

E. Compalati¹, C. Incorvala², C. Cavaliere³, S. Masieri⁴, A. Gargiulo⁵,
G. Mistrello⁶, F. Frati¹

Роль аллергоидов в аллергенной иммунотерапии: от инъекционного к сублингвальному пути

¹Отделение науки и медицины, Лофарма, Милан, Италия

²Кардиология/Пульмонология Реабилитационный центр, Больница Пини, Милан, Италия

³Отделение оральных и челюстно-лицевых заболеваний, Университет Сапиенца, Рим, Италия

⁴Отделение Органов чувств, Университет Сапинца, Рим, Италия

⁵Регуляторный отдел, Лофарма, Милан, Италия

⁶Исследовательский отдел, Лофарма, Милан, Италия

Ключевые слова

Аллергенная иммунотерапия; безопасность; эффективность; аллергоиды; мономерные аллергоиды.

Автор для корреспонденции

Franco Frati

Scientific and Medical Department, Lofarma S.p.A Milano

Milan, Italy

E-mail: franco.frati@lofarma.it

Doi

10.23822/EurAnnACI.1764-1489.142

Краткое содержание

Аллергенная иммунотерапия (АИТ) направлена на формирование толерантности к аллергенам, таким как пыльца, пылевые клещи или плесень, путем введения увеличивающихся количеств причинно-значимого аллергена подкожным путем или через пищеварительный тракт. Доказательства эффективности АИТ высоки, но необходимо учитывать вопрос безопасности, особенно при подкожном введении. Поиск более безопасных препаратов для АИТ, направленный на снижение их аллергенности и, следовательно, побочных реакций, при сохранении иммуногенности, необходимой для эффективности лечения, привел к появлению аллергоидов, задуманных для выполнения этих требований. При производстве первых аллергоидов использовались глутаральдегид или формальдегид в качестве сшивающего агента для полимеризации аллергенов, что приводило к образованию высокомолекулярных продуктов (от 200 000 до 20 000 000 дальтон), которые были значительно менее аллергенны из-за пониженной способности

связывать IgE с его специфическими рецепторами при сохранении иммуногенности и, следовательно, терапевтически эффективные. В последние годы к полимеризованным экстрактам стали добавлять адъюванты, такие как L-тирозин, монофосфориллипид А, гидроксид алюминия. Кроме того, был разработан карбамилированный мономерный аллергоид, адсорбированный на кальций-фосфатной матрице, для подкожного введения. В силу своих особенностей такой аллергоид оказался особенно подходящим для субингвального введения. Результаты многих клинических исследований показали, что он хорошо переносится, в значительной степени безопаснее и эффективнее. Важно отметить, что более высокая безопасность аллергоидов позволяет сократить график лечения, а это благоприятствует соблюдению пациентом режима лечения, и, согласно фармакоэкономическим исследованиям, они могут быть более рентабельными, чем другие варианты.

Введение

Аллергенная иммунотерапия (АИТ) была предложена в 1911 году Нуном и Фрименом под временным названием «десенсибилизирующая вакцинация» (1). Это лечение было направлено на снижение реактивности к аллергенам, а именно к пыльце трав, путем подкожного введения увеличивающихся количеств причинно-значимого аллергена, но в течение десятилетий оставалось чисто эмпирическим. Открытие IgE-антител в 1960-х годах (2) имело решающее значение для развития научных знаний о механизме аллергии, что привело к значительному улучшению диагностики, а также к повышению качества экстрактов аллергенов для АИТ (3). Внедрение в 1980-х годах иммунотерапевтических препаратов с высокой биологической активностью было дальнейшим шагом на пути к повышению качества и, как следствие, надежности АИТ, но встал вопрос о безопасности. Были опубликованы сообщения о фатальных реакциях на подкожную иммунотерапию из Великобритании (4) и США (5), что побудило переоценить, особенно у пациентов с аллергическим ринитом, возможности лечения, отягощенного риском тяжелых побочных реакций.

Эта проблема мотивировала поиск более безопасных препаратов для АИТ, направленный на снижение их аллергенности и, следовательно, побочных реакций, при сохранении иммуногенности, необходимой для индукции иммунологической модификации, связанной с эффективностью АИТ. Первый подход к достижению этой цели был реализован путем внедрения аллергоидов, задуманных для выполнения таких требований, с последующим снижением дозы аллергена при совместном введении с адъювантом, и способами введения, отличными от инъекционного пути.

Эволюция алергоидов для подкожной иммунотерапии

Первое исследование алергоидов, полученных полимеризацией алергенов с использованием глутарового альдегида в качестве сшивающего агента, датируется 1973 годом (6). Такая химическая обработка приводила к образованию молекул с высоким молекулярным весом (от 200 000 до 20 000 000 дальтон), которые были значительно менее алергенны из-за пониженной способности связывать IgE с его специфическими рецепторами при сохранении иммуногенности и, следовательно, терапевтической эффективности. После 10 лет исследований Греммер с соавт. пришли к выводу о том, что этот подход был наиболее успешным в обеспечении хорошего баланса безопасности, эффективности и иммуногенности, судя по результатам многочисленных клинических испытаний (7). В Европе изучали алергоиды, полученные обработкой формальдегидом частично очищенных экстрактов пыльцы. В 1982 г. Путтонен с соавт. показали, что обработка формальдегидом приводит к изменению заряда белков в сторону более кислого участка, к значительному снижению ферментативной активности экстрактов природных алергенов и наблюдению лишь следов активности при РАСТ-ингибировании (8). В исследовании Баскета с соавт. лиофилизированный экстракт пыльцы трав растворяли в фосфатном буфере, добавляя к раствору формальдегид для получения экстракта пыльцы с концентрацией 10 мг/мл. После инкубации раствор диализовали при 4°C для удаления формальдегида и лиофилизировали. Препарат вводили пациентам по графику и сравнивали с результатами ПКИТ обычными стандартизированными экстрактами трав. Оба способа терапии были эффективны при рините, вызванном алергией на пыльцу трав, более серьезные реакции наблюдались при использовании стандартизированного экстракта алергенов, но и у пациентов, получавших алергоид, случались серьезные реакции (СР) (9). Снижение, но не отмена СР были подтверждены при терапии другими видами алергоидов, такими как формализированный алергоид, абсорбированный квасцами. В двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании пациентам с алергией на пыльцу трав были введены большие дозы алергоидов трав, соответствующие совокупной предсезонной дозе в 46 050 единиц белкового азота (PNU), и наблюдали только одну системную реакцию. Состояние пациентов было оценено до и во время лечения по шкале «наличие симптомов-потребность в медикаментах», специфической реактивности носа и кожи, а также иммунологическим параметрам (уровень специфических антител IgE, IgG, IgG1 и IgG4). Пациенты, получавшие препарат, имели значительно более низкие баллы по шкале «наличие симптомов-потребность в медикаментах», чем те, которым вводили плацебо, в течение месяца мая, и показали значительное снижение специфической кожной

