

대한천식알레르기학회 설하면역요법 진료지침

류광희,¹ 지혜미,² 이화영,³ 강성윤,⁴ 김경훈,⁵ 김주희,⁶ 박경희,⁷ 박소영,⁸ 성명순,⁹ 이영수,¹⁰ 양은애,¹¹ 민진영,¹² 하은교,¹³ 이상민,⁴ 이용원,¹⁴ 정은희,¹⁵ 최선희,¹⁶ 고영일,¹⁷ 김선태,¹⁸ 남동호,¹⁰ 박중원,⁷ 심정연,¹⁹ 안영민,²⁰ 한만용,² 최정희,²¹ 신유섭,¹⁰ 한두희²²;
대한천식알레르기학회 면역요법/알레르기연구팀

¹성균관대학교 의과대학 삼성서울병원 이비인후과, ²차의과대학대학교 분당차병원 소아청소년과, ³가톨릭대학교 의과대학 서울성모병원 내과, ⁴가천대학교 의과대학 가천대길병원 호흡기알레르기내과, ⁵서울대학교 의과대학 분당서울대학교병원 소아청소년과, ⁶경희대학교 의과대학 소아청소년과학교실, ⁷연세대학교 의과대학 내과학교실, ⁸중앙대학교 의과대학 내과학교실, ⁹순천향대학교 구미병원 소아청소년과, ¹⁰아주대학교 의과대학 알레르기내과학교실, ¹¹가톨릭대학교 의과대학 대전성모병원 소아청소년과, ¹²경희대학교 의과대학 경희대학교병원 이비인후과, ¹³한림대학교 의과대학 강남성심병원 소아청소년과, ¹⁴가톨릭관동대학교 의과대학 국제성모병원 알레르기내과/의학산업연구센터, ¹⁵충남대학교 의과대학 소아청소년과학교실, ¹⁶경희대학교 강동병원 소아청소년과, ¹⁷전남대학교 의과대학 전남대학교병원 알레르기내과, ¹⁸가천대학교 의과대학 길병원 이비인후과, ¹⁹성균관대학교 의과대학 강북삼성병원 소아청소년과, ²⁰장스 소아과, ²¹한림대학교 동탄성심병원 호흡기알레르기내과, ²²서울대학교 의과대학 이비인후과학교실

The Korean Academy of Asthma Allergy and Clinical Immunology guidelines for sublingual immunotherapy

Gwanghui Ryu,¹ Hye Mi Jee,² Hwa Young Lee,³ Sung-Yoon Kang,⁴ Kyunghoon Kim,⁵ Ju Hee Kim,⁶ Kyung Hee Park,⁷ So-Young Park,⁸ Myong Soon Sung,⁹ Youngsoo Lee,¹⁰ Eun-Ae Yang,¹¹ Jin-Young Min,¹² Eun Kyo Ha,¹³ Sang Min Lee,⁴ Yong Won Lee,¹⁴ Eun Hee Chung,¹⁵ Sun Hee Choi,¹⁶ Young-Il Koh,¹⁷ Seon Tae Kim,¹⁸ Dong-Ho Nahm,¹⁰ Jung Won Park,⁷ Jung Yeon Shim,¹⁹ Young Min An,²⁰ Man Yong Han,² Jeong-Hee Choi,²¹ Yoo Seob Shin,¹⁰ Doo Hee Han²²; for the Korean Academy of Asthma Allergy and Clinical Immunology (KAAACI) Allergen Immunotherapy and Allergen Working Group

¹Department of Otorhinolaryngology-Head and Neck Surgery, Samsung Medical Center, Sungkyunkwan University School of Medicine, Seoul; ²Department of Pediatrics, CHA Bundang Medical Center, CHA University School of Medicine, Seongnam; ³Department of Internal Medicine, Seoul St. Mary's Hospital, College of Medicine, The Catholic University of Korea, Seoul; ⁴Division of Pulmonology and Allergy, Department of Internal Medicine, Gachon University Gil Medical Center, Gachon University College of Medicine, Incheon; ⁵Department of Pediatrics, Seoul National University Bundang Hospital, Seoul National University College of Medicine, Seongnam; ⁶Department of Pediatrics, Kyung Hee University School of Medicine, Seoul; ⁷Department of Internal Medicine, Yonsei University College of Medicine, Seoul; ⁸Department of Internal Medicine, Chung-Ang University College of Medicine, Seoul; ⁹Department of Pediatrics, Soonchunhyang University Gumi Hospital, Gumi; ¹⁰Department of Allergy and Clinical Immunology, Ajou University School of Medicine, Suwon; ¹¹Department of Pediatrics, Daejeon St. Mary's Hospital, College of Medicine, The Catholic University of Korea, Daejeon; ¹²Department of Otorhinolaryngology-Head & Neck Surgery, Kyung Hee University Hospital, Kyung Hee University College of Medicine, Seoul; ¹³Department of Pediatrics, Kangnam Sacred Heart Hospital, Hallym University College of Medicine, Seoul; ¹⁴Division of Allergy & Clinical Immunology, Department of Internal Medicine, Center for Health Policy Research, Catholic Kwandong University College of Medicine, International St. Mary's Hospital, Incheon; ¹⁵Department of Pediatrics, Chungnam National University School of Medicine, Daejeon; ¹⁶Department of Pediatrics, Kyung Hee University Hospital at Gangdong, Seoul; ¹⁷Department of Allergy and Clinical Immunology, Chonnam National University Hospital, Chonnam National University Medical School, Gwangju; ¹⁸Department of Otolaryngology-Head & Neck Surgery, Gachon University Gil Medical Center, Gachon University College of Medicine, Incheon; ¹⁹Department of Pediatrics, Kangbuk Samsung Hospital, Sungkyunkwan University School of Medicine, Seoul; ²⁰Jang's Pediatrics, Seoul; ²¹Department of Pulmonology and Allergy, Hallym University Dongtan Sacred Heart Hospital, Hwaseong; ²²Department of Otorhinolaryngology-Head and Neck Surgery, Seoul National University College of Medicine, Seoul, Korea

Allergen immunotherapy (AIT) has been used for over a century and has been demonstrated to be effective in treating patients with various allergic diseases. AIT allergens can be administered through various routes, including subcutaneous, sublingual, intra-lymphatic, oral, or epicutaneous routes. Sublingual immunotherapy (SLIT) has recently gained clinical interest, and it is considered an alternative treatment for allergic rhinitis (AR) and asthma. This review provides an overview of the current evidence-based studies that address the use of SLIT for treating AR, including (1) mechanisms of action, (2) appropriate patient selection for SLIT, (3) the current available SLIT products in Korea, and (4) updated information on its efficacy and safety. Finally, this guideline aims to provide the clinician with practical considerations for SLIT. (*Allergy Asthma Respir Dis* 2024;12:125-133)

Keywords: Allergen immunotherapy, Guideline, Sublingual immunotherapy

Correspondence to: Doo Hee Han  <https://orcid.org/0000-0003-3367-1495>
Department of Otorhinolaryngology, Seoul National University College of Medicine, 101 Daehak-ro, Jongno-gu, Seoul 03080, Korea
Tel: +82-2-2072-4038, Fax: +82-2-766-2447, Email: handh@snu.ac.kr

Co-correspondence to: Yoo Seob Shin  <https://orcid.org/0000-0002-9855-3185>
Department of Allergy & Clinical Immunology, Ajou University School of Medicine, 206 Worldcup-ro, Yeongtong-gu, Suwon 16499, Korea
Tel: +82-31-219-5155, Fax: +82-31-219-5154, Email: drsys93@naver.com

Received: October 24, 2023 Revised: February 14, 2024 Accepted: February 27, 2024

© 2024 The Korean Academy of Pediatric Allergy and Respiratory Disease
The Korean Academy of Asthma, Allergy and Clinical Immunology
This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>).

