o inmunológico, enfermedades cardiovasculares graves.
- Patologías que contraindiquen el uso de adrenalina ya que este fármaco resulta indispensable en el tratamiento de posibles reacciones adversas anafilácticas durante el tratamiento, por ejemplo la cardiopatía isquémica, el hipertiroidismo o la hipertensión arterial.
- Tratamientos concomitantes con betabloqueantes porque en caso de anafilaxia dificultarían la recuperación.
- No deben utilizarse en el asma severa o mal controlada. El mayor número de muertes por vacunas antialérgicas se ha dado en este grupo.
- Otras causas que originen mal cumplimiento como trastornos psiquiátricos, dificultades económicas, problemas laborales o escolares, etc.
- El embarazo puede ser considerado una contraindicación relativa. No hay riesgo documentado de tera-

togenia, pero si ocurriera una reacción adversa podría resultar peligroso para el feto. Existe consenso de no iniciar la inmunoterapia si la paciente estuviera embarazada, pero sí se podría continuar con una inmunoterapia que estuviera siendo bien tolerada si el embarazo apareciera durante la fase de mantenimiento.

- La inmunoterapia con venenos de himenópteros merece consideraciones especiales. Con cierta frecuencia este tratamiento se indica a personas ya mayores que presentan alguna enfermedad cardiovascular lo que implica mayor riesgo de desarrollar reacciones graves. Además es frecuente que dichos pacientes estén recibiendo betabloqueantes. La decisión de vacunar o de retirar los betabloqueantes debe ser tomada con exquisito cuidado, sopesando siempre los riesgos y los beneficios de cada posibilidad, valorando la probabilidad que tienen de volver a ser picados por el insecto responsable⁽²⁾.

Tabla I
Contraindicaciones de la inmunoterapia

Contraindicaciones absolutas

- Enfermedades cardiovasculares graves, enfermedades de origen neoplásico o inmunológico
- Patologías que contraindiquen el uso de adrenalina.
- Tratamientos concomitantes con betabloqueantes.
- Asma severa o mal controlada.
- Trastornos psiquiátricos, dificultades económicas, problemas laborales o escolares, etc.

Contraindicaciones relativas

- Embarazo

Consideraciones especiales

- La inmunoterapia con venenos de himenópteros previene reacciones potencialmente mortales y por lo tanto todas las contraindicaciones deben ser consideradas relativas, sopesando en cada caso los riesgos y los beneficios, valorando la probabilidad que tiene el paciente de volver a ser picado por el insecto responsable.

Extractos alérgicos

Los extractos alérgicos son mezclas de proteínas que se obtienen incubando la materia prima natural (por ejemplo pólenes, cultivo de ácaros etc.) en tampones acuosos, intentando reproducir las condiciones en que dicha materia prima interacciona con las mucosas del organismo. Mediante filtración y diálisis se purifica esta mezcla y se analiza para comprobar la presencia de todos aquellos alérgenos que se consideran relevantes y que por lo tanto deben encontrarse en los diferentes extractos para que sean útiles para el diagnóstico y tratamiento de las enfermedades alérgicas.

En la actualidad se utilizan extractos estandarizados, esto es, extractos obtenidos a partir de una materia prima adecuada, de composición conocida, que es constante lote tras lote.

Inicialmente la potencia de los extractos se expresaba por el cociente entre el peso de la materia prima y el volumen utilizado para la extracción, posteriormente se utilizó como medida la cantidad de proteínas contenidas en el extracto. Con el desarrollo de nuevas técnicas para el estudio de las proteínas y de su capacidad antigénica (descripción de alérgenos mayores y menores) los fabricantes pueden no sólo indicar la concentración total de proteínas sino también asegurar qué proteínas están presentes y en qué concentración, asegurando así que los diferentes alérgenos descritos para cada producto estén presente en los extractos y en cantidades constantes lote a lote.