и назальной реактивности и значительное, раннее повышение уровня специфических IgE, IgG, IgG1 и IgG4 с последующим снижением концентрации IgE и IgG1 (10). Аналогичный препарат депонированного аллергена, адсорбированного на гидроксиде алюминия, полученный путем модификации аллергена альдегидом и титрованный в терапевтических единицах (ТЕ), был изучен в плацебо-контролируемом исследовании детей с аллергическим ринитом, вызванным пылью трав. Дети в группе иммунотерапии получили 7 инъекций алергоида пыльцы трав до начала сезона цветения и оставались на поддерживающем лечении 27 месяцев. Сравнивались клинические и лабораторные параметры пациентов из группы, получавшей активное лечение, и из группы, получавшей плацебо. После 1 года иммунотерапии величина симптомов риноконъюнктивита и потребность в лекарствах в группе иммунотерапии значительно снизились, существенно уменьшились реактивность кожных проб и назальная реактивность на пыльцу трав. Концентрации специфических для злаковых культур IgG, IgG1 и IgG4 значительно увеличились уже в конце фазы наращивания дозы, в то время как сезонное повышение уровня IgE подавлялось активным лечением (11). В недавнем двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании оценивалась реакция пациентов на величину дозы алергоида из одного вида растений, Тимофеевки луговой (*Phleum pratense*), или из смеси нескольких видов трав. Воздействие трех различных доз алергоида *P. pratense* (1800 ТЕ, стандартная доза 6000 ТЕ и 18000 ТЕ) сравнивали с плацебо и с действием 1 дозы алергоида из пыльцы 6 трав (6000 ТЕ). Первым показателем эффективности было изменение размера волдыря в ответ на внутрикожное тестирование до и после лечения, вторым – изменение показателей общей шкалы назальных симптомов, оцениваемых в камере воздействия аллергенов, изменение уровня сывороточного IgG4, специфичного для *P. pratense*, и частоты нежелательных явлений. Все три дозы алергоида *P. pratense* и 1 доза препарата алергоидов пыльцы 6 трав значительно превосходили плацебо по первому показателю, тогда как не было значительных различий в изменении шкалы назальных симптомов. По сравнению с препаратом стандартной дозы, препарат с высокой дозой алергоида *P. pratense* не дал никаких преимуществ, но привел к небольшому увеличению нежелательных реакций (12). Иногда, при производстве препаратов других алергоидов в дополнение к полимеризации глутаровым альдегидом или формальдегидом осуществляют адсорбцию на L-тирозине, гидроксиде алюминия, или добавляют в качестве адьюванта монофосфориллипид А.

Хенмар с соавт. выполнили прямое сравнение действия трех экстрактов интактных аллергенов и четырех алергоидов с использованием тестов IgE-ингибирования и активации базофилов - для измерения алергенности, пролиферации Т-клеток человека, и

специфических титров IgG после иммунизации мышей - для оценки иммуногенности всех продуктов. Результаты показали существенные различия как в аллергенности, так и в иммуногенности, что подразумевает необходимость специальной детализации клинической безопасности и эффективности для каждого препарата (13).

Что касается безопасности, Институт Пауля Эрлиха опубликовал отчет о нежелательных реакциях на лекарственные препараты (НЛР) для инъекционной иммунотерапии за период с 1991 по 2000 гг. Нежелательные реакции на алергоиды, классифицированные как серьезные, оценивались в диапазоне от 0,01% до 0,0005%, что соответствует одной серьезной НЛР на 10 000 - 200 000 инъекций. Хотя, основанное только на абсолютных числах, гипотетическое предположение относительно лучшей переносимости алергоидов по сравнению с препаратами нативных алергенов не было подтверждено, тем не менее, в отношении отсроченных нежелательных реакций, 75% из них были связаны с немодифицированными полудепонированными препаратами, а 25% - с алергоидами (14). В недавнем обзоре Rajakulendran с соавт., касающемся новых стратегий для АИТ, где анализировались сведения об имеющихся в настоящее время алергоидах на пыльцу трав, также учитывались фармакоэкономические аспекты. На основании имеющихся исследований авторы пришли к выводу, что алергоиды, в основном из-за их более коротких схем приема, могут быть более рентабельными, чем другие алергены для АИТ (15).

Эволюция алергоидов для сублингвальной иммунотерапии

Особого внимания заслуживает алергоид для сублингвального применения, который был создан и используется на протяжении почти 30 лет. Карбамилированный мономерный алергоид, представляет собой химически модифицированный алерген, полученный путем карбамилирования ε-аминогрупп остатков лизина, что способствует снижению способности связывания IgE при сохранении иммуногенности. Первоначально этот алергоид использовался для подкожного введения (16), после адсорбции на матриксе из фосфата кальция, в то же время одно важное качество этого алергоида - мономерность, сделало его особенно подходящим для сублингвального введения.

Мономерность определяется селективностью карбамилирования, которое не имеет отношения к структурной конформации, происходит без увеличения размера молекулы алергена, как при полимеризации. Первое двойное слепое плацебо-контролируемое исследование эффективности алергоидов, вводимых сублингвально, было опубликовано в Lancet как демонстрация его оригинальности. У пациентов с клещевым ринитом лечение приводило к значительному снижению количества симптомов и значительному снижению

иммунного воспалительного ответа (17). Во втором исследовании оценивалась эффективность мономерного аллергоида из пыльцы трав в таблетках для сублингвального применения у детей с ринитом и астмой, вызванными пылью трав. У детей, проходящих предсезонное лечение, наблюдались значительное снижение величины показателей симптомов, особенно бронхиальных, снижение уровней эозинофильного катионного белка и хорошая переносимость аллергоида (18). Была подтверждена безопасность препаратов для детей в возрасте до 5 лет, проходивших лечение одним из мономерных аллергоидов пыльцы трав (19). В другом исследовании безопасности оценивалось состояние 105 пациентов (28 детей и 77 взрослых), которым проводилась СЛИТ аллергоидами клещей домашней пыли, или аллергоидами пыльцы трав, или пыльцы постенницы по сверхускоренному графику при котором максимальная доза достигалась за 20 минут. Только у одного пациента (0,9%) наблюдалась побочная реакция, изжога желудка, прошедшая спонтанно (20). Результаты нескольких других исследований эффективности и безопасности мономерных аллергоидов, были проанализированы в 2010 году Мосгесом с соавт. в систематическом обзоре с метаанализом. Общее количество пациентов с аллергическим ринитом, участвовавших в этих исследованиях, составило 266 пациентов - с аллергией на пыльцу трав и 241 - с аллергией на клещей домашней пыли. Среднее улучшение показателей симптомов составило 34% для пациентов, принимавших аллергоиды пыльцы трав, и 22% - для пациентов, принимавших аллергоиды клещей домашней пыли, по сравнению с группой плацебо, а среднее улучшение показателей потребности в медикаментах составило 49% и 24% для пациентов принимавших аллергоиды пыльцы трав и аллергоиды пылевых клещей, соответственно. В исследованиях было зарегистрировано несколько побочных эффектов без системных реакций (21). Самые последние исследования были посвящены изучению зависимости показателей состояния пациентов от дозы и определение оптимальной терапевтической дозы мономерных аллергоидов. В первом исследовании оценивалась эффективность и безопасность дозы в 1000 или 2000 аллергенных единиц (АЕ) у 34 пациентов с аллергией на клещей домашней пыли, где в качестве основного результата принимались изменения порога концентрации аллергена, вызывающего положительную реакцию на назальный провокационный тест. Через 12 недель у всех пациентов, получавших дозу 1000 АЕ, и у всех, кроме одного, получавших 2000 АЕ, было повышение пороговой дозы, вызывающей положительную реакцию на провокационный тест. Скорость побочных реакций, все легкой степени, была сопоставима с двумя дозами (22). Во время 2-й фазы двойного слепого рандомизированного исследования с участием 158 взрослых пациентов с риноконъюнктивитом, вызванным пылью трав, разным группам пациентов вводили четыре различные дозы препараты,