서론

알레르기 면역요법(allergen immunotherapy, 면역요법)은 알레르기 환자에게 원인 알레르겐을 소량부터 점진적으로 증량 투여하여, 알레르겐에 대한 내성을 유발하여 알레르기 증상을 경감 혹은 소실시키고자 하는 치료방법이다.¹ 1911년 Noon과 Freeman이 꽃가루에 의한 알레르기비염 환자에게 처음으로 시도한 이래 현재까지 100년 이상 알레르기질환의 치료에 이용되고 있으며, 알레르기질환의 완치 가능성을 높일 수 있는 유일한 치료법이다.^{2,3}

천식과 알레르기비염, 벌독 알레르기에서 그 효과가 검증되었으며, 최근에는 아토피피부염, 식품알레르기까지 그 영역을 확대하고 있다.¹ 전통적인 투여방식인 피하면역요법(subcutaneous immunotherapy, SCIT)뿐만 아니라 더 안전하고 간편한 설하면역요법(sublingual immunotherapy, SLIT)이 최근 30여 년간 널리 이용되고 있다.

대한천식알레르기학회의 면역요법 및 알레르겐 연구팀은 2010년 알레르기 면역요법 전문가 의견서를 통해 면역요법의 원칙과 방법에 대해 발표하였으며,⁴ 이는 면역요법을 시행하고자 하는 많은 의료인들에게 도움을 주었다. 그러나, 그간의 변화된 의료환경을 반영한 면역요법 가이드라인 업데이트에 대한 요구가 증가하였다. 이에 이 연구팀은 알레르기 면역요법에 관한 최신 연구결과들을 심도 있게 검토하고 우리나라 현실을 반영하여 면역요법 가이드라인을 업데이트하고자 하였으며, 특히 최근에 임상 경험과 근거가 많이 축적된 SLIT에 대해 따로 가이드라인을 마련하였다. SLIT 가이드라인에서는 SLIT의 기전, 대상 환자의 선정 및 금기증, 투약 방법, 치료효과와 이상반응의 관리, 예후에 대해서 기술하였다. 각 단원의 서두에 요약문을 두어, 각각의 문장에 대해서 근거 수준을 표기하였다.⁵ 근거 수준의 평가는 GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development, and Evaluation) 접근법을 사용하

Table 1. 근거 수준의 분류

근거 수준	정의
High	근거에는 편견, 간접성, 부정확성, 불일치 또는 출판 편향의 위험 없이 잘 설계되고 잘 수행된 randomized controlled trial (RCT) 또는 RCT의 메타 분석이 포함된다. 대안적으로, 증거는 매우 큰 효과 또는 다음 중 적어도 두 가지를 가진 잘 설계되고 잘 수행된 관찰 연구를 포함할 수 있다: 큰 효과, 용량-반응 구배 및/또는 역 교란.
Moderate	근거에는 편견, 간접성, 부정확성, 불일치 또는 출판 편향의 심각한 위험으로 인해 등급이 하향 조정된 RCT 또는 RCT의 메타 분석이 포함된다. 또는 큰 효과, 용량-반응 구배 또는 역 교란으로 인해 업그레이드된 잘 설계되고 잘 수행된 관찰 연구를 증거에 포함할 수 있다.
Low	근거에는 편견, 간접성, 부정확성, 불일치 및/또는 출판 편향의 매우 심각한 위험으로 인해 두 수준으로 하향 조정된 잘 설계된 관찰 연구 또는 RCT 또는 RCT의 메타 분석이 포함된다.
Very low	근거는 증례 보고, 증례 시리즈 또는 비체계적인 임상관찰(예: 임상 경험 또는 전문가 의견)로 구성된다.

여 근거 수준을 평가하였다(Table 1).

작용기전

요약

1. 원인 알레르겐에 대한 면역반응을 변화시켜서 말단기관의 항원특이관용(allergen-specific peripheral tolerance)을 유도한다. (High)
2. 면역요법 초기(4-12주)에는 조절 T세포의 증가와 이에 따른 interleukin (IL)-10과 같은 사이토카인의 증가, Th2 세포의 감소가 나타나고, 면역요법이 1년 이상 지속되면 항원에 대한 Th2에서 Th1으로의 면역반응 치우침이 발생한다. (High)
3. Allergen-specific immunoglobulin E (sIgE) 농도는 면역요법 초기에는 증가하다가 점차 감소한다. 반면, 특히 IgG4, IgG1, IgA 농도는 점차 증가한다. (High)
4. 구강 점막조직의 수지상세포는 Th2 면역반응을 감소시키며 면역관용을 유도한다. (High)

면역요법의 기전은 아직 명확하게 밝혀진 것은 아니며, 지금까지의 연구들을 정리해보면 SCIT과 SLIT의 면역반응의 기전은 유사하지만, 완전히 동일한 변화를 유도하는 것은 아니다.⁶ SLIT은 SCIT에서 보여지는 대부분의 전신적인 면역반응뿐만 아니라, 추가적인 구강점막, 림프절 등의 국소 면역 기전도 중요한 역할을 한다. 면역요법의 기전에서 중요한 것은 말단기관의 항원특이관용(allergen-specific peripheral tolerance)을 만드는 것으로 T세포(주로 Foxp3+ natural regulatory T [nTreg] 세포와 inducible regulatory T [iTreg] 세포)와 B 세포 모두 면역관용 과정에서 중요한 역할을 한다.⁷ Treg 세포를 유도함으로써 항원 sIgE 생성을 억제하고 항원 sIgG4의 생성을 유도, 그리고 수지상세포, T세포, 비만세포, 호염기구, 호산구 등을 억제하는 기능을 함으로써 조직의 조기 및 후기 염증반응을 감소시키게 된다⁷ (Fig. 1).

SLIT의 경우 정제를 삼키기 전까지 약 1-3분간 혀 밑에 두고 설하 구강 점막조직에 항원이 집중되도록 한다. SLIT에 관여하는 수지상세포는 myeloid dendritic cell과 Langerhans cell이다. 수지상세포는 설하 구강 점막조직을 통해 들어온 알레르겐을 신속하게 잡는 능력이 있고, IL-10, IL-12, transforming growth factor (TGF)-β를 생산하게 된다. 수지상세포에서 분비된 IL-12, IL-10, IL-27 등을 통해 Th1 면역반응을, 그리고 TGF-β와 IL-10을 통해 Th3 면역반응을 활성화시킴으로써 Th2 면역반응을 감소시키고, 이와 더불어 TGF-β를 통해 IgA 매개 체액성 면역반응을 활성화한다.⁸⁻¹⁰

