

알레르기 면역요법과 생물학제제 병용요법: 알레르기 질환 관리의 새로운 패러다임

강성윤,¹ 류광희,² 지혜미,³ 최정희,⁴ 박중원⁵

¹가천대학교 의과대학 가천대길병원 호흡기알레르기내과, ²성균관대학교 의과대학 삼성서울병원 이비인후과, ³차의과학대학교 분당차병원 소아청소년과, ⁴한림대학교 동탄성심병원 호흡기알레르기내과, ⁵연세대학교 의과대학 내과학교실

Combined therapy of allergen specific immunotherapy and biologics: A new paradigm in the management of allergic diseases

Sung-Yoon Kang,¹ Gwanghui Ryu,² Hye Mi Jee,³ Jeong-Hee Choi,⁴ Jung-Won Park⁵

¹Division of Pulmonology and Allergy, Department of Internal Medicine, Gachon University Gil Medical Center, Gachon University College of Medicine, Incheon; ²Department of Otorhinolaryngology-Head and Neck Surgery, Samsung Medical Center, Sungkyunkwan University School of Medicine, Seoul; ³Department of Pediatrics, CHA Bundang Medical Center, CHA University School of Medicine, Seongnam; ⁴Department of Pulmonology and Allergy, Hallym University Dongtan Sacred Heart Hospital, Hwaseong; ⁵Department of Internal Medicine, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

Allergen specific immunotherapy (AIT) is a well-established, disease-modifying treatment for allergic rhinitis, asthma, and *Hymenoptera* venom allergy. In recent years, monoclonal antibodies targeting the key mediators of type 2 immunity, such as immunoglobulin E (IgE), interleukin (IL)-4, IL-13, and thymic stromal lymphopoietin (TSLP), have emerged as a promising strategy to enhance AIT efficacy, improved safety, and enabled earlier symptom control. Anti-IgE therapy remains most well-established and widely studied, demonstrating consistent benefits in enhancing both safety and efficacy. Anti-IL-4/IL-13 receptor antibodies may contribute to improvement in immunologic profiles, although their clinical impact appears modest in a short term. Notably, the combination of AIT with anti-TSLP therapy has shown sustained immunomodulatory effects and clinical improvement lasting up to one year posttreatment. Despite these encouraging findings, the optimal dosing regimens, treatment duration, cost-effectiveness, and criteria for appropriate patient selection have not yet been clearly established. Further studies are needed to address these gaps and to guide the development of personalized therapeutic strategies for the management of allergic diseases. (*Allergy Asthma Respir Dis* 2025;13:138-147)

Keywords: Allergen specific immunotherapy, Biologics, Omalizumab, Dupilumab, Tezepelumab

서론

알레르기 질환은 전 세계적으로 점차 증가하고 있는 주요한 문제 중 하나로 천식, 알레르기비염, 식품알레르기과 같은 다양한 형태로 나타난다.^{1,2} 이들 질환은 immunoglobulin (Ig)E 매개 반응과 T helper (Th)2 세포 편향이라는 면역학적 특징을 공유하며 다양한 알레르기 증상을 유발한다.³ 현재까지 이러한 증상을 조절하기 위해 화학 매개체(히스타민, 류코트리엔 등)에 대한 억제약물(항히

스타민제, 류코트리엔 수용체 길항제 등) 혹은 알레르기 염증을 억제하는 항 염증약물(스테로이드제, 면역억제제 등)이 주로 사용되고 있으나 증상 조절을 넘어 질환 경과를 바꾸지 못하는 한계가 있다.

이와 달리, 알레르기 면역요법(allergen specific immunotherapy, AIT)은 질환의 병태생리를 표적으로 하는 유일한 질병 변형 치료(disease-modifying therapy)로, 알레르겐 특이 면역 관용(immune tolerance)을 유도하여 장기적인 증상 개선과 재발 억제를 기대할

Correspondence to: Jeong-Hee Choi <https://orcid.org/0000-0002-0599-875X>
Department of Pulmonology and Allergy, Hallym University Dongtan Sacred Heart Hospital, 7 Keunjaebong-gil, Hwaseong 18450, Korea
Tel: +82-31-8086-2928, Fax: +82-31-8086-2482, Email: mdqueen@hallym.or.kr

Co-correspondence to: Jung-Won Park <https://orcid.org/0000-0003-0249-8749>
Department of Internal Medicine, Institute for Allergy, Yonsei University College of Medicine, 50-1 Yonsei-ro, Seodaemun-gu, Seoul 03722, Korea
Tel: +82-2-2228-1961, Fax: +82-2-2227-7932, Email: PARKJW@yuhs.ac
Received: June 23, 2025 Revised: July 17, 2025 Accepted: July 17, 2025

© 2025 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/>).