равные 300, 600, 1000 и 2000 АЕ/день. Доля пациентов, у которых отсутствуют симптомы провокационного теста конъюнктивы после лечения, составила 54,3, 47,6, 59,0 и 51,4% для каждой группы, соответственно, это предполагает оптимальную дозу 1000 АЕ/день. Серьезных побочных эффектов не наблюдалось (23). Однако, в 12-недельном двойном слепом, плацебо-контролируемом исследовании по подбору оптимальной дозы с участием 131 пациента с клещевым риноконъюнктивитом, получавших дозу 300, 1000, 2000 или 3000 АЕ/день, самая высокая скорость ответа на лечение, по оценке конъюнктивального провокационного теста, наблюдалась у пациентов, получавших 2000 АЕ/день (88,5%). Всего было зарегистрировано 20 нежелательных явлений, связанных с лечением (все умеренные) (24).

Положительные результаты клинических испытаний карбамилированного мономерного алергоида подтверждаются данными иммунологических исследований, которые показали, что механизмы действия аналогичны механизмам действия, проиллюстрированным для АИТ в целом. Фактически, при СЛИТ мономерный алергоид клеща домашней пыли, подавляет синтез аллерген-специфических IgE и увеличивает продукцию гамма-интерферона и интерлейкина 10 (IL-10), что обычно связано с развитием толерантности к аллергену (25). Повышение регуляции синтеза IL-10 было обнаружено также во время краткосрочного (60 дней) курса СЛИТ мономерными алергоидами пыльцы трав, наряду со снижением пролиферации аллерген-специфических Т-клеток *in vitro* (26). В исследовании, сравнивающем две программы СЛИТ мономерным алергоидом клещей домашней пыли разной продолжительности (98 дней против 16 дней), более короткая схема индукции приводила к снижению концентрации TNF-альфа и IL-4 в конце лечения (27). Для полной информации читателя, в таблице I собраны основные результаты всех доступных исследований СЛИТ карбамилированным мономерным алергоидом.

Аллерген	Автор исследования	Цель исследования	Дизайн исследования	Схема-Продолжительность-доза	Число пациентов	Патология	Результаты
Лайс Клещи – химически модифицированный экстракт аллергенов клещей домашней пыли (<i>Dermatophagoides pteronissinus</i> – 50%, <i>Dermatophagoides farinae</i> – 50%)	<i>Pacor ML (1995) [30]</i>	Эффективность и безопасность	Открытое наблюдение	Непрерывное - 2 года – наращивание дозы 25/100/300/1000 АЕ каждую дозу по 3 раза через день; поддерживающая фаза: 1 таблетка 1000 АЕ еженедельно	14/-	Астма в легкой или умеренной степени	До и после лечения: <ul style="list-style-type: none"> • Редукция числа и тяжести астматических приступов ($p < 0,001$) • Улучшение пиковой объемной скорости выдоха (ПОСвыд) • Побочных эффектов не наблюдалось, все пациенты завершили исследование
	<i>Passalacqua G (1998) [17]</i>	Эффективность и безопасность	Рандомизированное, плацебо контролируемое, двойное слепое параллельное исследование	Непрерывное - 24 месяца - наращивание дозы 25/50/100/200/300/600/1000 АЕ каждую дозу по 3 раза через день; поддерживающая фаза: таблетки 1000 АЕ два раза в неделю по 1 шт.	10 терапия/9 плацебо	Многолетние риноконъюнктивиты, не менее 2 лет	Терапия против плацебо: <ul style="list-style-type: none"> • Инфильтрация нейтрофилов уменьшилась ($p = 0,002$); • Инфильтрация эозинофилов уменьшилась перед провокацией ($p = 0,001$); • Экспрессия ICAM-1 уменьшилась: до провокации ($p = 0,01$), во время нее и после лечения ($p = 0,002$); • Концентрация эозинофильного катионного белка (ЭКБ) уменьшилась после 12 месяцев лечения ($p = 0,04$); • Лечение хорошо переносилось. 1 локальный побочный эффект (оральный зуд) в группе терапии
	<i>Lombardi (2001) [31]</i>	Безопасность	Наблюдательное исследование	Непрерывное - 31,9 месяцев - наращивание дозы 25/50/100/200/300/600/1000 АЕ в течение 8 недель через день; поддерживающая фаза 1000 АЕ один раз в неделю	69/-	Многолетние или сезонные риниты и /или умеренная астма	<ul style="list-style-type: none"> • 17 неблагоприятных явлений соответствовало 7,5% пациентов или 0,52 на 1000 доз: 7 случаев ринита, 3 орального зуда, 1 боль в животе. 2 случая аллергической сыпи и 2 случая боли в животе/тошноты контролировались временной корректировкой дозы, 1 случай аллергической сыпи и 1 конъюнктивита потребовали оральных антигистаминных препаратов. • Медицинское вмешательство потребовалось только 6 пациентам во время 3-летнего периода лечения. • Серьезных системных побочных эффектов не наблюдалось. <p>*Неблагоприятные явления, описанные в результатах исследования Ломбарди, наблюдались у 198 пациентов, получавших СЛИТ различными препаратами алергоидов (69 пациентов – клещей домашней пыли, 75 пациентов – пыльцы трав, 46 – пыльцы постенницы, 4 – пыльцы березы, 1 – пыльцы оливы, 3 –пыльцы сложноцветных)</p>