SLIT은 SCIT과 달리 혈관계통으로 직접 투여되는 것이 아니기 때문에 아나필락시스와 같은 전신부작용이 나타날 가능성이 적고

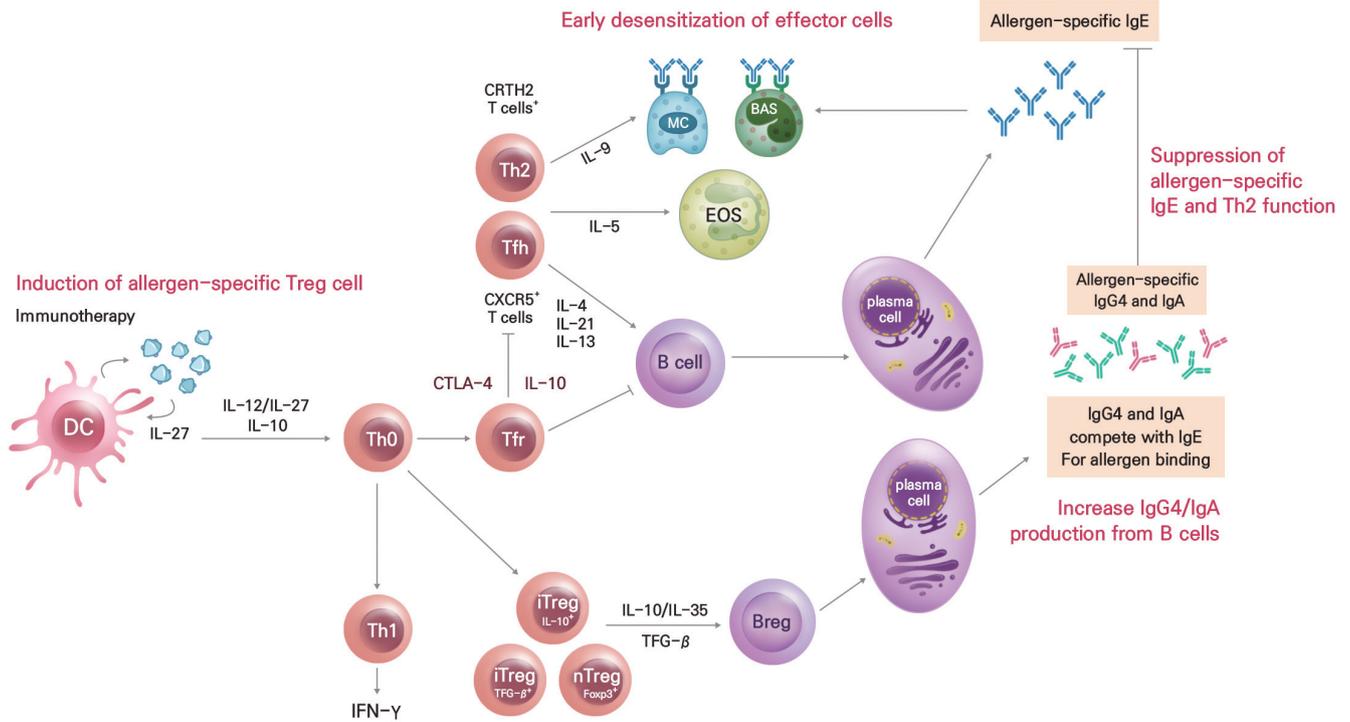


Fig. 1. Mechanisms of allergen immunotherapy. BAS, basophil; Breg, regulatory B; DC, dendritic cell; EOS, eosinophil; Foxp3, Forkhead box P3; IFN, interferon; Ig, immunoglobulin; IL, interleukin; iTreg, inducible regulatory T; MC, mast cell; nTreg, natural regulatory T; Tfh, follicular helper T; Tfr, follicular regulatory T; CRTH2, chemoattractant receptor-homologous molecule expressed on Th2 cells; CXCR5, C-X-C motif chemokine receptor 5; CTLA4, cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4; TGF, transforming growth factor; Th, T helper. Reproduced from Lee et al. Allergy Asthma Immunol Res 2023;15:725-56.⁵⁸

투여한 항원이 혈액 내에서 검출될 가능성도 낮다.⁶ SLIT에서의 면역반응은 설하 구강 점막조직에 발현되어 있는 상대적으로 고정된 수지상세포 수에 따르기 때문에 그 정도가 피하면역반응에 비해 제한적일 수밖에 없다는 측면도 있다. 그러나, 많은 연구를 통해 일단 유효용량(effective dose)에 도달하게 되면 더 높은 용량을 주어도 비례하여 더 좋은 효과를 보이지 않는다고 보고되었다.^{11,12}

치료 대상 및 금기

요약

1. 임상적으로 연관성 있는 알레르겐에 대한 IgE 감작이 되어 있는 천식 혹은 알레르기결막염을 동반하거나 동반하지 않은 알레르기비염 환자에서 적절한 약물 치료에도 불구하고 일상생활 및 수면에 영향을 주는 중등도-중증의 증상을 동반한 환자에서 SLIT을 시행할 수 있다. (High)
2. 금기 대상은 조절되지 않는 천식 혹은 중증 천식, 심한 면역질환이나 약성중양이 동반된 경우이며, 임신 중에는 면역치료를 시작하지 않는다. (High)

SCIT과 마찬가지로, 천식 또는 증상이 지속적이고 심한 알레르

기비염 환자에서 임상 증상과 연관된 항원에 대한 sIgE가 알레르기 피부시험이나 혈청검사 등을 통하여 입증된 경우 SLIT의 대상이 될 수 있다.¹³ SLIT의 고려 대상은 (1) 통상적인 알레르기비염 치료 약물인 H1-항히스타민제나 국소 약물로 증상이 충분히 조절되지 못하는 환자, (2) 약물요법의 부작용을 보이는 환자, (3) 장기간의 약물요법에 대한 우려와 이를 줄이고 싶어하는 환자이며, (4) SCIT 시행 중 전신부작용을 경험하여 환자가 SCIT을 지속하는 것을 원치 않는 경우, (5) 주사치료에 대한 거부감 등을 포함하여 SCIT에 순응도가 낮은 환자에서는 SLIT을 적극적으로 고려할 수 있다.¹³⁻¹⁸ SLIT의 효과는 성인과 소아청소년에서 입증되어 왔다.¹⁹⁻²² SLIT을 시작할 수 있는 최소한의 연령에 대한 정의는 없으며, 유아에서의 SLIT의 안전에 관한 자료를 볼 때 연령은 큰 제한점이 되지 않는 것으로 나타났다.

면역요법(SCIT, SLIT 모두)의 절대적 금기증으로는 (1) 조절되지 않는 천식 혹은 중증천식, (2) 약성중양이나 심한 면역질환이 있는 환자이며, 상대적 금기증으로는 (1) 고혈압, 관상동맥질환 등으로 베타차단제, 안지오텐신 전환효소 억제제를 장기간 사용중인 환자 (응급 상황에서 에피네프린 사용이 불가능한 환자), (2) 부분적으로 조절되는 천식 환자, (3) 정신적 질환이 있거나 순응도가 낮은 환자, (4) 관해 상태의 면역질환이나 면역결핍증 환자, (5) 면역치료를

Table 2. 설하면역요법의 적응증과 금기

적응증
√ 알레르기피부검사나 혈청 특이 IgE 검사를 통해 알레르겐에 대한 감작이 확인되고 해당항원 노출 시 알레르기 증상(알레르기 비염, 천식, 알레르기 결막염)이 발생하는 환자 √ 다음 중 한 가지 이상을 만족할 경우 (1) 알레르겐 회피나 약물 치료에 대한 효과가 만족스럽지 않은 경우 (2) 견디기 힘든 약물 이상반응이 있는 경우 (3) 약물의 장기적인 투여를 원하지 않을 때 (4) 비염 환자가 천식 발생이나 새로운 알레르겐 감작에 대한 예방을 원할 때 (5) 환자가 피하면역요법과 같은 주사요법을 원치 않을 때
금기증
1. 절대적 금기 √ 조절되지 않는 천식 혹은 중증 천식 √ 약성 중양이나 치료에 반응하지 않는 활동성 자가면역질환 등을 포함한 중증 질환 √ 임신부에서 새로 시작하는 면역요법* √ 호산구성 식도염 2. 상대적 금기 √ 부분적으로 조절되는 천식 √ 베타차단제 혹은 안지오텐신 전환효소 억제제를 복용 중인 환자 √ 심각한 심혈관계 질환(예, 관상동맥질환, 심한 부정맥, 조절되지 않는 고혈압) √ 관해상태의 전신 자가면역질환 혹은 특정 장기에 국한된 면역질환 √ 심각한 정신적 장애 혹은 질환 √ 선천적 혹은 후천적 면역결핍증 √ 면역요법에 대한 전신 과민반응의 병력 √ 5세 미만의 소아 √ 낮은 순응도

*임신부에서 면역요법을 새로 시작할 수는 없으나 임신 전부터 치료를 받은 경우에는 유지한다.

