



# L'importanza crescente degli studi sull'immunoterapia allergene-specifica condotti in "real-life"

Amelia Licari<sup>1</sup>  
Salvatore Barberi<sup>2</sup>  
Pietro Cantone<sup>3</sup>  
Ahmad Kantar<sup>4</sup>  
Alberto Martelli<sup>5</sup>  
Guido Pellegrini<sup>6</sup>  
Marco Sala<sup>7</sup>  
Giovanni Maria Traina<sup>8</sup>  
Cristoforo Incorvaia<sup>9</sup>  
Gianluigi Marseglia<sup>1</sup>  
Giorgio Ciprandi<sup>10</sup>

<sup>1</sup> Clinica Pediatrica, Ospedale San Matteo, Università di Pavia;

<sup>2</sup> Pediatria, ASST Fatebenefratelli-Sacco, Milano; <sup>3</sup> UOC Pediatria, Ospedale S. Anna, Como;

<sup>4</sup> Pediatria-Allergologia Pediatrica, Policlinico San Pietro, Ponte San Pietro, BG; <sup>5</sup> UOC Pediatria, Ospedale di Garbagnate, MI;

<sup>6</sup> UOC Pediatria, Ospedale Città di Sesto San Giovanni, MI; <sup>7</sup> UOC Pediatria, Ospedale di Desio, MI;

<sup>8</sup> UOC Pediatria e Neonatologia, Ospedale di Melzo e Cernusco sul Naviglio, MI; <sup>9</sup> Cardiac/Pulmonary rehabilitation Unit, ASST Pini/CTO, Milano; <sup>10</sup> Allergologia, Casa di Cura Villa Montallegro, Genova

**Parole chiave:**  
**immunoterapia allergene-specifica, allergie respiratorie, "real-life", pratica clinica**

## Corrispondenza

**Giorgio Ciprandi**  
Allergologia, Casa di Cura Villa Montallegro, Genova  
E-mail: gio.cip@libero.it

## Abstract

Gli studi condotti in "real-life" offrono l'opportunità di ottenere dei risultati che sono riproducibili nella pratica clinica quotidiana. Infatti, gli studi controllati con placebo non rispecchiano le reali caratteristiche dei pazienti visitati quotidianamente. Questo concetto è particolarmente valido nel caso dell'immunoterapia allergene-specifica. In questo articolo si analizza e discute la letteratura più recente, che è stata pubblicata su questo argomento.

Globalmente, sono al momento disponibili 14 studi condotti in "real-life" per un totale di 9090 pazienti (una media di 699 pazienti per studio). Questo numero così elevato garantisce che le osservazioni non siano casuali e conferisce loro un ruolo chiave nella valutazione dell'efficacia e della sicurezza dell'immunoterapia specifica nella pratica clinica corrente.

## Introduzione

Il concetto relativo alla conduzione di studi clinici in "real-life" venne introdotto negli anni '70 ed era considerato un approccio utile e propedeutico agli studi di laboratorio<sup>1</sup>. Negli anni successivi gli studi controllati e randomizzati assunsero a punto di riferimento della ricerca clinica e quindi come "gold-standard" per la valutazione di uno specifico trattamento, divennero così la base per dimostrarne l'evidenza scientifica relativamente a efficacia e a sicurezza<sup>2</sup>. Metodologicamente, gli studi controllati si basano sulla conduzione in doppia cecità e sulla base della robustezza del disegno dello studio; essi vengono quindi classificati secondo un livello di evidenza<sup>3</sup>. Peraltro, i criteri di inclusione ed esclusione in questi studi sono particolarmente selettivi e rigidi, per cui di fatto la popolazione arruolata in questi studi può diventare molto lontana da quanto si osserva realmente (concetto appunto di "real-life") nella pratica clinica quotidiana<sup>4</sup>. Queste considerazioni valgono particolarmente per quanto riguarda l'immunoterapia allergene-specifica: infatti, gli studi controllati sono scarsamente adattabili alla casistica ambulatoriale riscontrabile quotidianamente<sup>5</sup>. Per tale motivo, sono stati disegnati e condotti diversi studi in "real-life", che in questa sede analizzeremo.