Аллерген	Автор исследования	Цель исследования	Дизайн исследования	Схема-Продолжительность-доза	Число пациентов	Патология	Результаты
	<i>Passalacqua G (2006) [32]</i>	Эффективность и безопасность	Рандомизированное, плацебо-контролируемое, двойное, слепое, мультицентровое	Непрерывное - 2 года - наращивание дозы 25/50/100/200/300/600/1000 АЕ, каждую дозу по 3 раза через день; поддерживающая фаза: 1 таблетка 1000 АЕ два раза в неделю	34/34	Умеренно персистирующие риниты с/без легкой перемежающейся астмой, на протяжении минимум 2-х лет	Терапия против плацебо: <ul style="list-style-type: none"> • 56 пациентов комплексное исследование (28 терапия/28 плацебо); • Существенные отличия по клиническим параметрам после 1 года лечения (P = 0,027); • Существенные отличия для симптомов назальной обструкции после 1 года лечения (P = 0,05) и 2 лет лечения (P = 0,033); • Существенная потребность в медикаментах после 1 года лечения (P=0,036); • В группе СЛИТ были отмечены существенные изменения состояния здоровья (P=0,05) после 2-х лет лечения; • Не отмечено существенных побочных эффектов (30 против 43); • Необходимость во внеплановых посещениях врача была низкой в группе терапии (25% против 43%)
	<i>Cosmi L (2006) [25]</i>	Эффективность	Открытое, рандомизированное, две параллельные группы: 1 – СЛИТ, 2 – лечение симптомов медикаментами (БТ-без терапии)	Непрерывное - 1,5 года - наращивание дозы 25/50/100/200/300/600/1000 АЕ в течение 8 недель через день; поддерживающая фаза 1000 АЕ 1 раз в неделю	12 СЛИТ/13 БТ	Многолетние или сезонные риниты и умеренная астма	Терапия против контроля: <ul style="list-style-type: none"> • 20 пациентов завершили лечение (80%) (11 СЛИТ, 9 БТ); • Значительное сокращение потребности в симптоматических лекарствах после 12 и 18 месяцев лечения (P < 0,05); • Редукция <i>Dermatophagoides pteronissinus</i>-специфических IgE после 12 и 18 месяцев лечения (P < 0,05 и P < 0,005, соответственно); • Уровень сывороточного хемокина, (CXCL10) (INF-γ-зависимый хемокин) после 12 и 18 месяцев лечения, но не после 6 месяцев, был значительно выше (P < 0,05); • Концентрация IL-10 существенно возросла в культуре супернатанта РВМС после 6 месяцев лечения пациентов по сравнению с периодом начала лечения
	<i>Giordano T (2006) [33]</i>	Эффективность и безопасность	Открытое наблюдательное исследование	Непрерывное - 1 год - четырехдневное наращивание: 1-й день 500 АЕ, 2-й день 1000 АЕ, 3-й день 1500 АЕ, 4-й день 2000 АЕ. Поддерживающая фаза: с 5-ого по 365 день 1000 АЕ два раза в неделю	27	Умеренные/Тяжелые риниты, с или без умеренной астмы, круглогодичные или сезонные	<ul style="list-style-type: none"> • Наблюдалось улучшение показателей по ВАШ (визуальной аналоговой шкале). • Снижение потребления лекарственных препаратов (p < 0,01). • Отсутствие побочных эффектов: Возможны две легкие нежелательные реакции: сонливость и усталость <p>*Под наблюдением находились 39 пациентов: с аллергией на клещей домашней пыли (27), на пыльцу трав (7), на пыльцу оливы (3), на перхоть кошки (1), на пыльцу постенницы (1).</p>

Аллерген	Автор исследования	Цель исследования	Дизайн исследования	Схема-Продолжительность-доза	Число пациентов	Патология	Результаты
	<i>D'Anneo RW (2010) [34]</i>	Эффективность и безопасность	Проспективное, открытое, рандомизированное исследование, две параллельные группы: одна СЛИТ, другая - стандартная фармакотерапия (контрольная группа)	Непрерывное - 12 месяцев-набор дозы 300/600/900/1200 АЕ в течение 4 дней, поддерживающая фаза 12 месяцев, 2000 АЕ/неделя	15/15	Прерывистый или постоянный ринит или риноконъюнктивит и/или прерывистая, умеренно-постоянная или постоянная аллергическая астма средней степени тяжести	Группа СЛИТ против контроля: <ul style="list-style-type: none"> • Все пациенты очень хорошо переносили как четырехдневную фазу наращивания, так и 12-месячную поддерживающую фазу; • Показатели Визуальной аналоговой шкалы значительно возросли, примерно на 45%, в обеих группах (p = 0,001). • Снижение общего уровня симптомов в группе СЛИТ по сравнению с контрольной группой примерно на 52% (p = 0,0004). • Потребность в медикаментах в группе СЛИТ меньше по сравнению с контрольной группой, около 9%. • У пациентов группы СЛИТ наблюдалась существенное уменьшение кожной реакции через 12 месяцев (T1) (p = 0,000003) с момента начала лечения T0. В контрольной группе наблюдалось небольшое увеличение кожной реакции (2,6 ± 15,7%) с разницей между T0 и T1 (p = 0,5226)
Lais Береза - Химически модифицированный экстракт аллергенов пыльцы деревьев (Береза повислая - 50%, Ольха черная - 50%)	<i>Burastero SE (2009) [35]</i>	Эффективность и безопасность	Открытое наблюдение, параллельные группы: СЛИТ и плацебо	Непрерывное - 6 месяцев - 1000 АЕ каждый день	11/11	Сезонный аллергический риноконъюнктивит с бронхиальной астмой или без нее	<ul style="list-style-type: none"> • У двух пациентов появился зуд во рту, который самопроизвольно исчез. • В течение сезона цветения соотношение величина симптомов/потребность в медикаментах улучшилось на 30% и 40%, соответственно, в группе СЛИТ и контрольной (p < 0,0001); в благополучные дни (дни без приема препаратов экстренной помощи при величине симптомов менее 2) были 33% и 23%, соответственно (p = 0,0024).
	<i>Bommarito L (2009) [36]</i>	Эффективность	Открытое, рандомизированное, 3 параллельные группы: 2 группы СЛИТ, 1 фармакотерапия	Непрерывное 18-месяцев пред-ко сезонное лечение группа T1: 6000 АЕ в неделю в течение 10 недель в год на протяжении двух лет; многолетнее группа T2: 2000 АЕ в неделю на весь период исследования	8T1 + 8 T2/5T3 (только лекарственная терапия)	Аллергические риноконъюнктивиты с/без легкой интерметтирующей астмы	<ul style="list-style-type: none"> • T1 против T2: значительное уменьшение назальной обструкции (p < 0,01) и других симптомов (p < 0,01). • Значительное снижение потребности в антигистаминных препаратах, по шкале потребности в медикаментах у пациентов из группы T1 против T3 (p < 0,05). • Пациенты из группы T2 по сравнению с T3 меньше жаловались на заложенность носа и на глазные симптомы в 2008 г. (p < 0,01). • Существенных АР не наблюдалось.
	<i>Passali D (2010) [37]</i>	Эффективность и безопасность	Проспективное, открытое, рандомизированное исследование в трех параллельных группах и одной контрольной	Непрерывное - 6 месяцев - 1000 АЕ (Группа А); наращивание дозы за 4 дня 500/1000/1500/2000 АЕ (Группа В); наращивание дозы за 4 дня 300/600/900/1200 АЕ (Группа С); Поддерживающее лечение: 1000 АЕ 5-7 раз в неделю	4 группа А/ 3 группа В/ 3 группа С/ 3 контроль)	Риниты и окулоиниты	Терапия против контроля: <ul style="list-style-type: none"> • Пациенты переносили все три дозы очень хорошо, ни один пациент не прерывал лечения. • Статистически значимое (p < 0,02) снижение по шкале «Симптомы-Медикаменты» по сравнению с контрольной группой; • Значительное (p < 0,01) снижение назальной реактивности в трех группах СЛИТ, в группе контроля изменений не было. • Значительное увеличение значений по ВАШ наблюдалось во всех 3 исследуемых группах, по сравнению с контрольной (p < 0,001). • Во время фазы наращивания дозы 4 незначительных побочных эффекта у 4 пациентов: 1 сонливость, 1 усталость и 2 случая зуда во рту. Побочных эффектов во время лечения не зафиксировано.