대한 전신반응 과거력이 있는 환자; (6) 2-5세 소아이다(Table 2). 그리고, 임신 중 기존의 면역치료의 유지는 가능하나, 새롭게 면역요법을 시작하지는 않도록 한다.^{13,14} 또한, SLIT의 경우 항원 추출물 정제 혹은 용액을 투여하는 과정에서 일부 삼키게 될 수 있고 이 과정에서 항원 추출물이 식도와 접하게 됨으로써 호산구성 식도염이 발생하거나 악화될 가능성이 있으므로 호산구성 식도염의 과거력이 있는 환자는 SLIT을 시행하지 않는 것이 좋다.¹⁶⁻¹⁸ 환자 선정은 증상과 분명한 연관이 있는 항원이 확인된 알레르기비염 환자에서, 금기증이 없는지 확인하고, 기대 효과, 부작용, 지속 기간 등을 환자에게 충분히 설명 후 순응도가 좋을 것으로 기대되는 환자를 대상으로 선정하도록 권고한다.¹³

알레르겐의 선정 및 투약 방법

요약

1. SLIT을 위한 알레르겐 선정은 환자가 항원에 노출되는 정도와 이로 인한 증상의 유발 정도, 그리고 피부시험 및 혈청

sIgE 검사 결과를 종합하여 임상적으로 의미가 있는 알레르겐으로 결정한다. (High)
 2. 집먼지진드기와 꽃가루 알레르겐에 대한 SLIT은 알레르기 비염과 천식 환자에서 그 효과가 입증되었다. (High)

1) 알레르겐 선정

SLIT의 알레르겐 선정은 SCIT과 유사하다. 즉, 알레르겐에 노출되는 정도, 증상의 유발 정도, 피부시험 및 sIgE 검사 결과를 종합하여 환자에게 임상적으로 의미 있는 한 종류 혹은 가능한 소수의 원인 알레르겐으로 선택하는 것이 바람직하다.^{17,18} SCIT은 항원 추출물을 선택하여 필요에 따라 한 가지 이상 혼합하여 치료가 가능한 반면, SLIT은 제품화되어 있는 약제를 처방하면 환자가 구입하여 자가로 투약하는 방법으로 상대적으로 알레르겐 선택에 제한이 있을 수밖에 없다.

다항원에 감작된 환자에서 다항원 추출물을 이용한 면역치료는 이점이 있을 수 있는 부분으로 북미에서는 비교적 널리 시행되고 있으나, 유럽에서는 단일 또는 소수의 연관된 항원만을 이용하는 것을 선호하고 있다. 설하 점막의 제한된 흡수능력으로 인해 다항원 추출물을 이용한 SLIT은 효과적이지 않을 수 있으며, 최근 연구에서 다항원에 감작된 환자에서 단일항원을 이용한 면역요법을 통해 충분한 효과를 낼 수 있었다는 보고가 근거가 되고 있다.²¹ 그 예로, 큰조아재비(timothy)와 잡초 등을 포함한 여러 항원들에 모두 감작된 환자에서 큰조아재비 추출물 한 가지만 이용하여 SLIT을 시행했을 때 증상 개선의 효과가 있었다는 보고가 있다.²³

2) 제형 및 복용 방법

SLIT은 항원 추출물을 구강점막으로 노출시키는 것이기 때문에 점적이 가능한 용액, 침에 잘 녹는 정제 형태로 개발되어 있다. 항원 추출물의 역가 표준화는 치료의 임상효과를 높이는데 중요한데, 정제 제형은 용액 제형에 비하여 투여 용량의 오차를 줄이고 환자들이 쉽게 사용할 수 있어서 복용 순응도를 더 높일 수 있다.¹⁶ SLIT으로 투여하는 알레르겐은 SCIT으로 투여하는 양보다 50-100배 더 높게 투여한다. 현재 집먼지진드기와 꽃가루(ragweed, timothy) 항원 추출물을 이용한 정제 형태의 SLIT만이 미국 Food and Drug Administration 승인되어 있다.

복용 방법은 식전 30분, 최소 1-3분 이상 혀 밑에 투약 후 머문 후 삼키도록 한다. 일반적으로, 최소한 3년 이상의 치료 기간을 권장한다.¹³ 좋은 효과를 고려한 치료 기간은 약제마다 차이가 있으며 이견을 보이는 부분으로 추가적인 연구가 필요하다.

3) 국내 시판 중인 약제

현재 국내에서 시판 중인 SLIT을 위한 면역치료제는 국내 환경에서 중요한 항원인 집먼지진드기 항원 추출물을 이용한 제품들이

Table 3. 현재 국내에서 시판 중인 설하면역요법 약물의 종류

상품명	스타로랄 설하액	엑트어 설하정 초기/유지치료단계	아카리작스 설하정	라이스정
성분명	House dust mites purified extract	European house dust mites purified extract, America house dust mites purified extract	Acarizax 12SQ House Dust Mite Sublingual Tab	Allergoid
제조사	STALLERGENES (France)	STALLERGENES (France)	ALK-Abello (Denmark)	Lofarma (Italy)
판매사	(주)보령바이오파마	(주)보령바이오파마	한국애보트	(주)신영
함량	Allergen extract 집먼지진드기정제추출물 10 IR/10 mL/vial 300 IR/10 mL/vial	Allergen extract 아메리카집먼지진드기정제추출물, 유럽집먼지진드기정제추출물 100 IR/100 mg/정, 300 IR/100 mg/정	유럽집먼지진드기정제추출물 6SQ 아메리카집먼지진드기정제추출물 6SQ	Allergoid 집먼지진드기정제추출물 300 AU/정 1,000 AU/정
제형	용액	설하정	설하정	설하정

다(Table 3). 그 종류로는 알레르겐 추출물을 혀 밑에 떨어뜨려 시행하는 용액 형태의 스타로랄300 설하액(보령바이오파마/Staller-genes, allergen extract, 집먼지진드기), 혀 밑에 녹여서 사용하는 정제 형태의 엑트어 설하정(보령바이오파마/Stallergenes, allergen extract, 집먼지진드기), 아카리작스 12SQ집먼지진드기 설하정(한국애보트, allergen extract, 집먼지진드기), 라이스정(신영로파마/Lofarma, allergoid, 집먼지진드기) 등이 있다.