El conocimiento de los diferentes componentes de un extracto es importante, pero insuficiente, necesitamos además conocer la potencia biológica de dicho producto, es decir, el efecto biológico que produce en el individuo alérgico. La potencia biológica de un extracto se calcula comparándolo con otro de actividad conocida y se expresa en unidades de actividad biológica. Desgraciadamente carecemos de extractos únicos de referencia y de un sistema único de medidas internacionales por lo que los preparados de las diferentes casas comerciales no son equiparables. Todo esto dificulta la comparación de resultados entre diferentes autores^(2,6). En un futuro próximo, el uso de alérgenos recombinantes nos proporcionará productos de referencia perfectamente definidos que posiblemente solucionarán estos inconvenientes.

Tipos de vacunas

Pueden ser de dos tipos según: vía o época de administración.

Vía de administración

Actualmente se utilizan dos tipos de tratamientos: la inmunoterapia subcutánea y la inmunoterapia sublingual.

Inmunoterapia subcutánea

El *extracto* se administra por vía subcutánea, en dosis seriadas, crecientes, generalmente semanales, según una pauta preestablecida por el fabricante o por el alergólogo (fase de iniciación), hasta llegar a la dosis máxima o de mantenimiento, que se repite de forma mensual (fase de mantenimiento).

Según la pauta utilizada para alcanzar la dosis de mantenimiento distinguimos pauta clásica o convencional y pautas rápidas. La pauta convencional es la única que puede administrarse desde las primeras dosis en los

Centros de Atención Primaria. Se administra una dosis a la semana y la dosis de mantenimiento se alcanza en un período variable, generalmente de 10 a 12 semanas. En las pautas rápidas el tiempo de la fase de iniciación se reduce, pero el paciente no llega a Atención Primaria hasta que ha alcanzado la fase de mantenimiento. Las dosis anteriores se habrán administrado en los Servicios de Alergia.

Distinguimos dos tipos de pautas rápidas, la agrupada o cluster en que se administran más de una dosis al día, un día a la semana y la pauta rush o ultrarrápida en que se administran varias dosis al día, varios días seguidos.

Inmunoterapia sublingual

Los principales inconvenientes de la inmunoterapia subcutánea se deben al riesgo de reacciones adversas graves, a las molestias locales originadas por la inyección y a la incomodidad que supone el tener que acudir periódicamente a un centro médico para recibir el tratamiento. Como solución a estos problemas se ha desarrollado la inmunoterapia sublingual. En esta modalidad el extracto se administra en forma de gotas, aunque pronto estarán disponibles en el mercado extractos sublinguales en comprimidos. El extracto se mantiene bajo la lengua 2 ó 3 minutos y posteriormente se traga. Esta forma de inmunoterapia es mucho más reciente que la subcutánea y aunque ya hay muchos estudios que avalan su eficacia, aún quedan varias incógnitas por aclarar. En cualquier caso es una forma muy segura que permite que el paciente realice su administración en el propio domicilio. Para que sean eficaces necesitan concentraciones de antígeno 50-100 veces superiores a las habitualmente utilizadas en la forma subcutánea.

Época de administración

En la actualidad hay tres posibles modalidades: perenne, preestacional y coestacional.

Inmunoterapia perenne

Una vez alcanzada la dosis de mantenimiento ésta se repite mes a mes de forma continua durante todos los años que dure la vacuna. Es la forma de administración con la que se obtienen mejores resultados. Su principal inconveniente es que exige una cuidadosa valoración del paciente antes de cada dosis durante la época de síntomas y con frecuencia hay que reducir la dosis durante esas semanas.

Inmunoterapia preestacional

Se utiliza en la alergia a pólenes, la dosis de mantenimiento se alcanza antes de la polinización y se mantiene sólo hasta que ésta empieza. Su eficacia es inferior a la inmunoterapia perenne porque la dosis acumulada es mucho menor. Además obliga a repetir todos los años la fase de iniciación que es la más pesada y en la que aparecen más reacciones adversas.

Inmunoterapia coestacional

La vacuna se administra exclusivamente durante la época de exposición. Su uso es excepcional⁽⁷⁾.

Duración

Habitualmente la inmunoterapia se mantiene de 3 a 5 años, dependiendo de la evolución del paciente. La única forma de valorar la respuesta al tratamiento es mediante el seguimiento clínico. Las pruebas cutáneas o la determinación de IgE sérica específica no sirven para establecer si una vacuna debe o no debe ser interrumpida. Existe el consenso generalizado de que si no hay mejoría tras dos años de inmunoterapia, ésta debe interrumpirse. Aproximadamente no responden al tratamiento un 30% de los pacientes, pero no hay datos que nos permitan reconocer estos pacientes a priori^(5,7).