Аллерген	Автор исследования	Цель исследования	Дизайн исследования	Схема-Продолжительность-доза	Число пациентов	Патология	Результаты
	<i>Marogna M (2013) [38]</i>	Эффективность и безопасность	Открытое рандомизированное исследование 4 параллельных групп пациентов: Группа 1: Будесонид 400 мкг/день + монтелукаст 10 мкг/день, Группа 2: Будесонид 800 мкг/день Группа 3: Будесонид 1600 мкг/день, Группа 4: Будесонид 400 мкг/день + СЛИТ (Лайс Береза)	Прерывистая - 3 сезона лечения (с февраля по апрель) - четырехдневная фаза наращивания дозы, за которой следует фаза поддерживающего лечения три года (1000 аллергических единиц один раз в день, пять дней в неделю)	Группа 1 (21), Группа 2 (21), Группа 3 (21), Группа 4 (21)	Сезонная легкая персистирующая астма и нормальная функция легких, связанная с АР	<ul style="list-style-type: none"> • Значительная эффективность, связанная со СЛИТ; только пациенты из группы №4 достигли заметного контроля астмы (среднее значение 24; SEM 0,242). • Значительное улучшение показателей симптомов аллергии по шкале симптомы-медикаменты (СМШ), у пациентов группы №4 (снижение на 87%), по сравнению со всеми остальными группами (p < 0,01); • Повышение ОФВ1 и снижение потребности в альбутероле в группе №4 через три года (p < 0,001), • Снижение назальных эозинофилов и потребности в назальных кортикостероидах в группе №4; • Значительная разница в ПД20 метахолина была обнаружена на исходном уровне между группой контроля и группой 1000 АЕ, и между группами 1000 АЕ и 2000 АЕ, • За три года курса СЛИТ два пациента сообщили об одном нежелательном эпизоде, возникшем во время поддерживающей фазы и разрешившемся самостоятельно, без какой-либо терапии, менее чем через два часа
Лайс Химически модифицированный экстракт аллергенов пыльцы трав (тимофеевка луговая - 33%, мятлик луговой - 33%, бухарник шерстистый - 33%)	<i>Bordignon V (1994) [39]</i>	Эффективность	Рандомизированное, плацебо-контролируемое, двойное, слепое, параллельное исследование	Прерывистое - 3 сезона лечения (с февраля по апрель) - 25/100/300 и 1000 АЕ через день (3 раза в неделю)	30/30	Многолетний риноконъюнктивит и/или астма не менее 2 лет	Терапия против плацебо: <ul style="list-style-type: none"> • Статистически значимое уменьшение назальных и бронхиальных симптомов, особенно после второго и третьего года лечения (p < 0,01). • Значительное снижение потребности в медикаментах (p < 0,01).
	<i>Racor M.L. (1996) [40]</i>	Эффективность	Открытое, без сравнения	Прерывистое - 6 предсезонных месяцев на протяжении 2 лет - увеличение дозы 25/100/300 до 1000 АЕ через день (3 раза в неделю)	34	Сезонные риноконъюнктивиты	<ul style="list-style-type: none"> • Через 1 год уменьшение симптомов: чихание (p < 0,001), зуд в носу (p < 0,001), глазные симптомы (p < 0,001) и улучшение на второй год • Значительное снижение потребления антигистаминных препаратов (p < 0,001). • Лечение хорошо переносится, побочных эффектов нет.
	<i>Caffarelli C. (2000) [18]</i>	Эффективность и безопасность	Рандомизированное, двойное-слепое, плацебо-контролируемое исследование	Непрерывное- за 3 месяца до сезона цветения трав - увеличение дозы 25/50/100/200/300/600 и 1000 АЕ через день (3 раза в неделю)	24 терапия/24 плацебо	Сезонный ринит и/или риноконъюнктивит и/или бронхиальная астма	Активный против плацебо: <ul style="list-style-type: none"> • 44 из 48 пациентов (91,6%), все 24 из группы терапии и 20 из 24 пациентов, получавших плацебо, завершили исследование. Выбыли: три пациента, из-за того, что они переехали, и один, из-за легкого побочного эффекта (боли в животе). • Значительное уменьшение общих симптомов (P < 0,05) в сезон цветения трав. • Лечение хорошо переносится, соблюдение режима лечения хорошее. • EG2/EG1 значительно увеличились только в группе плацебо во время воздействия естественного аллергена (P < 0,01)

Аллерген	Автор исследования	Цель исследования	Дизайн исследования	Схема-Продолжительность-доза	Число пациентов	Патология	Результаты
	<i>Lombardi C (2001) [41]</i>	Эффективность и безопасность	Открытое контролируемое исследование	Прерывистое - 3 месяца предсезонного лечения в течение 3 лет (1995-1997) - совокупная доза, 36 000 АЕ	26 фармако терапия + СЛИТ/ 25 фармако терапия	Сезонный риноконъюнктивит и/или астма легкая интермиттирующая или персистирующая	Терапия против контроля: <ul style="list-style-type: none"> • Значительное увеличение ($p = 0,01$) PD20 метахолина; • Значительное клиническое улучшение как при рините ($p = 0,001$), так и при астме ($p = 0,001$); • Снижение потребности в медикаментах ($p = 0,001$) • Улучшение симптомов ринита без изменения графика приема лекарств. • Лечение хорошо переносилось, никаких побочных эффектов в течение 3 лет не наблюдалось.
	<i>Lombardi C (2001) [31]</i>	Безопасность	Наблюдательное исследование	Непрерывное - 9,2 месяца – наращивание дозы 25, 50, 100, 200, 300, 600, 1000 АЕ в течение 8 недель через день; поддерживающая доза 2000 АЕ один раз в неделю	75/-	Многолетний или сезонный ринит и/или легкая астма	<ul style="list-style-type: none"> • 17 нежелательных явлений, соответствующих 7,5% пациентов или 0,52 на 1000 доз: 7 случаев ринита, 3 случая зуда во рту и 1 боли в животе. Два случая крапивницы и два случая боли/тошноты в животе контролировались временной корректировкой дозы, а для купирования другого случая уртикарии и конъюнктивита потребовались пероральные антигистаминные препараты. • Медицинское вмешательство потребовалось только шести пациентам в течение 3-летнего периода. • Отсутствие серьезных системных побочных эффектов. <p>*Нежелательные реакции, описанные в результатах исследования Ломбарди, наблюдались у 198 пациентов, проходящих СЛИТ различными препаратами алергоидов (69 пациентов – клещей домашней пыли; 75 пациентов – пыльцы трав; 46 – пыльцы парietарии; 4 - пыльцы березы; 1 – пыльцы оливы; 3 - пыльцы сложноцветных).</p>
	<i>Quercia O (2001) [42]</i>	Эффективность и безопасность	Проспективное, рандомизированное, открытое контролируемое исследование трех параллельных групп пациентов	В течение 16 дней: 25/100/300/1000 АЕ. Затем 2 года: Группа 1 - непрерывное лечение, 1000 АЕ/неделя; Группа 2 - предсезонное лечение, 5000 АЕ/ неделя в течение 10 недель в год; Группа 3 - только медикаментозная терапия по необходимости в течение 2-х лет	Группа 1 (10), Группа 2 (11), Группа 3 (11).	Рино-конъюнктивиты с/без легкой интерметтирующей астмой	Значительное улучшение по ВАШ в обеих группах СЛИТ после первого и второго сезона цветения трав по сравнению с исходным уровнем и с группой 3 ($p < 0,05$). <ul style="list-style-type: none"> • Уменьшение симптомов и потребности в медикаментах во время второго сезона лечения ($p < 0,05$). • Более низкая потребность в лекарствах была достоверно подтверждена в обеих группах СЛИТ во время второго сезона ($p < 0,05$) • Более низкий показатель общих симптомов в группах 1 и 2 по сравнению с группой 3 во время второго сезона цветения трав ($p < 0,05$) • Лечение хорошо переносилось, только 2 пациента сообщили о местных или легких побочных эффектах, и один из них прервал исследование (в группе 1 первоначально было 11 пациентов).