수 있다. AIT는 조절 T세포(regulatory T cell, Treg)의 발달을 유도하며, 항염증성 사이토카인인 interleukin (IL)-10, IL-35, transforming growth factor- β 를 분비하며 치료 시작 몇 주 내에 알레르겐 특이 IgG와 IgA 항체의 생산이 증가하며, 이는 IgE와 경쟁적으로 알레르겐과 결합하여 비만세포와 호염기구의 활성화를 억제한다. 이를 통해 Th2 면역 반응을 억제하고 Th1 면역 반응으로 전환시켜서 알레르기 염증을 줄이고 면역 균형을 복원하는 데 기여한다.³ 1911년 Noon에 의해 도입된 AIT는 110년 이상 임상 근거를 축적해 왔으며, 다양한 연구를 통해 계절성과 통년성 알레르기비염과 천식에서 그 효과가 입증되었다. 또한 AIT에 의해서 별독에 대한 중증 알레르기 반응을 95% 이상 예방하는 효과가 보고되고 있으며, 최근에는 소아를 중심으로 한 식품알레르기까지 그 적응증이 확대되고 있다.⁴⁻⁶ 그러나 AIT의 치료 효과가 강력하지 않은 데다, 초기 단계에서의 중증 이상반응(예: 아나필락시스), 낮은 순응도, 일부 환자군에서의 효과 불확실성은 AIT의 실제 적용을 제한하고 있는 요인으로 남아있다.^{6,7}

한편, 최근 개발된 생물학제제는 IgE, Th2 사이토카인(IL-4, IL-5, IL-13, 등)은 물론, thymic stromal lymphopoietin (TSLP), IL-25, IL-33과 같은 상피세포 유래 사이토카인(alarmin)을 정밀하게 억제할 수 있도록 설계되었다.⁸ 이러한 제제는 기존의 비특이적 치료제와 달리, 질환의 병태생리에서 핵심적으로 작용하는 분자들을 선택적으로 억제함으로써 보다 강력하고 지속적인 치료 효과를 유도하면서 부작용은 최소화할 수 있다는 장점을 지닌다. 실제로 생물학제제는 중증 천식, 만성부비동염, 아토피피부염, 식품알레르기 등 다양한 알레르기와 면역 질환에서 증상 완화는 물론, 염증 반응 자체를 억제하거나 면역 경로를 재조정하여 질환 악화를 방지하고 장기적인 예후를 개선할 수 있는 가능성을 보여주고 있다.

이러한 흐름 속에서, 생물학제제를 AIT와 병용하여 AIT의 한계를 보완하고 치료 효과를 높이려는 전략이 점차 주목받고 있다. 이에 이 종설에서는 AIT 중 피하면역요법(subcutaneous immunotherapy, SCIT) 혹은 설하면역요법(sublingual immunotherapy, SLIT)과 생물학제제 병용요법의 임상적 시사점을 종합적으로 고찰하고자 한다. 또한, 이러한 병용전략의 한계와 향후 적용 가능성, 그리고 필요한 후속 연구 과제에 대해서도 논의하고자 한다.

본 론

1. AIT의 현재와 문제점

AIT는 임상 효과가 입증된 치료법이지만, 치료 과정에서 발생되는 부작용과 장기적인 치료 기간은 여전히 고려해야 할 제한점으로 작용한다.^{7,9}