## Studi in "real-life" sull'immunoterapia con allergeni

Il primo studio che riporta la dizione "real-life" è stato pubblicato nel 2004<sup>6</sup>. Questo studio confrontava 192 rinitici trattati solo farmacologicamente con 319 trattati con immunoterapia sublinguale (SLIT = *sublingual immunotherapy*). L'immunoterapia dimezzava il punteggio combinato sintomi-uso di farmaci. Dopo questo primo studio, sono stati condotti diversi altri studi in "real-life": 11 con la via sottocutanea, SCIT<sup>7-17</sup>, 15 con la SLIT<sup>6, 18-29</sup> e 5 con entrambe le vie di somministrazione<sup>30-34</sup>.

## Efficacia e sicurezza della SCIT e della SLIT

I parametri principali per la valutazione degli studi controllati, sono l'efficacia determinata dalla gravità dei sintomi e dal consumo dei farmaci sintomatici (in accordo a quanto richiesto dalle linee guida EMA) e la sicurezza. Negli studi in "real-life" viene considerata di solito l'*effectiveness* e viene valutata anche la sicurezza. Quindi, ad oggi 14 studi hanno valutato l'efficacia in "real-life", di questi due (uno con la SLIT e uno con SLIT e SCIT) hanno previsto il reclutamento di un molto ampio numero di pazienti. I più importanti parametri considerati erano: l'utilizzo di farmaci sintomatici dopo la sospensione della SLIT, l'uso di farmaci antiasmatici e l'eventuale esordio di asma nei rinitici. I risultati hanno dimostrato che la SLIT è più efficace della sola terapia farmacologica sia per quanto riguarda la quantità assunta di sintomatici sia per l'esordio di asma. In particolare, uno studio retrospettivo considerava due diversi preparati di compresse sublinguali<sup>35</sup>: quelle con una miscela di 5 graminacee e quella con una sola graminacea. Il primo tipo di compresse risultava essere efficace nei confronti di tutti i parametri che avevano considerato in questo studio, il secondo era efficace per il risparmio di farmaci antiasmatici dopo la sua sospensione. Questi autori quindi concludevano che l'immunoterapia per graminacee era in grado di indurre un miglior controllo dell'allergia, una minore incidenza di asma e una più lenta progressione dell'asma una volta iniziata. L'altro studio condotto su larghe proporzioni di pazienti utilizzava lo stesso database tedesco, valutato retrospettivamente per un periodo di 2-6 anni, inerente una coorte di 9001 pazienti trattati con SLIT o SCIT, contenenti estratti di betulla, e affetti da rinite allergica e asma. Questa coorte veniva confrontata con una altrettanto omogenea coorte di 45.005 pazienti trattati solo con farmaci sintomatici<sup>36</sup>. I prodotti valutati consistevano in 6 differenti estratti di betulla o di pollini di *Betula-ceae* (betulla, ontano e nocciolo), che comprendevano gocce di SLIT, estratto naturale per via sottocutanea, e 4 allergoidi sempre per via iniettiva. Al termine dei 6 anni di follow-up, si notava che quasi i 2/3 dei pazienti trattati con immunoterapia specifica non usavano più farmaci sintomatici per la rinite, mentre solo meno della metà dei pazienti trattati con farmaci riusciva a interrompere le cure farmacologiche. Un altro dato rilevante era rappresentato dalla maggiore capa-

cià di prevenire l'esordio di asma nei soggetti trattati in maniera specifica. A commento di questi due studi, bisogna considerare che l'elevato numero dei pazienti inseriti nelle analisi assicura una robustezza statistica dei risultati ottenuti, che evidenziano un ruolo cruciale svolto dall'immunoterapia allergene-specifica nel trattamento delle allergie respiratorie.