Normas de administración

De la inmunoterapia subcutánea

- Deben administrarse en centros sanitarios que dispongan de medios materiales y personal sanitario específico, siempre con un médico de presencia física.
- La enfermera verificará antes de cada dosis el estado físico del paciente. No se administrará la vacuna si el paciente presentara un cuadro infeccioso intercurrente o si su proceso alérgico estuviera descontrolado.
- Se comprobará la tolerancia a la dosis anterior y si el intervalo de tiempo desde la última dosis es el adecuado. Cuando exista un retraso en la administración se disminuirá la dosis de forma proporcional al tiempo transcurrido. (Tabla II)

Tabla II
Modificación de la dosis en caso de retraso en la administración de la inmunoterapia subcutánea

| Durante la fase de Iniciación (fase de incremento de dosis) | |
|---|-----------------------------|
| Tiempo transcurrido desde la última dosis | Recomendación |
| 2-3 semanas | continuar la pauta |
| 3-4 semanas | repetir la última dosis |
| 5 semanas | repetir la penúltima dosis |
| > 5 semanas | consultar con el alergólogo |
| Durante el período de Mantenimiento | |
| Tiempo transcurrido desde la última dosis | Recomendación |
| 5- 6 semanas | continuar pauta |
| 6-8 semanas | repetir la penúltima dosis |
| > 8 semanas | consultar con el alergólogo |

- Se escogerá con cuidado la dosis a administrar atendiendo al esquema preestablecido por el fabricante o por el alergólogo, asegurándose de que el vial y la cantidad a administrar son las correctas. Las inyecciones se realizarán por vía subcutánea profunda (ángulo de 45° - 90°), en el tercio central del brazo, cara látero-dorsal.
- Se anotará la fecha y la dosis administrada. Es conveniente apuntar el brazo donde se ha administrado la vacuna para poder alternarlos en las administraciones sucesivas.
- Después de la administración el paciente permanecerá en observación un mínimo de 30 minutos, transcurrido ese tiempo se comprobará nuevamente su estado físico y el punto de inoculación y se le advertirá de que no deberá realizar ejercicio físico violento, ni tomar baños de agua caliente en las tres horas siguientes.
- Si se produjera picor o dolor o calor local puede aplicarse hielo, nunca calor ni masaje de la zona. Puede indicarse un antihistamínico oral si persistiera el cuadro.

De la inmunoterapia sublingual

- Esta forma de inmunoterapia se administra en el propio domicilio del paciente.
- La vacuna se dispensa en forma de gotas que se depositan bajo la lengua, donde se deben mantener un par de minutos, transcurrido este tiempo el extracto se traga, *esto es muy importante* ya que si se escupe la vacuna no es eficaz.
- Es preferible administrar la vacuna en ayunas, si es posible siempre a la misma hora.
- Es recomendable lavarse las manos después de la administración para evitar síntomas nasales u oculares por contacto inadvertido.
- Al igual que con las vacunas subcutáneas hay que administrar las gotas según una pauta preestablecida. También distinguimos una fase de iniciación, generalmente corta, con dosis diarias crecientes hasta alcanzar la dosis de mantenimiento. Una vez alcanzada la dosis de mantenimiento ésta se continuará administrando diariamente o cada dos días⁽²⁾.

Reacciones adversas

Inmunoterapia subcutánea

- **Reacciones locales inmediatas:** Aparecen durante los primeros 30-60 minutos tras la administración. Consisten en eritema, edema y prurito en el lugar de la inyección, de más de 5 cm de diámetro. Debe

comprobarse la técnica de administración, si fuera correcta, en la siguiente visita se retrocederá a la última dosis tolerada.