AIT에 의한 국소부작용은 약 26%~86%의 빈도로 폭넓게 관찰되며, 전신부작용의 발생 빈도는 표준 면역요법(conventional im-

muno-therapy)을 받은 환자에서는 1% 미만으로 보고되지만 급속 면역요법(rush immunotherapy)을 시행한 연구에서는 36%까지 보고되었다.^{10,11} 국소 부작용은 H1-항히스타민제나 경구 스테로이드제로 치치하며, 전신부작용의 경우 에피네프린 투여가 필요하다. 또한 AIT 치료 용량 조절도 뒤따라야 한다. 전신부작용이 자주 발생할 경우 AIT 지속여부를 결정해야 할 수도 있다.¹² AIT의 치료 효과와 면역관용을 유지하기 위해서 일정 수준 이상의 치료 기간이 필수적인데, 일반적으로 AIT는 초기 투여 후 서서히 용량을 증가시키는 '증량 단계'(build-up phase)를 거친 뒤, 일정한 용량을 지속적으로 유지하는 '유지 단계'(maintenance phase)로 전환되며, 이 유지 단계를 포함하여 최소 3년 이상의 지속적인 치료가 권장된다. 이는 임상 연구들을 통해 3년 이상 AIT를 유지한 환자군에서 증상의 유의미한 호전과 함께 치료 종료 이후에도 효과가 지속되는 것으로 나타났기 때문이다. AIT를 3년 미만으로 시행한 환자 중 약 30%는 치료 종료 후 3년 이내에 증상이 재발하는 것으로 보고되었고, 5년 이상 지속한 경우, 치료 종료 후 10년이 지난 시점에서도 재발률이 약 15%로 낮게 유지된다는 보고가 있다.^{13,14}

이처럼 치료에 수반되는 부작용과 장기적인 치료 기간은 AIT의 지속성(persistence)과 순응도(compliance)를 저해한다. 최근 발표된 체계적 문헌고찰에서는 실제 진료 환경에서 시행된 SCIT과 SLIT의 치료 지속성, 순응도와 치료 중단 사유를 비교·분석하였다.^{15,16} SCIT의 경우, 치료 시작 후 유지 단계에 도달한 비율은 44%~94%까지 다양하였으며, 1년 지속률은 76%, 3년 이상 치료 지속률은 16%~87%까지 다양하게 보고되었다. SLIT의 지속률은 전반적으로 SCIT보다 낮은 경향을 보였고, 3년 이상 지속률은 7%~59%로 다양하였다. 추적 기간이 길어질수록 지속률이 감소하는 양상은 두 AIT 모두에서 관찰되었다. 순응도 측면에서도 유사한 경향이 확인되는데, 치료 중단 없이 정해진 간격으로 AIT를 지속한 환자를 기준으로 볼 때 SCIT의 3년 순응도는 63%~73%였던 반면, SLIT은 객관적 지표(약국 기록, 약 보유일 등)를 기준으로 6개월 추적 시 순응도는 66%~75%, 1년 추적에서는 62%~72%, 2년 시점에서는 54%로 보고되었으며, 3년 이상 장기 추적 연구에서 순응도는 9.6%~38.0%로 더 낮았다. SLIT 역시 복용 일수를 기반으로 전체 환자군의 평균 순응도를 산출 시에도 관찰 기간이 길어질수록 감소하는 양상을 보였다.

2. AIT의 진화와 새로운 전략

AIT의 효과와 안전성을 향상시키고 환자 순응도를 높이기 위한 다양한 치료 전략이 시도되고 있으며, 그 중 하나로 생물학제제와의 병용뿐 아니라 면역반응을 조절하고 부작용을 최소화하기 위한 보조제(adjuvant)의 활용이 주목받고 있다. 보조제는 피하 조직 내에서 알레르겐의 전신 흡수 속도를 늦추고, 알레르겐에 대한 면역 반응의 방향성을 조절함으로써 알레르기 반응을 완화하고 면

역 관용을 유도하는 데 기여한다. 이러한 작용을 통해 치료의 안정성과 효능을 동시에 향상시키는 역할을 기대할 수 있다. 실제로 알루미늄 하이드록사이드, 미세결정 티로신, 인산칼슘, monophosphoryl lipid A (MPLA) 등 다양한 보조제가 SCIT 제형에 적용되고 있다.¹⁷ 아울러 기존 알레르겐 추출물 기반 치료의 한계를 극복하기 위한 차세대 면역요법 플랫폼에 대한 연구도 활발히 이루어지고 있다. 변형 알레르겐(allergoids)은 IgE 결합력을 낮추어 알레르기 반응 유발 가능성을 줄이면서도 면역원성을 유지하도록 설계되었고, 재조합 알레르겐은 특정 항원을 정밀하게 재현함으로써 환자 맞춤형 치료 가능성을 제시한다. 이외에도 T세포 또는 B세포 기반 펩타이드 면역요법, DNA 백신, 특히 IgG4 수동 면역요법 등은 면역 반응의 표적성과 안전성을 동시에 확보하는 접근으로, 전통적인 면역요법의 한계를 보완할 수 있는 가능성을 보여준다.¹⁸⁻²⁴ 이러한 새로운 전략은 여러 전임상과 초기 임상 연구를 통해 그 이론적 타당성과 면역학적 기전이 뒷받침되고 있으나, 실제 임상에서의 적용 확대를 위해서는 충분하고 체계적인 임상 근거의 축적이 지속적으로 요구된다.