Per quanto riguarda la sicurezza, sono disponibili i dati di 6 studi, in cui il numero di pazienti osservati è molto elevato: 6148. Quindi, anche in questo caso è assicurata una garanzia sulla validità dei risultati ottenuti, che dimostrano un ottimo profilo di sicurezza dell'immunoterapia anche nel modello della "real-life"<sup>7 10 19 21-23</sup>. In particolare, bisogna rimarcare che non è stata riportata nessuna reazione anafilattica con l'uso della SCIT. Questo punto è molto importante, perché questo aspetto è stato fonte in passato di pesanti critiche nei confronti di tutta l'immunoterapia specifica<sup>37</sup>.

## Altri aspetti considerati

Uno studio ha valutato come parametro di efficacia il risparmio del consumo di corticosteroidi in pazienti che assumevano la SLIT<sup>38</sup>. Questo particolare parametro di valutazione era stato già considerato per il farmaco antileucotrienoico montelukast in uno studio controllato di immunoterapia<sup>39</sup>.

Un altro studio valutava un campione di 90 bambini asmatici, che potevano essere monosensibilizzati o polisensibilizzati. Questi bambini erano trattati con estratti singoli di pollini o con loro miscele. I risultati mostravano che si poteva ottenere un risparmio del 70% nel ricorso agli steroidi inalatori, senza differenze significative tra mono- e polisensibilizzati. Un aspetto interessante era che la durata della SLIT incideva significativamente sul risparmio steroideo, nel senso che maggiore era la durata della SLIT e maggiore era il risparmio di steroidi<sup>29</sup>.

Un altro obiettivo è stata la prevenzione dell'esordio di asma in soggetti seguiti per rinite allergica<sup>31</sup>. In questo caso era valutata una coorte di 118.754 rinitici senza asma; questa coorte era derivata dai database di compagnie assicurative tedesche. I pazienti venivano stratificati in 3 gruppi: pazienti trattati solo cura farmacologica, pazienti trattati con sola SLIT o con sola

SCIT. Nei soggetti trattati con immunoterapia specifica si osservò un esordio di asma solo nell'1,4% dei casi: cifra nettamente inferiore a quanto rilevato nel gruppo di controllo (tasso di rischio = 0,6).

Un altro punto valutato in diversi studi<sup>15 18 26 30</sup> era l'aderenza e la compliance al trattamento. Uno studio di breve durata riportava un'aderenza al trattamento con SCIT nell'82,7% dei pazienti<sup>15</sup>, mentre due studi della durata di 2 o 3 anni con SLIT riportava che solo il 55% dei pazienti aveva completato il ciclo di immunoterapia<sup>26 30</sup>. L'unico studio che confrontava SCIT con SLIT, mostrava che l'aderenza era solo all'11,6% nei pazienti trattati con SLIT, mentre era al 58,7% in quelli trattati con SCIT<sup>34</sup>. A questo proposito bisogna notare che, a parte il primo studio condotto in pazienti curati con la via iniettiva, le percentuali di aderenza riportate nei diversi studi in "real-life" sono nettamente inferiori a quelle riscontrate negli studi controllati. Questa discrepanza però non è affatto sorprendente, perché in realtà i pazienti arruolati negli studi controllati sono decisamente più assiduamente seguiti rispetto a quelli valutati nella realtà quotidiana e quindi è prevedibile una maggiore aderenza<sup>40</sup>.

La qualità della vita è un altro aspetto che è stato analizzato da 3 studi in "real-life". Il primo era uno studio prospettico condotto su 248 riniti trattati con SCIT. La qualità della vita era misurata con un questionario specifico prima e dopo il trattamento: si osservava un significativo miglioramento di tale parametro, cioè il punteggio scendeva da 3,02 a 2<sup>9</sup>. Un altro studio prospettico era condotto su 191 riniti trattati con SLIT per graminacee per 3 anni: anche in questo studio il punteggio scendeva da 2,95 fino a solo 0,76<sup>28</sup>. Infine, l'ultimo studio confrontava 29 soggetti trattati con SCIT con 11 trattati con SLIT, i pazienti erano valutati dopo 6 e 12 mesi dall'inizio della cura<sup>33</sup>. La variazione significativa era raggiunta solo dai pazienti trattati con la SCIT, ma comunque entrambe le vie di somministrazione inducevano dopo 12 mesi una variazione clinicamente rilevante della qualità della vita.