- **Reacciones locales tardías:** Similares a las anteriores pero que aparecen pasada una hora o más tras la administración. Debe comprobarse la técnica de administración, no es necesario modificar la pauta, aunque muchos autores prefieren repetir la última dosis tolerada. No predicen reacciones sistémicas, pero a veces son muy molestas y obligan a interrumpir el tratamiento.
- **Reacciones sistémicas:** Las más frecuentes son las inmediatas. Su intensidad y manifestaciones clínicas son variables, desde una simple rinitis o urticaria hasta el shock anafiláctico. Siempre obligan a interrumpir el tratamiento y consultar con el especialista. Las tardías son menos graves, consisten en urticaria o, menos frecuentemente, asma. También son de consulta obligada con el alergólogo.

Inmunoterapia sublingual

- **Reacciones locales:** Prurito bucal o bucolabial, sensación de ardor bucolabial, edema labial o sublingual y gastrointestinales (dolores abdominales o diarrea). Estas reacciones adversas suelen ser leves, desaparecen generalmente de forma espontánea y no obligan a modificar la pauta de administración. Si fueran muy persistentes o molestas se consultará con el alergólogo.
- **Reacciones sistémicas:** Son poco frecuentes, suelen consistir en la reaparición de los síntomas del proceso alérgico en tratamiento o en urticaria. Debe consultarse con el alergólogo⁽⁸⁾.

Mecanismo de acción

La inmunoterapia reduce los síntomas de la respuesta inmediata y de la respuesta tardía actuando sobre los mecanismos humorales y celulares involucrados en la inflamación alérgica. De forma esquemática podemos distinguir tres tipos de cambios:

- 1) Modulación de la respuesta de anticuerpos alérgico-específicos.
- 2) Disminución en el reclutamiento y activación de células proinflamatorias.
- 3) Cambios en el patrón de respuesta de las células T alérgico-específicas.

Aunque estos cambios están mejor estudiados en la inmunoterapia subcutánea, parece que no hay diferencias importantes entre ambas y que los mecanismos inmunológicos que intervienen son similares en los dos tipos de inmunoterapia⁽⁹⁾.

Tabla III
Mecanismo de acción de la inmunoterapia

| |
|--|
| Modulación de la respuesta de anticuerpos alérgico-específicos |
| <ul style="list-style-type: none"> ↑ IgE específica * ↑ IgG4 específica ↑ IgA específicas |
| Disminución en el reclutamiento y activación de células proinflamatorias |
| <ul style="list-style-type: none"> ↓ mastocitos tisulares ↓ eosinófilos tisulares ↓ liberación de mediadores (mastocitos, eosinófilos y basófilos) ↓ producción de citoquinas proinflamatorias |
| Cambios en el patrón de respuesta de las células T alérgico-específicas * |
| <ul style="list-style-type: none"> ↓ proliferación inducida por alérgeno ↑ células T reguladoras ↑ la producción de IL-10 y TGF-β ↓ células Th2 y sus citoquinas |

* Sólo demostrado en la inmunoterapia subcutánea

Modulación de la respuesta de anticuerpos alérgico-específicos

La inmunoterapia subcutánea induce un aumento inicial de la IgE sérica seguida de una disminución gradual a lo largo de meses o años de tratamiento. También se produce un aumento de la IgG₄ y de la IgA específicas. Con la inmunoterapia sublingual también se han observado estos efectos en la IgG₄ y en la IgA, pero no se ha comprobado ningún efecto sobre la IgE.

El papel de estos anticuerpos IgG₄ e IgA parece que consistiría en captar los alérgenos antes de que éstos alcancen a las moléculas de IgE unidas a las células efectoras impidiendo así la activación de basófilos y mastocitos. De la misma manera competirían con las células presentadoras de antígeno por la captación del alérgeno y por lo tanto dificultarían su presentación a los linfocitos T^(9,10).

Disminución en el reclutamiento y activación de células proinflamatorias

Diferentes trabajos han demostrado que la inmunoterapia subcutánea y sublingual inhibe tanto el reclutamiento como la activación de células proinflamatorias después de la provocación específica o tras la exposición natural al alérgeno^(3,11).