3. AIT와 생물학제제 병용요법에 관한 임상적 고찰

알레르기 면역반응이 강한 환자의 경우에는 AIT의 증량과 유지 단계에서 이상반응이 발생할 위험이 크고, 또 중증 천식환자는 면역요법을 할 수 없다. 이러한 고위험 환자군에서는 생물학제제 병용이 AIT의 내약성과 지속 가능성을 높이기 위한 보완적 치료 전략으로 점차 부각되고 있다. 현재까지 보고된 AIT와 생물학제제의 병용요법에 관한 연구들을 살펴보면, Omalizumab (오말리주맵), Dupilumab (두필루맵), Tezepelumab (테제펠루맵)이 대표적인 사례로 제시된다. AIT와 생물학제제의 병용요법에 관한 주요 임상연구들은 Table 1에 정리하였다.

1) 항-IgE 제제

오말리주맵은 IgE에 특이적으로 작용하는 재조합 인간화 단일클론 항체로, IgE가 비만세포와 호염기구의 수용체(FcεRI)와 결합하는 것을 차단하여 알레르겐에 의해 유도되는 매개물질 분비를 억제하고, 결과적으로 알레르기 염증 반응의 연쇄 반응을 차단한다. 또한, 비만세포와 호염기구에서 FcεRI 수용체의 발현을 하향 조절하는 효과도 보고되어 만성 두드러기와 천식 치료에 혁신적인 전환점을 제시한 약제이다.²⁵

오말리주맵은 AIT와 병용된 생물학제제 중 가장 활발히 연구된 약제로, 알레르기비염, 천식, 벌독 아나필락시스 등 다양한 IgE 매개 질환에서 치료 효과가 입증되었다. 특히 오말리주맵은 AIT 중 발생할 수 있는 전신 반응 위험성을 줄이기 위한 전략으로 활용되어 AIT 사전투여(pre-treatment) 또는 병행투여 방식으로 다수의 임상연구가 시행되었다.

Kuehr 등²⁶은 꽃가루 알레르기 환자 221명을 대상으로 이중맹검 무작위 대조시험(randomized controlled trial, RCT)을 통해 자작나무와 잔디 꽃가루에 대한 오말리주맵과 SCIT 병용군과 SCIT 단독군을 비교하였다. 오말리주맵 병용군은 꽃가루 유행시기 동안 증상을 SCIT 단독군에 비해 약 48%까지 감소시켰으며, 구제약물 사용과 증상 일수 또한 유의하게 줄였다. SCIT 주사 부위의 국소 반응도 오말리주맵 병용군에서 더 적었다.^{26,27} Kopp 등^{28,29}은 잔디 꽃가루에 의한 알레르기비염과 천식을 동반한 환자 130명을 대상으로 오말리주맵을 SCIT 시작 2주 전에 투여하고, 이후 16주간 병용투여한 결과, 증상 점수가 SCIT 단독군에 비해 39% 감소하고 천식 조절과 삶의 질 지표가 향상되었으며 치료 효과에 대한 평가에서도 높은 만족도를 보였다. 하지만 국소 알레르기 반응이나 구제약 사용량에는 유의미한 차이는 없었다. 흥미롭게도, 오말리주맵을 18주 동안만 투여하고 그 이후 2년간 계속 SCIT 치료를 하면 SCIT 단독군에 비해 증상점수, 구제약 사용량에 차이가 없었다. 이는 오말리주맵 병용요법이 SCIT의 장기적인 면역 관용유도에 미치는 효과가 미미함을 시사한다. Casale 등³⁰은 돼지풀 꽃가루에 의한 계절성 비염 환자 123명을 대상으로 급속 면역요법과 오말리주맵을 병용한 결과, 급속 면역요법 단독군에 비해 알레르기 증상 점수가 유의하게 감소하고 아나필락시스 발생 위험도 1/5로 감소하였다. 아울러 치료 후 생성된 IgG4 항체의 지속성도 향상되었다.