La farmaco-economia è un argomento che riscuote sempre maggiore interesse in ambito medico e quindi non poteva mancare di essere oggetto di valutazione anche nel settore dell'immunoterapia specifica. Il primo studio in "real-life" considerava la disponibilità al pagamento della SCIT da parte dei pazienti; i risultati dimostravano che i pazienti, indipendentemente dal reddito e dal livello culturale, sceglievano autonoma-

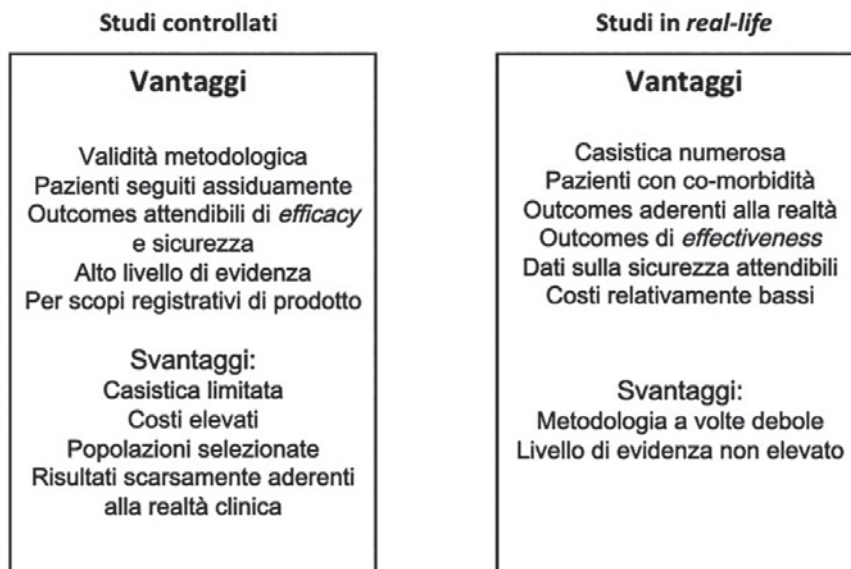
mente di acquistare la terapia<sup>8</sup>. Uno studio più recente era condotto sui database di studi medici e di farmacia negli Stati Uniti nel periodo compreso tra gennaio 2009 e febbraio 2014 e considerava sia una casistica di pazienti adulti sia una di bambini, entrambe di 6710 soggetti<sup>17</sup>. Questa analisi dimostrava che i soggetti che ricevevano più somministrazioni dell'immunoterapia iniettiva usavano meno corticosteroidi orali, avevano meno accessi al pronto soccorso e andavano meno spesso dal medico e in definitiva si otteneva un significativo risparmio di costi.

Infine, due studi valutarono l'attitudine prescrittiva in un vasto campione di medici. Il primo includeva 18.805 pazienti reclutati in Germania, il risultato dimostrava che la via iniettiva era la preferita per le allergie al polline di graminacee, anche se poi la successiva introduzione sul mercato della SLIT modificava questo andamento<sup>31</sup>. Il secondo studio era condotto su un campione di 1029 soggetti polisensibilizzati: l'immunoterapia era prescritta in praticamente tutti i pazienti, utilizzando un estratto singolo nel 58% dei casi e più allergeni nel 42%<sup>34</sup>.

## Conclusioni

L'immunoterapia allergene-specifica viene ormai considerata una terapia sicura ed efficace sulla base di numerosi studi di meta-analisi, che hanno valutato gli studi controllati. In particolare, le più recenti meta-analisi dimostrano una sostanziale equivalenza tra la via iniettiva e quella sublinguale. In particolare, lo studio di Calderon, che comprendeva 51 trial sulla SCIT condotti in pazienti con rinite allergica, evidenziava che la via iniettiva riduceva significativamente sia l'intensità dei sintomi sia il consumo di farmaci sintomatici. È degno di nota il rilievo che si erano verificate delle reazioni anafilattiche gravi solo nello 0,13% di tutti i pazienti<sup>41</sup>. Radulovic aveva invece analizzato 49 trial sulla SLIT in pazienti con rinite allergica: anche in questo caso l'immunoterapia induceva una significativa riduzione dei sintomi e dell'uso di farmaci<sup>42</sup>. Dhami ha condotto una review sistematica con meta-analisi, che comprendeva 89 trial (54 SCIT, 34 SLIT e 1 misto), valutando l'efficacia nei pazienti con asma<sup>43</sup>. L'intensità dei sintomi e il consumo di farmaci anti-asmatici erano significativamente ridotti dall'immunoterapia; c'era un