Аллерген	Автор исследования	Цель исследования	Дизайн исследования	Схема-Продолжительность-доза	Число пациентов	Патология	Результаты
	<i>Palma Carlos A.G. (2006) [43]</i>	Эффективность и безопасность	Моноцентрическое, двойное-слепое, плацебо контролируемое	Прерывистое – предсезонное в течение 2 лет - 25, 100, 300 и 1000 АЕ через день (3 раза в неделю) в течение 14 недель и 1000 АЕ 2 раза в неделю только в мае	17 терапия/ 16 плацебо	Сезонные риноконъюнктивиты с или без интерметтезирующей легкой персистирующей астмой не менее 2-х лет	Терапия против плацебо: <ul style="list-style-type: none"> • 20 пациентов из 33 (60,6%) завершили исследование (13 терапия / 7 плацебо) • Статистически значимое уменьшение числа симптомов (конъюнктивит $p < 0,02$, ринорея $p < 0,03$ и чихание $p < 0,03$) • Статистически значимое снижение реактивности носа на втором году лечения ($p < 0,03$) • Более низкое потребление ингаляционных стероидов, среднемесячные баллы ($P < 0,02$) • Лечение хорошо переносится; 2 легких местных нежелательных явления произошли без прерывания терапии
	<i>Burastero, S.E (2008) [26]</i>	Эффективность	Открытое наблюдательное контролируемое исследование	Непрерывное – 60 дней – доза 2000 АЕ 1 раз в день	11	Риноконъюнктивиты с/без легкой астмой не менее 2-х лет	<ul style="list-style-type: none"> • Снижение аллерген-специфической пролиферации rPhl p 1 после 2 месяцев СЛИТ ($P = 0,002$ и $0,04$) • Повышение транскрипции IL-10 ($P < 0,001$) и TGF-β ($P = 0,06$) на лимфоцитах, стимулированных rPhl p1 • Индексы корреляции изменений экспрессии IL-10 и TGF-β до и после лечения составили $0,17$ ($P 0,47$) и $0,16$ ($P 0,70$), соответственно.
Лайс Паритария Химически модифицированный экстракт аллергенов пыльцы постенницы (Постенница нудейская - 50%, постенница лекарственная - 50%)	<i>Ariano R (1998) [44]</i>	Эффективность и безопасность	Рандомизированное, плацебо-контролируемое, двойное-слепое параллельное исследование	Непрерывное – 38 недель - 25, 100, 300 и 1000 АЕ, максимум три раза в неделю. Доза 1000 АЕ 1 раз в неделю только в конце исследования	15/15	Аллергические риниты с или без астмы	Терапия против плацебо: <ul style="list-style-type: none"> • Снижение показателей выраженности симптомов и потребности в медикаментах со статистически значимой разницей в конце лечения ($p < 0,01$) • Сравнение результатов кожного тестирования и РАСТ до и после лечения не показало статистически значимых различий в двух группах. • Сравнение назального или бронхиального провокационного теста до и после лечения со статистически значимой разницей ($p < 0,05$) Побочных эффектов не наблюдалось: один пациент из группы терапии прекратил лечение из-за проблем с пищеварением (в группе терапии - 14 из 15 пациентов завершили исследование)

Аллерген	Автор исследования	Цель исследования	Дизайн исследования	Схема-Продолжительность-доза	Число пациентов	Патология	Результаты
	<i>Lombardi C (2001) [31]</i>	Безопасность	Наблюдательное исследование	Непрерывное - 16,3 месяца – наращивание дозы 25, 50, 100, 200, 300, 600, 1000 через день в течение 8 недель, поддерживающая доза 2000 АЕ 1 раз в неделю	46/-	Постоянные или сезонные риниты с и/или легкая астма	<ul style="list-style-type: none"> • 17 нежелательных явлений, соответствующих 7,5% пациентов или 0,52 на 1000 доз: 7 эпизодов ринита, 3 приступа зуда во рту и 1 боль в животе. Два случая крапивницы и два случая боли/тошноты в животе контролировались путем временной корректировки дозы, а в одном случае для лечения крапивницы и конъюнктивита потребовались пероральные антигистаминные препараты. • Медицинское вмешательство потребовалось только шести пациентам в течение 3-летнего периода. • Отсутствие серьезных системных побочных эффектов. <p>*Нежелательные явления, описанные в результатах исследования Ломбарди, наблюдались у 198 пациентов, получавших СЛИТ различными препаратами аллергоидов (69 пациентов – клещей домашней пыли; 75 пациентов – пыльцы трав; 46 – пыльцы постенницы; 4 - пыльцы березы; 1 - пыльцы оливы; 3 – пыльцы сложноцветных).</p>
	<i>Arena A (2003) [45]</i>	Эффективность и переносимость	Проспективное наблюдательное исследование	Непрерывное – 3 года – наращивание дозы 25/50/100/300 АЕ и 1000 АЕ Каждую дозу принимали по 3 раза через день. Поддерживающая доза 2000 АЕ два раза в неделю	24 СЛИТ / 11 ПКИТ / 9 фармако-терапия	Риниты и/или легкая интермиттирующая или персистирующая астма или конъюнктивиты	<ul style="list-style-type: none"> • 8 пациентов прервали иммунотерапию в течение периода исследования: 3 из группы СЛИТ и 5 из группы ПКИТ • По мнению врачей эффективность лечения, судя по снижению выраженности симптомов и снижению потребности в медикаментах, была статистически лучше в группе СЛИТ, чем в двух других группах (p<0,0001). • Степень удовлетворенности пациентов лечением была статистически значимой в пользу СЛИТ (p <0,0001). <p>* Представлены результаты лечения 110 пациентов, получавших различные виды аллергоидов (пыльца постенницы, злаковых, оливы и клещей домашней пыли)</p>
	<i>Lombardi C (2004) [46]</i>	Безопасность	Мультицентровое наблюдательное исследование	Непрерывное – 18 ± 2 недели – 1000 АЕ – количество таблеток: 3952/4050	18	Аллергические риниты и/или астма не менее 2 лет	<ul style="list-style-type: none"> • 11 легких побочных эффектов были зарегистрированы у 6 (7% *) пациентов: 6 - зуд во рту, 2 - ринит, 2 - тошнота и 1 - генерализованный зуд • Пропуск дозы был зарегистрирован у 11 пациентов. <p>* Всего 86 пациентов: 41 получили СЛИТ от аллергии на клещей домашней пыли и 45 на пыльцу (24 трав, 18 постенницы, 3 амброзии).</p>
	<i>Gammeri E (2005) [20]</i>	Безопасность и переносимость	Открытое непрерывное неконтролируемое	Непрерывное - 20 минут - каждые 5 минут увеличение дозы СЛИТ: 100, 300, 600, 1000, 2000 АЕ	34	Интермиттирующие/персистирующие риниты или интермиттирующая/персистирующая легкая астма	<p>Только у 1 пациента из 105 * (0,9%) был легкий местный симптом (изжога желудка), который возник через 30 минут после последней начальной дозы и спонтанно исчез по мере продолжения лечения.</p> <p>* В исследовании участвовали 105 пациентов с аллергией на клещей домашней пыли (n = 56), на постенницу (n = 34) и на тимфеевку (n = 15)</p>