에서 조금 더 크게 나타났다. 알레르기비염 증상점수는 계절성 알레르겐 -0.34 (95% CI, -0.44 to -0.25), 통년성 알레르겐 -0.93 (95% CI, -1.69 to -0.17)이었으며, 약제사용 점수는 각각 -0.30 (95% CI, -0.41 to -0.19), -0.43 (95% CI -0.89 to 0.02)이었다.²⁶ 알레르기비염에서 SLIT과 위약 사이의 코증상점수(total nasal symptom score)를 비교할 때, 집먼지진드기와 잔디 꽃가루, 잡초 꽃가루 설하정 모두 위약보다 유의하게 증상이 개선되었다.²⁷

치료 효과

요약

1. 알레르기비염에서 SLIT은 증상을 완화시키고 약물사용을 감소시킨다. (High)
2. SLIT의 치료 효과 판정은 증상 호전과 약물 사용의 감소로 한다. 이를 평가하기 위해 visual analogue scale (VAS), combined symptoms and medication scores (CSMS)를 사용할 수 있다. (High)
3. 면역요법을 받는 환자들에서 경과 관찰 중 치료 효과 판단을 위해 혈청 sIgE 및 sIgG4의 측정과 피부시험을 고려해 볼 수 있다. (Very low)

1) SLIT의 효과

코크란 리뷰에 따르면, SLIT은 알레르기비염에서 위약과 비교하여 유의하게 증상 호전을 보였으며, 약물사용 또한 유의하게 감소시켰다.²⁴ 알레르기비염 증상 점수는 표준화 평균차이(standardized mean difference, SMD)가 -0.49 (95% confidence interval [CI], -0.64 to -0.34) 감소하였고, 약물사용 점수는 -0.32 (95% CI, -0.43 to -0.21)의 차이가 있었다. 대부분의 체계적 문헌고찰에서는 위약 대비 SLIT의 효능은 SMD 0.3-0.5 정도로 보고하였고, 치료 기간이 12개월 이상일수록 그 효과는 커진다(SMD, 0.7).²⁵

위약 대비 SLIT의 효과를 계절성 알레르겐과 통년성 알레르겐으로 나누어서 비교했을 때, 효과 크기(effect size)는 통년성 알레르겐

2) SCIT과 SLIT의 효능 비교

SLIT과 SCIT에 대한 유효성 비교는 대부분 간접 비교에 기반한 메타분석이며, 무작위시험이 거의 없어 둘 중 어느 것이 더 효과적 인지에 대한 근거는 부족한 실정이다.²⁵ 집먼지진드기에 대한 SCIT과 SLIT을 직접적으로 비교한 무작위시험에서, 한 연구는 SCIT이 SLIT보다 3년간의 치료 종료 시 증상 개선에 더 효과적이라고 보고 하였으나 다른 연구에서는 치료 1년 후 증상 점수 및 약물 사용 점수는 차이가 없다고 보고하였다.^{28,29} 두 가지 면역요법을 네트워크 메타분석 연구로 비교하였을 때 집먼지진드기에 대한 네트워크 메타분석 결과는 SLIT에 비해 SCIT의 증상 개선 효과가 조금 더 큰 것으로 보고하였으나³⁰ 잔디 꽃가루에 대한 SCIT, SLIT 설하정 및 용액 모두 증상점수 및 약물 사용 점수에는 차이가 없었다.³¹

3) 치료효과 판정

면역요법의 효과 판정에 있어 가장 중요한 지표는 CSMS이다 (Table 4).³² 코증상(코가려움, 재채기, 콧물, 코막힘)과 눈증상(가려움/충혈, 눈물) 6가지에 대해 0-3점으로 표시한다. 약물 사용 점수는 경구/국소 H1-항히스타민제 1점, 비강 내 스테로이드제 2점, 경구 스테로이드제를 3점으로 하여 매일 점수를 매긴다. 증상 점수는 총점을 6으로 나누어 0-3점으로 변환시킨 후 약물 사용 점수와 더해 총점을 계산한다. 이외에도 삶의 질 측정 도구로 12-item Short Form health survey 또는 36-item Short Form health survey를 사용할 수 있고, rhinoconjunctivitis quality of life questionnaire를 이용하여 증상 개선 정도를 평가할 수 있다.³³⁻³⁵ 실제 임상

Table 4. Combined symptoms and rescue medication score (CSMS)

(A) 증상점수		
	(점수 0-3)	0=증상 없음 1=경증(증상/증후가 있으나 경미하여 쉽게 견딜 수 있음) 2=중등도 증상(증상/증후가 분명하나 견딜만함) 3=중증 증상(증상/증후가 심하여 견디기 어렵고 일상생활이 나 수면을 방해함)
비증상	코가려움	0-3
	재채기	0-3
	콧물	0-3
	코막힘	0-3
결막증상	눈가려움/충혈	0-3
	눈물	0-3
(총) 매일 증상점수(dSS)		0-3 (최대 점수가 3점임, 예시, 총점 18점/6 항목)
(B) 약물 사용 점수		
	경구 그리고/또는 (안약 혹은 비강 내) 비진정성 H1AH	1
	INS 그리고/또는 H1AH	2
	경구 스테로이드제 그리고/또는 INS 그리고/또는 H1AH	3
(총) 매일 약물 사용 점수 (dMS)		0-3 (최대 점수가 3점임, 예시, 총점 18점/6 항목)
CSMS	dSS (0-3)+dMS (0-3)	0-6

dSS, daily symptom score; H1AH, H-1 anti-histamines; INS, intranasal steroids.

에서는 VAS를 이용하는 것도 도움이 된다.¹

SLIT에서 치료 효과를 모니터링할 수 있는 바이오마커에 대한 근거는 부족한 실정이다. 면역요법의 기전에 따라 혈청 sIgE는 감소하고 혈청 sIgG4는 증가한다고 알려져 있으나, SCIT보다 차이가 적거나 변화가 없다는 보고도 있다.¹⁶ 잔디 꽃가루에 대한 SLIT을 2년간 시행 후 혈액의 바이오마커를 분석한 연구에서, 혈청 sIgE는 치료 후 1달째 초기 증가 구간을 거쳐, 치료 기간 동안 유의하게 감소하였으며, 혈청 sIgG4는 치료 후 1년째 약 40배 정도 증가하여 이후 기간 동안 유지되었다.³⁶ 또 다른 잔디 꽃가루에 대한 SLIT 연구에서, 2-3년간 치료 후 혈액에서 sIgG2와 sIgG4가 양성인 기억 B세포가 증가되었다고 보고하였다.³⁷ 면역요법에 효과가 있는 환자에서 그렇지 않은 경우보다 진단 당시 혈청 sIgE와 tIgE의 비(sIgE/tIgE ratio)가 높다는 연구 결과도 있었다.³⁸ 이외에도 혈액을 이용한 다중오믹스분석 및 염기서열분석 등을 통한 기법으로 SLIT에 대한 바이오마커를 발굴하려는 연구가 시도되고 있다.³⁶

부작용과 처치

요약

1. SLIT의 첫 번째 투약 후 30분 동안 병원에서 환자를 관찰해야 하며, 아나필락시스에 대처할 수 있는 장비와 의료진의 감독이 필요하다. (Low)
2. SLIT 환자들에게 발생할 수 있는 부작용과, 그에 대한 대처법을 숙지할 수 있도록 정보를 제공해야 한다. (Very low)

SLIT은 안전한 치료법으로 알려져 있으며, 전신부작용 발생 비율은 약 1.1% 정도로 SCIT (2.4%)보다 상대적으로 낮다.^{39,40} SCIT에 비하여 전신부작용은 덜 발생하지만, SLIT에서도 아나필락시스와 같은 부작용이 보고된 바 있으므로 역시 주의를 요한다.⁴¹ 첫 번째 투약 후 반드시 최소 30분 동안 환자를 관찰해야 하며, 아나필락시스에 대처할 수 있는 의료진의 감독이 필요하다. 대부분의 부작용은 주로 집에서 발생하므로 환자들은 부작용(특히 심각한 부작용)에 대하여 인지하고 관리할 수 있도록 충분한 정보를 제공받아야 한다. 만약 1회 이상의 아나필락시스와 같은 심각한 부작용이 발생한 경우 치료의 이득과 위험에 대해 다시 논의하고 치료를 지속할지 여부를 결정해야 한다.^{13,42} 조절되지 않는 중증 천식 또는 SLIT으로 인해 천식의 악화가 반복될 경우에는 주의가 필요하다.⁴²

일시적인 국소 점막 반응(구강 소양증, 감각 이상, 점막 부종, 인후 자극 등) 또는 복통이 치료 초기에 주로 발생한다.⁴¹ 대부분의 국소 증상은 경미한 정도로 대개 저절로 회복되며, 4%~8% 이하에서 치료 중단으로 이어진다는 보고가 있다.^{11,43-45} 환자가 발치 또는 구강 내 수술을 받은 경우, 유치 탈락 후, 입안의 궤양이나 상처가 발생한 경우, 천식 환자가 상기도감염에 걸린 경우에는 부작용을 줄이기 위해 일시적으로 치료를 중단할 수 있다(Table 5).