Massanari 등³¹은 고양이, 개, 집먼지진드기에 감작된 천식 환자 248명에게 오말리주맵을 AIT 전처치로 사용했을 때, 전신 알레르기 반응의 위험이 절반으로 감소하고, 에피네프린 사용도 줄었으며 AIT 유지 용량에 보다 성공적으로 도달할 수 있었다. 이외에도 Bozek 등³²의 성인 대상연구와 Valdesoiro-Navarrete 등³³의 소아·청소년 대상 연구 모두에서, 오말리주맵과 SCIT의 병용요법은 전 연령대에서 SCIT 단독군에 비해 천식 증상 조절 개선, 폐기능 향상, 약물 사용 감소와 높은 안전성을 보여주어, 효과적이고 내약성이 우수한 치료임을 입증하였다.³²⁻³⁵ 최근에 알레르기비염과 천식 환자에서 RCT들을 기반으로 오말리주맵과 AIT 병용요법의 치료 효과와 안전성에 대해서 메타분석이 시행되었으며, 병용군에서 AIT 단독군보다 목표 유지용량 도달률이 높음을 확인하였다. 특히 천식 환자에서 목표 유지용량 도달률이 2.4배 높아 그 효과가 두드러졌다. 비염과 천식 환자에서 병용요법은 증상 점수와 조절 정도를 유의하게 개선시켰고, 구제약물의 사용 빈도도 감소시켰다. 안정성과 관련하여 중증 전신반응의 위험을 감소시켰고 국소 주사 부위 반응도 병용요법으로 관리 가능하다는 점을 확인하였다.³⁶

벌독에 대한 면역요법에서 오말리주맵을 병용한 치료 전략은 반복적인 중증 알레르기 반응으로 인해 목표 유지 용량에 도달하지 못하는 고위험 환자에게 중요한 대안으로 제시되고 있다. 대부분의 연구는 증례보고 혹은 소규모 후향적 사례 분석이지만 대다수의 사례에서 오말리주맵 병용요법은 AIT에 대한 내약성을 개선하고

Table 1. Clinical studies combining allergen immunotherapy and biologic agents

Biologics	Reference	Study design	No. of subjects	Age (yr)	Target diseases	AIT route/duration/dose	Dosing of biologics (time, duration)	Primary endpoint	Efficacy	Adverse events
Omalizumab	Kuehr et al., ²⁸ 2002	DBPC	221	6–17	Grass and birch pollen-sensitized AR	SCIT, 36 wk, Birch pollen (bet v1, 12.3 µg), Grass pollen (<i>Phleum pratense</i> , 20.2 µg; <i>Avena eliator</i> , 12.0 µg; <i>Dactylis glomerata</i> , 12.0 µg; <i>Lolium perenne</i> , 12.5 µg; <i>Poa pratense</i> , 15.2 µg; <i>Festuca pratense</i> , 18.6 µg; <i>Secale cereale</i> , 10.2 µg) per 100,000 SQ unit	Started 12 wk after SCIT, 24 wk	1. Symptom load 2. Daily symptom severity score+rescue medication use	1. Reduced seasonal rhinitis symptoms by 48% 2. Median rescue medication score reduced by 78% (birch) and 81% (grass) compared to SCIT alone	1. No serious adverse event 2. Less injection site redness/swelling
	Kopp et al., ²⁹ 2009	DBPC	130	11–46	Grass/Rye pollen-sensitized AR and asthma	SCIT, 16 wk, Depigmented allergoid vaccine (extract of 50% grass and 50% rye pollen, adsorbed to aluminum hydroxide)	Started 2 wk before SCIT, 18 wk	Daily symptom load	1. Reduced symptom load by 39% 2. Improved ACQ, AQLQ, and RQLQ by 0.33, 0.34, and 0.32 3. Favored GETE Scores by Investigators and Patients compared to SCIT alone	1. No serious adverse event 2. Less injection site itching, pain, and swelling
	Casale et al., ³⁰ 2006	DBPC	123	18–50	Ragweed pollen-sensitized AR	SCIT, 12 wk, Ragweed (Amb a 1, 12 µg)	Started 9 wk before SCIT, 12 wk	Average daily allergy severity scores (measured on a scale of 0–3)	1. Reduced severity scores by 20% compared to SCIT alone 2. Induced long-lasting (for 42 wk) IgE inhibitory activity similar to SCIT	Less adverse events including anaphylaxis in a 5-fold decrease
Massanari et al., ³¹ 2010	Massanari et al., ³¹ 2010	DBPC	248	18–55	Cat/Dog/HDM sensitized persistent asthma	SCIT, 11 wk, Cat/Dog/HDM (Fel d 1 or Can f 1, 15 µg; Der f 1, 5 µg; Der p 1, 3.5 µg)	Started 13 wk before SCIT, 16 wk	Systemic allergic reaction within 1hr after AIT	1. Improved asthma symptoms by 33% and reduced SABA use by 38% 2. Increased SCIT target dose achievement by 21% compared to SCIT alone	1. Fewer systemic allergic reactions, especially respiratory-related (grade 3) reactions 2. Reduced the need for rescue medication, including epinephrine 3. Similar local reactions
Bozek et al., ³² 2023	Bozek et al., ³² 2023	Placebo-controlled trial	52	> 18	HDM-sensitized asthma	SCIT, 1 yr, HDM (490–500 BAU)	Started 4 wk before SCIT, 1 yr	1. Asthma exacerbations per year 2. ACQ 3. FEV ₁ changes 4. ICS dose reduction 5. Total asthma symptom score 6. Total medication score	1. Reduction in the daily doses of ICS 2. Improved total asthma symptom and medication score compared to SCIT alone	Fewer local reactions