## Confronto tra Studi Controllati e Studi in *real-life*



**Figura 1.** Vantaggi e svantaggi degli studi controllati e degli studi in “real-life”.

modesto rischio di eventi avversi, più evidente con la via iniettiva rispetto a quella sublinguale, ma sempre in assenza di eventi fatali. Tutti questi elementi concorrono a considerare entrambe le vie somministrazione dell’immunoterapia allergene-specifica un trattamento efficace per i pazienti con asma e/o rinite. Per quanto riguarda la sicurezza, i risultati ottenuti negli studi controllati potrebbero discostarsi da quelli osservabili nella comune pratica clinica, in quanto, come già riportato, le situazioni cliniche sono differenti. Infatti, gli studi condotti in “real-life” vengono realizzati proprio per rispecchiare il più fedelmente possibile quanto avviene nella realtà clinica quotidiana. Inoltre, un punto cruciale di questi studi è la numerosità campionaria: molto

elevata, che rispetto alla di solito modesta consistenza degli studi controllati, consente di trarre delle conclusioni basate su dati statisticamente robusti. Chiaramente questi due modelli di studio devono essere integrati tra loro, in quanto entrambi presentano una serie di vantaggi e svantaggi come riassunto nella Figura 1. Pertanto, il futuro della ricerca in campo allergologico sarà sempre più costellato da studi condotti in “real-life”, finalizzati a rispondere ai quesiti ancora non completamente risolti.

### Conflitto di interessi

Gli Autori dichiarano di non avere alcun conflitto di interessi rispetto agli argomenti trattati nell’articolo.

### Bibliografia

- 1 Levi L. Stress and distress in response to psychosocial stimuli. Laboratory and real life studies on sympathoadrenomedullary and related reactions. *Acta Med Scand Suppl* 1972;528:1-166.
- 2 Streptomycin in Tuberculosis Trials Committee. Streptomycin treatment of pulmonary tuberculosis. A medical research council investigation. *Br Med J* 1948;4582:769-82.
- 3 National Health and Medical Research Council. A guide to the development, implementation and evaluation of clinical practice guidelines. Canberra, Commonwealth of Australia 1998;11-6.
- 4 Saturni S, Bellini F, Blaido F, et al. Randomized controlled trials and real life studies. Approaches and methodologies: a clinical point of view. *Pulm Pharmacol Ther* 2014;27:129-38.
- 5 Larenas-Linnemann D, Luna-Pech JA. What you should not miss from the systematic reviews and meta-analyses on allergen-spe-