Заключение

Создание алергоидов стало настоящим прорывом для АИТ ингаляционными алергенами, обеспечившим решение проблемы системных реакций при инъекционной иммунотерапии, которые довольно часто препятствовали эффективности лечения, изредка даже приводя к летальному исходу. Обширная литература подкрепляет роль алергоидов при АИТ, в том числе инъекционных алергоидов нескольких типов, полученных с помощью различных химических обработок природных алергенов для снижения алергенности при сохранении заявленной иммуногенности и, следовательно, терапевтической эффективности. Кроме того, доступен препарат для сублингвального введения, представляющий собой карбамиллированный мономерный алергоид, в отношении которого имеются убедительные доказательства эффективности и безопасности. Тем не менее, есть место для изучения алергоидов, учитывая, что алергоиды требуют более сложных аналитических методов, чем нативные экстракты [28]. Кроме того, в текущий список нормативных требований, регулирующих препараты с алергенами, необходимо включить особые требования для контроля алергоидов [29]. Мы проанализировали в общей сложности 24 журнальных статьи, в которых исследовалось лечение 313 пациентов СЛИТ и 298 участников - плацебо (контрольной) группы (Лайс клещей домашней пыли: 64 терапия/61 плацебо-контроль; Лайс береза 55 терапия/82 плацебо-контроль; Лайс Грасс 114 терапия/95 плацебо-контроль; Лайс постенница 80 терапия/60 плацебо-контроль).

Конфликт интересов

C. Cavaliere and S. Masieri заявляют, что у них нет конфликта интересов, финансового или иного. C. Incorvaia является научным консультантом Srallergenes Italy. FF, CE, GA, MG работают в Lofarma SPA.

От автора

Соавторы IC, CC, CE, FF, MG - концептуализация, ресурсы. Соавторы CC, IC - оригинальный проект. FF, GA, MS - просмотр и редактирование.

Список литературы

1. Frew AJ. Hundred years of allergen immunotherapy. *Clin Exp Allergy*. 2011; 41(9): 1221-1225.
2. Johansson SG, Bennich H, Wide L. A new class of immunoglobulin in human serum. *Immunology*. 1968;14(2):265-72.
3. Berings M, Karaaslan C, Altunbulakli C, Gevaert P, Akdis M, Bachert C, et al. Advances and highlights in allergen immunotherapy: On the way to sustained clinical and immunologic tolerance. *J Allergy Clin Immunol*. 2017;140(5):1250-1267.

4. Committee on Safety in Medicine. CSM update: desensitizing vaccines. *BMJ* 1986; 293:948.
5. Lockey RF, Benedict LM, Turkeltaub PC, Bukantz SC. Fatalities from immunotherapy (IT) and skin testing (ST). *J Allergy Clin Immunol* 1987;79:660-77.
6. Patterson R, Suszko IM, McIntire FC. Polymerized ragweed antigen E. I. Preparation and immunologic studies. *J Immunol* 1973;110(5):1402-12.
7. Grammer LC, Shaughnessy MA, Patterson R. Modified forms of allergen immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol.* 1985;76(2 Pt 2):397-401
8. Puttonen E, Maasch HJ, Pilström L. Studies of allergen and allergoid preparations from purified timothy (*Phleum pratense*) pollen extracts. I. Physicochemical characteristics and binding to allergen-specific human IgE. *Int Arch Allergy Appl Immunol.* 1982;68(1):1-6.
9. Bousquet J, Hejjaoui A, Skassa-Brociek W, Guérin B, Maasch HJ, Dhivert H, et al. Double-blind, placebo-controlled immunotherapy with mixed grass-pollen allergoids. I. Rush immunotherapy with allergoids and standardized orchard grass-pollen extract. *J Allergy Clin Immunol.* 1987;80(4):591-8.
10. Pastorello EA, Pravettoni V, Incorvaia C, Mambretti M, Franck E, Wahl R, et al. Clinical and immunological effects of immunotherapy with alum-absorbed grass allergoid in grass-pollen-induced hay fever. *Allergy.* 1992;47(4 Pt 1):281-90.
11. Keskin O, Tuncer A, Adalioglu G, Sekerel BE, Saçkesen C, Kalayci O. The effects of grass pollen allergoid immunotherapy on clinical and immunological parameters in children with allergic rhinitis. *Pediatr Allergy Immunol.* 2006;17(6):396-407.
12. Pfaar O, Hohlfeld JM, Al-Kadah B, Hauswald B, Homey B, Hunzelmann N, et al. Dose-response relationship of a new Timothy grass pollen allergoid in comparison with a 6-grass pollen allergoid. *Clin Exp Allergy.* 2017;47(11):1445-1455..
13. Henmar H, Lund G, Lund L, Petersen A, Würtzen PA. Allergenicity, immunogenicity and dose-relationship of three intact allergen vaccines and four allergoid vaccines for subcutaneous grass pollen immunotherapy. *Clin Exp Immunol.* 2008;153(3):316-23.
14. Lüderitz-Püchel U, Keller-Stanislawski B, Haustein D. Neubewertung des Risikos von:709–18 Test- und Therapieallergenen. Eine Analyse der UAW Meldungen von 1991 bis 2000. *Bundesgesundheitsbl Gesundheitsforsch Gesundheitsschutz* 2001;44.
15. Rajakulendran M, Tham EH, Soh JY, Van Bever HP. Novel strategies in immunotherapy for allergic diseases. *Asia Pac Allergy.* 2018;8(2):e14.
16. Galimberti M., Cantone R., Pastore M., Mistrello G. e Falagiani P."Immunotherapy with grass allergoid (Modall). Preliminary results". *Italian Journal of Chest Diseases, Suppl.* 6 (Nov / Dec. 1986).
17. 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 28;351(9103):629-32.
18. Caffarelli C, Sensi LG, Marcucci F, Cavagni G. Preseasonal local allergoid immunotherapy to grass pollen in children: a double-blind, placebo-controlled, randomized trial. *Allergy.* 2000;55(12):1142-7.
19. Agostinis F, Tellarini L, Canonica GW, Falagiani P, Passalacqua G. Safety of sublingual immunotherapy with a monomeric allergoid in very young children. *Allergy.* 2005;60(1):133
20. Gammeri E, Arena A, D'Anneo R, La Grutta S. Safety and tolerability of ultra-rush (20 minutes) sublingual immunotherapy in patients with allergic rhinitis and/or asthma. *Allergol Immunopathol (Madr).* 2005 Jul-Aug;33(4):221-3.