결과 관찰 및 종료, 자연 경과에 미치는 영향, 지속 효과

요약

SLIT은 최소 3년 이상 치료하며, 치료 중단 후에도 장기간 효과가 지속된다. (High)

Table 5. 설하면역요법 중 발생 가능한 상황에 대한 대처법

No.	발생 가능한 상황	전문가 권유
1	1-7일간 약제 중단	용량 감소 불필요
2	8-14일간 약제 중단	용량 감소는 불필요하나 용량을 증량 중이었다면 첫 번째 용량부터 재시작
3	>14일간 약제 중단	의사와 상의하여 변경할 용량 결정하고 클리닉에 내원하여 의료진 관찰 하에 복용
4	스케일링	24시간 후 복용
5	발치, 잇몸 수술, 헤르페스, 구내염, 궤양 등	완치할 때까지 복용 중단
6	장염	완치할 때까지 복용 중단
7	식품 또는 약물에 의한 중등도 이상의 과민반응 발생	중단하고 72시간 이내 의사와 상담
8	베타차단제	상대적 금기
9	Monoamine oxidase 억제제	상대적 금기
10	안지오텐신 전환효소 억제제(angiotensin converting enzyme inhibitor)	복용 가능
11	비스테로이드성 소염진통제(nonsteroidal anti-inflammatory drug)	복용 가능

1) 경과 관찰 및 종료

면역요법의 효능을 평가하는 대부분의 임상시험에서는 치료 후 1-2년 동안 환자를 추적 관찰하였다. 잔디 꽃가루에 대한 SLIT 연구에서 3년간 치료 후 2년간 추적 관찰 기간 동안 지속적인 이득을 보였다.⁴⁶⁻⁴⁹ 집먼지진드기에 대한 SLIT에 대해서는 1년간 치료 후 1년 동안 효과를 지속하였으며,⁵⁰ 1년/2년/3년 치료 결과를 비교한 연구에서는 3년간 치료한 경우에 코증상 점수, 삶의 질, 약물 사용의 감소 등에서 모두 임상적 이득이 더 컸다.⁵¹ 치료 중단 후 장기적인 효과를 얻기 위해서는 최소 3년의 치료가 권장된다.

면역요법의 치료 기간은 환자의 임상반응, 중증도, 부작용 이력, 선호도 등을 고려하여 개별적으로 정해야 한다.⁵² 면역요법에 대한 반응을 정기적으로 평가해야 하며, 면역요법 중단 후 재발을 고려하여 치료 이득과 편의성을 고려하여 3년 이상 지속하는 것이 좋다.

2) 자연 경과에 미치는 영향

주로 소아 알레르기비염 환자에서 SLIT의 천식 예방 효과에 대해 연구되었으며, SLIT은 천식 발생 감소와 새로운 항원 감작의 감소 효과가 있었다.^{53,54} 3년간 SLIT을 받은 경우와 비교하여 면역요법을 시행하지 않은 대조군에서는 3년 뒤 천식 발생률이 3.8배 높았다.⁵⁴ 기도과민성이 있었던 소아 환자에서는 SLIT 후 메타콜린유발시험 양성 비율이 감소하였다.⁵³ 하지만, 2018년 유럽에서 발표한 무작위 임상시험에서, 잔디 꽃가루 알레르기비염으로 진단된 812명의 소아 환자에서 SLIT은 천식의 발생 시점까지 유의한 차이가 없었다.⁴⁹ 집먼지진드기 항원에 단독으로 감작된 환자들에서 SLIT을 3, 4, 5년간 시행한 환자를 대조군과 비교하였을 때, 대조군은 적어도 1개의 새로운 항원에 감작된 반면, 치료군에서는 각각 21.4%, 12.5%, 11.7%로 대조군에 비해 낮았으며 치료 기간이 길수록 그 빈도는 줄어들었다.⁵⁵ 집먼지진드기(Der p 1, Der p 2) 및 꽃가루(Phl p 1, Par j 1, Bet v 1)에 대한 SLIT을 약물치료만 시행한 대조군과 비교하였을 때 새로운 항원 감작은 SLIT군에서 유의하게 낮았으며(3.1% vs. 34.8%;

odds ratio [OR], 16.85; 95% CI, 5.73-49.13), 경증 지속성 천식 또한 적게 발생하였다(1.5% vs. 28.8%; OR, 0.04; 95% CI, 0.01-0.17).⁵³

3) 지속 효과

SLIT 중단 후 치료 효과가 지속되는가에 대해서는 많은 무작위 임상시험을 통해 입증되었다.⁵⁶ 잔디 꽃가루에 대한 SLIT을 3년 동안 시행한 후 추적 관찰하였을 때, 치료 종료 후 4년까지도 증상 개선 및 약제사용 감소 효과가 있었다.⁵⁷ 집먼지진드기에 대한 SLIT을 3년 시행한 경우 임상적 효과는 치료 후 7년 동안 지속되었고, 4년 또는 5년 치료를 받은 환자의 경우 8년 동안 임상 효과가 지속되었다.⁵⁵

결론

알레르기 면역요법은 원인 알레르겐을 점진적으로 증량 투여하여, 알레르겐에 대한 내성을 유발하여 환자의 알레르기 증상을 경감 혹은 소실시키는 치료로, 현재까지 알레르기질환의 완치를 유도하거나 경과를 변화시키는, 발병기전에 따른 유일한 근본 치료방법이라 할 수 있다. SLIT은 전통적인 SCIT이 가지는 주사에 따른 전신적인 부작용의 발생 위험성을 줄이고, 집에서 자가 투여가 가능한 장점을 가지고 있다. 최근에는 용액 제형에서 정제 형태로 투약 형태가 변화했으며, 현재까지 발표된 임상 연구들을 종합해보면 알레르기비염과 천식에 대해 효과적이며, 안전한 치료법으로 정립되었다. 이 가이드라인을 통해 저자들은 SLIT을 시행하고자 하거나, 이미 시행하고 있는 임상들이 SLIT의 기전, 환자의 여건이나 선호도에 따른 치료 대상 선정, 치료 효과, 부작용, 자연 경과 및 지속 효과 등을 충분히 이해하고, 보다 적극적으로 알레르기질환 치료를 시행할 수 있을 것으로 기대한다.

감사의 글(ACKNOWLEDGMENTS)

이 면역치료 진료지침은 대한천식알레르기학회의 연구비 지원을 받아서 제작되었습니다. 지침 제작에 참여하신 대한천식알레르기학회 면역요법/알레르겐연구팀의 모든 선생님들께 감사를 드립니다.