Cambios en el patrón de respuesta de las células T alérgico-específicas

Las células T activadas y sus productos juegan un papel primordial en la patogénesis de las enfermedades alérgicas. El fenotipo Th2 [citoquinas IL-4, IL-5, IL-13]

se asocia con las enfermedades alérgicas mientras que el fenotipo Th1 [citoquinas IL-12, IFN- γ] se asocia a la protección frente a las enfermedades alérgicas. Por este motivo una de las metas de la inmunoterapia sería reorientar la respuesta de las células T hacia el patrón Th1. De hecho, varios trabajos han correlacionado el éxito de la inmunoterapia con una inducción de la respuesta Th1 y una disminución en la producción de citoquinas Th2.

Últimamente se han descrito otras células T, con funciones y perfiles de citoquinas diferentes de las células T helper. Estas células, denominadas células T reguladoras tienen la capacidad de regular a la baja tanto la respuesta Th1 como la respuesta Th2 a través de la producción de IL-10 y del factor de transformación del crecimiento (TGF)- β . Tanto los individuos sanos como los alérgicos tienen los tres tipos de células, pero en proporciones diferentes. En las personas sanas la población celular específica predominante es del tipo T reguladora mientras que en las personas alérgicas predomina el tipo Th2. Hay estudios que demuestran que en los pacientes con buena respuesta clínica a la inmunoterapia subcutánea la población predominante llega a ser de tipo regulador. Sin embargo, por el momento no se ha comprobado ningún efecto sobre las células T reguladoras cuando se utiliza la inmunoterapia sublingual, aunque existen indicios de que sí ocurren.

En la inmunoterapia sublingual el alérgeno es captado localmente por las células dendríticas tipo Langerhans, que a nivel de la mucosa oral expresan, de forma natural, receptores de alta y de baja afinidad para la IgE y producen IL-10 y TGF- β y por consiguiente actúan sobre la producción de células T. El hecho de que la inmunoterapia sublingual precisa, para ser eficaz, que el extracto sea

deglutido indica que el sistema inmunológico del aparato digestivo también juega un papel relevante en los efectos de la inmunoterapia sublingual. Se necesitan nuevos trabajos para aclarar todas estas ambigüedades.

Bibliografía

1. Bousquet J, Demoly P. Specific immunotherapy – an optimistic future (Editorial). *Allergy* 2006; 61: 1155-1158.
2. Álvarez-Cuesta E, Bousquet J, Canonica GW, Durham SR, Mallin HJ, Valovirta E. Standards for practical allergen-specific immunotherapy. *Allergy* 2006; 61 (Suppl. 82): 1-20.
3. Jutel M, Akdis M, Blaser K, Akdis CA. Mechanisms of allergen specific immunotherapy T-cell tolerance and more. *Allergy* 2006; 61: 796-807.
4. Möller C, Dreborg S, Ferdousi HA, Halken S, Høst A, Jacobsen L et al. Pollen immunotherapy reduces the development of asthma in children with seasonal rhinoconjunctivitis (the PAT study). *J Allergy Clin Immunol* 2002; 109: 251-256.
5. Bomfazi F, Jutel M, Biló BM, Birnbaum J, Muller U and the EAA-CI Interest Group of Insect Venom Hypersensitivity. Prevention and treatment of hymenoptera venom allergy: guidelines for clinical practice. *Allergy* 2005; 60: 1459-1470.
6. Nelson HS. The use of standardized extracts in allergen immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 106: 41-45.
7. Bousquet J, Lockey RF, Mallin HJ (Editorial). WHO Position Paper. Allergen immunotherapy: therapeutic vaccines for allergic disease. *Allergy* 1998; 53 (Suppl 44): 1-42.
8. Wilson DR, Torres Lima M, Durham SR. Sublingual immunotherapy for allergic rhinitis: Systematic review and meta-analysis. *Allergy* 2005; 60: 4-12.
9. Moingeon P, Batard T, Fadel R, Frati F, Sieber J, Van Overtvelt L. Immune mechanisms of allergen-specific sublingual immunotherapy. *Allergy* 2006; 61: 151-165.
10. Akdis CA, Barlan IB, Bahceciler N, Akdis M. Immunological mechanisms of sublingual immunotherapy. *Allergy* 2006; 61 (Suppl 81): 11-14.
11. Rak S, Lowhagen O, Venge P. The effect of immunotherapy on bronchial hyperresponsiveness and eosinophil cationic protein in pollen-allergic patients. *J Allergy Clin Immunol* 1988; 82: 470-480.