21. Mösges R, Ritter B, Kayoko G, Allekotte S. Carbamylated monomeric allergoids as a therapeutic option for sublingual immunotherapy of dust mite- and grass pollen-induced allergic rhinoconjunctivitis: a systematic review of published trials with a meta-analysis of treatment using Lais® tablets. *Acta Dermatovenerol Alp Pannonica Adriat.* 2010;19(3):3-10.
22. Scalone G, Compalati E, Bruno ME, Mistrello G. Effect of two doses of carbamylated allergoid extract of dust mite on nasal reactivity. *Eur Ann Allergy Clin Immunol.* 2013;45(6):193-200.
23. Mösges R, Rohdenburg C, Eichel A, Zadoyan G, Kasche EM, Shah-Hosseini K, et al. Dose-finding study of carbamylated monomeric allergoid tablets in grass-allergic rhinoconjunctivitis patients. *Immunotherapy.* 2017;9(15):1225-1238.
24. Hüser C, Dieterich P, Singh J, Shah-Hosseini K, Allekotte S, Lehmacher W, et al. A 12-week DBPC dose-finding study with sublingual monomeric allergoid tablets in house dust mite-allergic patients. *Allergy.* 2017;72(1):77-84
25. Cosmi L, Santarlaschi V, Angeli R, Liotta F, Maggi L, Frosali F, et al. E. Sublingual immunotherapy with *Dermatophagoides* monomeric allergoid down-regulates allergen-specific immunoglobulin E and increases both interferon-gamma- and interleukin-10-production. *Clin Exp Allergy.* 2006;36(3):261-72.
26. Burastero SE, Mistrello G, Falagiani P, Paolucci C, Breda D, Roncarolo D, et al. Effect of sublingual immunotherapy with grass monomeric allergoid on allergen-specific T-cell proliferation and interleukin 10 production. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2008;100(4):343-50.
27. Di Gioacchino M, Perrone A, Petrarca C, Di Claudio F, Mistrello G, Falagiani P, et al. Early cytokine modulation after the rapid induction phase of sublingual immunotherapy with mite monomeric allergoids. *Int J Immunopathol Pharmacol.* 2008;21(4):969-76.
28. Carnes J, Gallego MT, Moya R, Iraola V. Allergoids for allergy treatment. *Recent Pat Inflamm Allergy Drug Discov.* 2018;12(2):110-119.
29. Zimmer J, Bonertz A, Vieths S. Quality requirements for allergen extracts and allergoids for allergen immunotherapy. *Allergol Immunopathol (Madr).* 2017;45 Suppl 1:4
30. Pacor ML, Biasi D, Carletto A, Lunardi C. Effectiveness of oral immunotherapy in bronchial asthma caused by *Dermatophagoides pteronyssinus*. *Recenti Prog Med* 1995; 86(12):489-491.
31. Lombardi C, Gargioni S, Melchiorre A, Tiri A, Falagiani P, Canonica GW, et al. Safety of sublingual immunotherapy with monomeric allergoid in adults: multicenter post-marketing surveillance study. *Allergy* 2001; 56:989-992.
32. Passalacqua G, Pasquali M, Ariano R, Lombardi C, Giardini A, Baiardini I, et al. Randomized double blind controlled study with sublingual carbamylated allergoid immunotherapy in mild rhinitis due to mites. *Allergy* 2006; 61: 849-854.
33. Giordano T, Quarta C, Bruno ME, Falagiani P, Riva G. Safety, tolerability and efficacy of sublingual allergoid immunotherapy with a 4-day shortened build-up phase. *Eur Ann Allergy Clin Immunol* 2006; 38:310-2
34. D'Anneo RW, Bruno ME, Falagiani P. Sublingual allergoid immunotherapy: a new 4-day induction phase in patients allergic to house dust mites. *Int J Immunopathol Pharmacol* 2010; 23:553 -560.
35. Burastero S, Mistrello G, Paolucci C, Breda D, Roncarolo D, Zanotta S et al. Clinical and immunological correlates of pre-co-seasonal sublingual immunotherapy with birch monomeric allergoid in patients with allergic rhinoconjunctivitis. *Int J Immunopathol Pharmacol.* 2009; 22: 343-352.
36. Bommarito L, Bruno ME, Nebiolo F, Moschella A, Zanierato G, Mistrello G, et al. Efficacy and safety of sublingual immunotherapy with birch monomeric allergoid: a comparison of two

- different treatment regimens versus pharmacological one. *Allergy* 2009;64(90) 99-178.
37. Passali D, Mösges R, Passali GC, Passali FM, Ayoko G, Bellussi L. Safety, tolerability and efficacy of sublingual allergoid immunotherapy with three different shortened up-dosing administration schedules. *Acta Otorhinolaryngol Ital.* 2010;30(3):131-7.
 38. Marogna M, Braidì C, Bruno ME, Colombo C, Colombo F, Massolo A, et al. The contribution of sublingual immunotherapy to the achievement of control in birch-related mild persistent asthma: A real-life randomised trial. *Allergol Immunopathol (Madr).* 2013;41(4):216-24.
 39. Bordignon V, Di Berardino L. Efficacy of a new oral immunotherapy for grass. Three years parallel study. *Giorn. It. Allergol. Immunol. Clin.* 1994; 4:153-159.
 40. Pacor ML, Biasi D, Carletto A, Maleknia T, Lunardi C. Oral Immunotherapy in the treatment of rhinoconjunctivitis due to grass pollen. *Recenti Prog Med.* 1996; 87:4-6.
 41. Lombardi C, Gargioni S, Venturi S, Zoccali P, Canonica GW, Passalacqua G. Controlled study of preseasonal immunotherapy with grass pollen extract in tablets: Effect on bronchial hyperreactivity. *J Invest Allergol Clin Immunol* 2001; 11(1):41-45.
 42. Quercia O, Bruno ME, Compalati E, Falagiani P, Mistrello G, Stefanini GF. Efficacy and safety of sublingual immunotherapy with grass monomeric allergoid: comparison between two different treatment regimens. *Eur Ann Allergy Clin Immunol.* 2011;43(6):176-83.
 43. Palma Carlos AG, Santos AS, Branco-Ferreira M, Pregal AL, Palma Carlos ML, et al. Clinical efficacy and safety of preseasonal sublingual immunotherapy with grass pollen carbamylated allergoid in rhinitic patients. A doubleblind placebo-controlled study. *Allergol Immunopathol (Madr)* 2006; 34:194-198.
 44. Ariano R, Panzani RC, Augeri G. Efficacy and safety of oral immunotherapy in respiratory allergy to *Parietaria judaica* pollen. A double-blind study *J Investig Allergol Clin Immunol.* 1998;8(3):155-60.
 45. Arena A, Barbatano E, Gammeri E, Bruno M, Riva G. Specific immunotherapy of allergic diseases: a three years perspective observational study. *Int J Immunopathol Pharmacol* 2003; 16:277-82
 46. 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; 113:1219-20
 47. La Grutta S, Arena A, D'Anneò WR, Gamberi E, Leopardi S, Trimarchi A, et al. Evaluation of the anti-inflammatory and clinical effects of sublingual immunotherapy with carbamylated allergoid in allergic asthma with or without rhinitis. A 12-month perspective randomized, controlled, trial. *Eur Ann Allergy Clin Immunol* 2007; 39:40-4
 48. D'Anneò RW, Arena A, Gammeri E, Bruno ME, Falagiani P, Riva G, et al. *Parietaria* sublingual allergoid immunotherapy with a co-seasonal treatment schedule. *Allergol Immunopathol (Madr).* 2008 Mar-Apr;36(2):79-84