이 논문은 *Allergy Asthma Immunol Res* (AAIR) 잡지에 1차 출판된 논문(<https://doi.org/10.4168/aa.2024.16.1.9>)의 2차 출판물로 AAIR/AARD 잡지 편집장과 저자들의 2차 출판 허가를 받았습니다.

REFERENCES

- Jutel M, Agache I, Bonini S, Burks AW, Calderon M, Canonica W, et al. International consensus on allergy immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 2015;136:556-68.
- Noon L. Prophylactic inoculation against hay fever. *Lancet* 1911;177:1572-3.
- Freeman J. Further observations on the treatment of hay fever by hypodermic inoculations of pollen vaccine. Historical document. *Ann Allergy* 1960;18:427-34.
- Hur GY, Kim TB, Kim ST, Han MY, Nahm DH, Lee YW, et al. Allergy immunotherapy. *Korean J Asthma Allergy Clin Immunol* 2010;30:153-83.
- Balshe H, Helfand M, Schunemann HJ, Oxman AD, Kunz R, Brozek J, et al. GRADE guidelines: 3. Rating the quality of evidence. *J Clin Epidemiol* 2011;64:401-6.
- Lawrence MG, Steinke JW, Borish L. Basic science for the clinician: mechanisms of sublingual and subcutaneous immunotherapy. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2016;117:138-42.
- Ozdemir C, Kucuksezer UC, Akdis M, Akdis CA. Mechanisms of aeroallergen immunotherapy: subcutaneous immunotherapy and sublingual immunotherapy. *Immunol Allergy Clin North Am* 2016;36:71-86.
- Mascarell L, Lombardi V, Louise A, Saint-Lu N, Chabre H, Moussu H, et al. Oral dendritic cells mediate antigen-specific tolerance by stimulating TH1 and regulatory CD4+ T cells. *J Allergy Clin Immunol* 2008;122:603-9.e5.
- Mascarell L, Saint-Lu N, Moussu H, Zimmer A, Louise A, Lone Y, et al. Oral macrophage-like cells play a key role in tolerance induction following sublingual immunotherapy of asthmatic mice. *Mucosal Immunol* 2011;4:638-47.
- Allam JP, Novak N, Fuchs C, Asen S, Berge S, Appel T, et al. Characterization of dendritic cells from human oral mucosa: a new Langerhans' cell type with high constitutive FcεpsilonRI expression. *J Allergy Clin Immunol* 2003;112:141-8.
- Didier A, Malling HJ, Worm M, Horak F, Jager S, Montagut A, et al. Optimal dose, efficacy, and safety of once-daily sublingual immunotherapy with a 5-grass pollen tablet for seasonal allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 2007;120:1338-45.
- Bergmann KC, Demoly P, Worm M, Fokkens WJ, Carrillo T, Tabar AI, et al. Efficacy and safety of sublingual tablets of house dust mite allergen extracts in adults with allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 2014;133:1608-14.e6.
- Roberts G, Pfaar O, Akdis CA, Ansotegui IJ, Durham SR, Gerth van Wijk R, et al. EAAACI guidelines on allergen immunotherapy: allergic rhinoconjunctivitis. *Allergy* 2018;73:765-98.
- Pfaar O, Bachert C, Bufe A, Buhl R, Ebner C, Eng P, et al. Guideline on allergen-specific immunotherapy in IgE-mediated allergic diseases: S2k Guideline of the German Society for Allergology and Clinical Immunology (DGAKI), the Society for Pediatric Allergy and Environmental Medicine (GPA), the Medical Association of German Allergologists (AeDA), the Austrian Society for Allergy and Immunology (ÖGAI), the Swiss Society for Allergy and Immunology (SGAI), the German Society of Dermatology (DDG), the German Society of Oto-Rhino-Laryngology, Head and Neck Surgery (DGHNO-KHC), the German Society of Pediatrics and Adolescent Medicine (DGKJ), the Society for Pediatric Pneumology (GPP), the German Respiratory Society (DGP), the German Association of ENT Surgeons (BV-HNO), the Professional Federation of Paediatricians and Youth Doctors (BVKJ), the Federal Association of Pulmonologists (BDP) and the German Dermatologists Association (BVDD). *Allergo J Int* 2014;23:282-319.
- Brozek JL, Bousquet J, Baena-Cagnani CE, Bonini S, Canonica GW, Casale TB, et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) guidelines: 2010 revision. *J Allergy Clin Immunol* 2010;126:466-76.
- Canonica GW, Cox L, Pawankar R, Baena-Cagnani CE, Blaiss M, Bonini S, et al. Sublingual immunotherapy: World Allergy Organization position paper 2013 update. *World Allergy Organ J* 2014;7:6.
- Korean Rhinologic Society. Allergic rhinitis update, 4th ed. Seoul (Korea): Korean Rhinologic Society; 2022.
- Korean Academy of Asthma, Allergy and Clinical Immunology. Korean guidelines for allergic rhinitis. Seoul (Korea): Korean Academy of Asthma, Allergy and Clinical Immunology; 2015.
- Guez S, Vatrinet C, Fadel R, Andre C. House-dust-mite sublingual-swallow immunotherapy (SLIT) in perennial rhinitis: a double-blind, placebo-controlled study. *Allergy* 2000;55:369-75.
- Hirsch T, Sahn M, Leupold W. Double-blind placebo-controlled study of sublingual immunotherapy with house dust mite extract (D.pt.) in children. *Pediatr Allergy Immunol* 1997;8:21-7.
- Marogna M, Spadolini I, Massolo A, Zanon P, Berra D, Chiodini E, et al. Effects of sublingual immunotherapy for multiple or single allergens in polysensitized patients. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2007;98:274-80.
- Nolte H, Bernstein DI, Nelson HS, Kleine-Tebbe J, Sussman GL, Seitzberg D, et al. Efficacy of house dust mite sublingual immunotherapy tablet in North American adolescents and adults in a randomized, placebo-controlled trial. *J Allergy Clin Immunol* 2016;138:1631-8.
- Amar SM, Harbeck RJ, Sills M, Silveira LJ, O'Brien H, Nelson HS. Response to sublingual immunotherapy with grass pollen extract: monotherapy versus combination in a multiallergen extract. *J Allergy Clin Immunol* 2009;124:150-6.e1-5.
- Radulovic S, Calderon MA, Wilson D, Durham S. Sublingual immunotherapy for allergic rhinitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;2010:CD002893.
- Wise SK, Lin SY, Toskala E, Orlandi RR, Akdis CA, Alt JA, et al. International consensus statement on allergy and rhinology: allergic rhinitis. *Int Forum Allergy Rhinol* 2018;8:108-352.
- Radulovic S, Wilson D, Calderon M, Durham S. Systematic reviews of sublingual immunotherapy (SLIT). *Allergy* 2011;66:740-52.
- Durham SR, Creticos PS, Nelson HS, Li Z, Kaur A, Meltzer EO, et al. Treatment effect of sublingual immunotherapy tablets and pharmacotherapies for seasonal and perennial allergic rhinitis: pooled analyses. *J Allergy Clin Immunol* 2016;138:1081-8.e4.
- Xian M, Feng M, Dong Y, Wei N, Su Q, Li J. Changes in CD4+CD25+ FoxP3+ regulatory T cells and serum cytokines in sublingual and subcutaneous immunotherapy in allergic rhinitis with or without asthma. *Int*