- cific immunotherapy in 2017. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2018;18:168-76.
- 6 Marogna M, Spadolini I, Massolo A, et al. Randomized controlled open study of sublingual immunotherapy for respiratory allergy in real-life: clinical efficacy and more. *Allergy* 2004;59:1205-10.
  - 7 Zeldin Y, Weiler Z, Magen E, et al. Safety and efficacy of allergen immunotherapy in the treatment of allergic rhinitis and asthma in real life. *Isr Med Assoc J* 2008;10:869-72.
  - 8 Petersen KD, Gyrd-Hansen D, Linneberg A, et al. Willingness to pay for allergy-vaccination among Danish patients with respiratory allergy. *Int J Technol Assess Health Care* 2010;26:20-9.
  - 9 Petersen KD, Kronborg C, Larsen JN, et al. Patient related outcomes in a real life prospective follow up study: allergen immunotherapy increase quality of life and reduce sick days. *World Allergy Organ J.* 2013;6:15.
  - 10 Pfaar O, Sager A, Robinson DS. Safety and effect on reported symptoms of depigmented polymerized allergen immunotherapy: a retrospective study of 2927 paediatric patients. *Pediatr Allergy Immunol* 2015;2:280-86.
  - 11 Zidarn M, Košnik M, Šilar M, et al. Sustained effect of grass pollen subcutaneous immunotherapy on suppression of allergen-specific basophil response; a real-life, nonrandomized controlled study. *Allergy* 2015;70:547-55.
  - 12 El-Qutob D, Moreno F, Subtil-Rodríguez A. Specific immunotherapy for rhinitis and asthma with a subcutaneous hypoallergenic high-dose house dust mite extract: results of a 9-month therapy. *Immunotherapy* 2016;8:867-76.
  - 13 Droessaert V, Timmermans M, Dekimpe E, et al. Real-life study showing better control of allergic rhinitis by immunotherapy than regular pharmacotherapy. *Rhinology* 2016;54:214-20.
  - 14 Li X, Wang X, Lin X, et al. Semi-depot house-dust mite allergen extract for Chinese with allergic rhinitis and asthma. *Am J Rhinol Allergy* 2016;30:201-8.
  - 15 Gelincik A, Demir S, Olgaç M, et al. High adherence to subcutaneous immunotherapy in a real-life study from a large tertiary medical center. *Allergy Asthma Proc* 2017;38:78-84.
  - 16 Reiber R, Wolf H, Schnitker J, et al. Tolerability of an immunologically enhanced subcutaneous immunotherapy preparation in patients treated with concomitant allergy immunotherapy: a non-interventional observational study. *Drugs Real World Outcomes* 2017;4:65-74.
  - 17 Allen-Ramey F, Mao J, Blauer-Peterson C, et al. Healthcare costs for allergic rhinitis patients on allergy immunotherapy: a retrospective observational study. *Curr Med Res Opin* 2017;33:2039-47.
  - 18 Yang Y, Wang Y, Yang L, et al. Risk factors and strategies in non-adherence with subcutaneous immunotherapy: a real-life study. *Int Forum Allergy Rhinol* 2018;8:1267-73.
  - 19 Marogna M, Bruno M, Massolo A, et al. Long-lasting effects of sublingual immunotherapy for house dust mites in allergic rhinitis with bronchial hyperreactivity: a long-term 13-year) retrospective study in real life. *Int Arch Allergy Immunol* 2007;142:70-8.
  - 20 Sieber J, Köberlein J, Mösges R. Sublingual immunotherapy in daily medical practice: effectiveness of different treatment schedules - IPD meta-analysis. *Curr Med Res Opin* 2010;26:925-32.
  - 21 Trebuchon F, David M, Demoly P. Medical management and sublingual immunotherapy practices in patients with house dust mite-induced respiratory allergy: a retrospective, observational study. *Int J Immunopathol Pharmacol* 2012;25:193-206.
  - 22 Wessel F, Chartier A, Meunier JP, et al. Safety and tolerability of an SQ-standardized Gasss Allergy immunotherapy tablet (GRAZAX®) in a real-life setting for three consecutive seasons - the GRAAL trial. *Clin Drug Investig* 2012;32:451-63.
  - 23 Pastorello EA, Losappio L, Milani S, et al. 5-grass pollen tablets achieve disease control in patients with seasonal allergic rhinitis unresponsive to drugs: a real-life study. *J Asthma Allergy.* 2013;6:127-33.
  - 24 Shah-Hosseini K, Mioc K, Hadler M, et al. Optimum treatment strategies for polyallergic patients - analysis of a large observational trial. *Curr Med Res Opin* 2015;31:2249-59.
  - 25 Zielen S, Devillier P, Heinrich J, et al. Sublingual immunotherapy provides long-term relief in allergic rhinitis and reduces the risk of asthma: a retrospective, real-world database analysis. *Allergy* 2018;73:165-77.
  - 26 Janson C, Sundbom F, Arvidsson P, et al. Sublingual grass allergen specific immunotherapy: a retrospective study of clinical outcome and discontinuation. *Clin Mol Allergy* 2018;16:14.
  - 27 Schäfer U, Kienle-Gogolok A, Hadler M, et al. Treatment satisfaction during sublingual immunotherapy with a five-grass pollen tablet for allergic rhinoconjunctivitis: a prospective, non-interventional study. *Drugs Real World Outcomes* 2017;4:109-17.
  - 28 Novakova SM, Staevska MT, Novakova PI, et al. Quality of life improvement after a three-year course of sublingual immunotherapy in patients with house dust mite and grass pollen induced allergic rhinitis: results from real-life. *Health Qual Life Outcomes* 2017;15:189.
  - 29 Nadir Bahceciler N, Galip N, Babayigit A. Steroid sparing effect of sublingual immunotherapy: real life study in mono/polisensitized children with asthma. *Immunotherapy* 2017;9:1263-9.
  - 30 Kiotseridis H, Arvidsson P, Backer V, et al. Adherence and quality of life in adults and children during 3-years of SLIT treatment with Grazax-a real life study. *NPJ Prim Care Respir Med* 2018;28:4.
  - 31 Schmitt J, Schwarz K, Stadler E, et al. Allergy immunotherapy for allergic rhinitis effectively prevents asthma: results from a large retrospective cohort study. *J Allergy Clin Immunol* 2015;136:1511-6.
  - 32 McDonnell AL, Wahn U, Demuth D, et al. Allergy immunotherapy prescribing trends for grass pollen-induced allergic rhinitis in Germany: a retrospective cohort analysis. *Allergy Asthma Clin Immunol* 2015;11:19.
  - 33 Schwanke T, Carragee E, Bremberg M, et al. Quality-of-life outcomes in patients who underwent subcutaneous immunotherapy and sublingual immunotherapy in a real-world clinical setting. *Am J Rhinol Allergy* 2017;31:310-16.
  - 34 Wahn U, Calderon MA, Demoly P. Real-life clinical practice and management of polysensitized patients with respiratory allergies: a large, global survey of clinicians prescribing allergen immunotherapy. *Expert Rev Clin Immunol* 2017;13:283-89.
  - 35 Devillier P, Wahn U, Zielen S, et al. Grass pollen sublingual immunotherapy tablets provide long term relief of grass-associated allergic rhinitis and reduce the risk of asthma: finding from a retrospective, real-world data-basse subanalysisi. *Expert Rev Clin Immunol* 2017;13:1199-1206.