- Arch Allergy Immunol 2020;181:71-80.
29. Tahamiler R, Saritzali G, Canakcioglu S, Ozcora E, Dirican A. Comparison of the long-term efficacy of subcutaneous and sublingual immunotherapies in perennial rhinitis. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec* 2008; 70:144-50.
 30. Kim JY, Jang MJ, Kim DY, Park SW, Han DH. Efficacy of subcutaneous and sublingual immunotherapy for house dust mite allergy: a network meta-analysis-based comparison. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2021;9: 4450-8.e6.
 31. Nelson H, Cartier S, Allen-Ramey F, Lawton S, Calderon MA. Network meta-analysis shows commercialized subcutaneous and sublingual grass products have comparable efficacy. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2015; 3:256-66.e3.
 32. Pfaar O, Demoly P, Gerth van Wijk R, Bonini S, Bousquet J, Canonica GW, et al. Recommendations for the standardization of clinical outcomes used in allergen immunotherapy trials for allergic rhinoconjunctivitis: an EAACI Position Paper. *Allergy* 2014;69:854-67.
 33. Bousquet J, Bullinger M, Fayol C, Marquis P, Valentin B, Burtin B. Assessment of quality of life in patients with perennial allergic rhinitis with the French version of the SF-36 Health Status Questionnaire. *J Allergy Clin Immunol* 1994;94:182-8.
 34. Juniper EF, Guyatt GH. Development and testing of a new measure of health status for clinical trials in rhinoconjunctivitis. *Clin Exp Allergy* 1991;21:77-83.
 35. Laforest L, Bousquet J, Pietri G, Sazonov Kocivar V, Yin D, Pacheco Y, et al. Quality of life during pollen season in patients with seasonal allergic rhinitis with or without asthma. *Int Arch Allergy Immunol* 2005;136: 281-6.
 36. Barker-Tejeda TC, Bazire R, Obeso D, Mera-Berriatua L, Rosace D, Vazquez-Cortes S, et al. Exploring novel systemic biomarker approaches in grass-pollen sublingual immunotherapy using omics. *Allergy* 2021;76:1199-212.
 37. Heeringa JJ, McKenzie CI, Varese N, Hew M, Bakx A, Aui PM, et al. Induction of IgG(2) and IgG(4) B-cell memory following sublingual immunotherapy for ryegrass pollen allergy. *Allergy* 2020;75:1121-32.
 38. Di Lorenzo G, Mansueto P, Pacor ML, Rizzo M, Castello F, Martinelli N, et al. Evaluation of serum s-IgE/total IgE ratio in predicting clinical response to allergen-specific immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 2009; 123:1103-10, 1110.e1-4.
 39. Calderón MA, Vidal C, Rodríguez Del Río P, Just J, Pfaar O, Tabar AI, et al. European Survey on Adverse Systemic Reactions in Allergen Immunotherapy (EASSI): a real-life clinical assessment. *Allergy* 2017;72:462-72.
 40. Rodríguez Del Río P, Vidal C, Just J, Tabar AI, Sanchez-Machin I, Eberle P, et al. The European Survey on Adverse Systemic Reactions in Allergen Immunotherapy (EASSI): a paediatric assessment. *Pediatr Allergy Immunol* 2017;28:60-70.
 41. Calderón MA, Simons FE, Malling HJ, Lockey RF, Moingeon P, Demoly P. Sublingual allergen immunotherapy: mode of action and its relationship with the safety profile. *Allergy* 2012;67:302-11.
 42. Greenhawt M, Oppenheimer J, Nelson M, Nelson H, Lockey R, Lieberman P, et al. Sublingual immunotherapy: a focused allergen immunotherapy practice parameter update. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2017; 118:276-82.e2.
 43. Blaiss M, Maloney J, Nolte H, Gawchik S, Yao R, Skoner DP. Efficacy and safety of timothy grass allergy immunotherapy tablets in North American children and adolescents. *J Allergy Clin Immunol* 2011;127:64-71, 71.e1-4.
 44. Dahl R, Stender A, Rak S. Specific immunotherapy with SQ standardized grass allergen tablets in asthmatics with rhinoconjunctivitis. *Allergy* 2006; 61:185-90.
 45. Mosbech H, Deckelmann R, de Blay F, Pastorello EA, Trebas-Pietras E, Andres LP, et al. Standardized quality (SQ) house dust mite sublingual immunotherapy tablet (ALK) reduces inhaled corticosteroid use while maintaining asthma control: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Allergy Clin Immunol* 2014;134:568-75.e7.
 46. Didier A, Malling HJ, Worm M, Horak F, Sussman GL. Prolonged efficacy of the 300IR 5-grass pollen tablet up to 2 years after treatment cessation, as measured by a recommended daily combined score. *Clin Transl Allergy* 2015;5:12.
 47. Durham SR, Emminger W, Kapp A, Colombo G, de Monchy JG, Rak S, et al. Long-term clinical efficacy in grass pollen-induced rhinoconjunctivitis after treatment with SQ-standardized grass allergy immunotherapy tablet. *J Allergy Clin Immunol* 2010;125:131-8.e1-7.
 48. Durham SR, Emminger W, Kapp A, de Monchy JG, Rak S, Scadding GK, et al. SQ-standardized sublingual grass immunotherapy: confirmation of disease modification 2 years after 3 years of treatment in a randomized trial. *J Allergy Clin Immunol* 2012;129:717-25.e5.
 49. Valovirta E, Petersen TH, Piotrowska T, Laursen MK, Andersen JS, Sørensen HF, et al. Results from the 5-year SQ grass sublingual immunotherapy tablet asthma prevention (GAP) trial in children with grass pollen allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2018;141:529-38.e13.
 50. Okubo K, Masuyama K, Imai T, Okamiya K, Stage BS, Seitzberg D, et al. Efficacy and safety of the SQ house dust mite sublingual immunotherapy tablet in Japanese adults and adolescents with house dust mite-induced allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 2017;139:1840-8.e10.
 51. Lin Z, Liu Q, Li T, Chen D, Xu R. The effects of house dust mite sublingual immunotherapy in patients with allergic rhinitis according to duration. *Int Forum Allergy Rhinol* 2016;6:82-7.
 52. Cox L, Nelson H, Lockey R, Calabria C, Chacko T, Finegold I, et al. Allergen immunotherapy: a practice parameter third update. *J Allergy Clin Immunol* 2011;127(1 Suppl):S1-55.
 53. Marogna M, Tomassetti D, Bernasconi A, Colombo F, Massolo A, Businco AD, et al. Preventive effects of sublingual immunotherapy in childhood: an open randomized controlled study. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2008;101:206-11.
 54. Novembre E, Galli E, Landi F, Caffarelli C, Pifferi M, De Marco E, et al. Coseasonal sublingual immunotherapy reduces the development of asthma in children with allergic rhinoconjunctivitis. *J Allergy Clin Immunol* 2004;114:851-7.
 55. Marogna M, Spadolini I, Massolo A, Canonica GW, Passalacqua G. Long-lasting effects of sublingual immunotherapy according to its duration: a 15-year prospective study. *J Allergy Clin Immunol* 2010;126:969-75.
 56. Passalacqua G, Bagnasco D, Canonica GW. 30 years of sublingual immunotherapy. *Allergy* 2020;75:1107-20.
 57. Didier A, Malling HJ, Worm M, Horak F, Sussman G, Melac M, et al. Post-treatment efficacy of discontinuous treatment with 300IR 5-grass pollen sublingual tablet in adults with grass pollen-induced allergic rhinoconjunctivitis. *Clin Exp Allergy* 2013;43:568-77.
 58. Lee HY, Lee SM, Kang SY, Kim K, Kim JH, Ryu G, et al. KAAACI guidelines for allergen immunotherapy. *Allergy Asthma Immunol Res* 2023; 15:725-56.