- <sup>36</sup> Musa F, Al-Ahmad M, Arifhodzic N, et al. Compliance with allergen immunotherapy and factors affecting compliance among patients with respiratory allergies. *Hum Vaccin Immunother* 2017;13:514-17.
- <sup>37</sup> Wahn U, Bachert C, Heinrich J, et al. Real-world benefit of allergen immunotherapy for birch pollen-associated allergic rhinitis and asthma. *Allergy* 2018. doi: 10.1111/all.13598.
- <sup>38</sup> James C, Bernstein DI. Allergen immunotherapy: an updated review of safety. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2017;17:55-9.
- <sup>39</sup> Ahmed S, Atia NN. Simultaneous determination of montelukast as sparing therapy with some inhaled corticosteroids in plasma of asthmatic patients. *J Pharm Biomed Anal* 2013;74:250-6.
- <sup>40</sup> Compalati E, Braido F, Canonica GW. An update on allergen immunotherapy and asthma. *Curr Opin Pulm Med* 2014;20:109-17.
- <sup>41</sup> Incorvaia C, Mauro M, Leo G, et al. Adherence to sublingual immunotherapy. *Curr Allergy Asthma Rep* 2016;16:12.
- <sup>42</sup> Calderon MA, Alves B, Jacobson M, et al. Allergen injection immunotherapy for seasonal allergic rhinitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2007(1):CD001936.
- <sup>43</sup> Radulovic S, Wilson D, Calderon M, et al. Systematic reviews of sublingual immunotherapy (SLIT). *Allergy* 2011;66:740-52.
- <sup>44</sup> Dhami S, Kakourou A, Asamoah F, et al. Allergen immunotherapy for allergic asthma: A systematic review and meta-analysis. *Allergy* 2017;72:1825-48.