(continued)

Table 1. Clinical studies combining allergen immunotherapy and biologic agents (Continued)

Biologics	Reference	Study design	No. of subjects	Age (yr)	Target diseases	AIT route/duration/dose	Dosing of biologics	Biologics (time, duration)	Primary endpoint	Efficacy	Adverse events
	Valdesoiro-Navarrete et al., ³³ 2022	Retrospective study	29	4–16	HDM/Alternaria/pollen sensitized severe asthma	SCIT, 2.5 yr, HDM/Alternaria/Pollen (no specific information)	Not shown	Started 1 yr before SCIT, 1–5 yr	1. Degree of control (CAN questionnaire) 2. Number of hospitalizations/exacerbations per year needed 3. Maintenance treatment 4. FEV ₁	Improved CAN scores and FEV ₁	1. 3/64 doses caused systemic reactions during the clustering schedule 2. No significant adverse reactions during the maintenance treatment
	Stelmach et al., ³⁴ 2015	Observational study	17	7–18	HDM/mold sensitized severe asthma	Not shown	Not shown	Started 3–9 mo before SCIT, at least 52 wk	Not shown	Maintain immunotherapy after asthma control was achieved with omalizumab	Not shown
	Lambert et al., ³⁵ 2014	Observational study	6	11–21	HDM-sensitized severe asthma	SCIT, 25.5 mo, HDM (Der p 1, 10 µg)	Based on the patient's body weight and total serum IgE level	Started 8 mo before SCIT, <2 yr	1. Improved tolerability (during and after discontinuation of omalizumab) and efficacy of SCIT 2. Sustained asthma control and reduction in maintenance treatment	1. Improved tolerability (during and after discontinuation of omalizumab) and efficacy of SCIT 2. Sustained asthma control and reduction in maintenance treatment	No serious adverse event
Anti-IL-4 antibody (VAK694)	Chaker et al., ⁴⁰ 2016	DBPC	37	18–60	<i>Phleum pratense</i> -sensitized AR	SCIT, 13 wk, <i>Phleum</i> pollen (30,000 SQ), <i>Phi</i> p 5, 6 µg	3 mg/kg, every 4 wk	Started at same time as SCIT, 13 wk	1. Sustained tolerance to allergen 12 months after treatment, as assessed based on the cutaneous late-phase response 2. Safety and tolerability	1. Reduced allergen-induced skin late-phase response without incremental benefit from anti-IL-4 therapy 2. Reduced allergen-specific IL-4–producing T cells compared to SCIT alone	No serious adverse event or anaphylaxis
Anti-IL-4Ra antibody (Dupilumab)	Corren et al., ⁴¹ 2021	DBPC	103	18–55	Timothy grass-sensitized AR	SCIT, 16 wk, Timothy pollen (4,000 BAU), <i>Phi</i> p 5, 20 µg	300 mg, every 2 wk	Started at same time as SCIT, 16 wk	Change from pretreatment baseline in TNSS AUC (0–1 hr post peak TNSS) following nasal allergen challenge with timothy grass at week 17	1. No significant reduction in postallergen challenge nasal symptoms 2. Higher proportion of patients achieving SCIT maintenance dose by 16% 3. Fewer withdrawals by 23% 4. Improved nasal inspiratory flow 5. Reduced immediate skin prick test response by 15% and increased sIgG4/sIgE ratio by 0.84 compared to SCIT alone	Reduced the requirement for rescue treatment with epinephrine

(continued)

Table 1. Clinical studies combining allergen immunotherapy and biologic agents (Continued)

Biologics	Reference	Study design	No. of subjects	Age (yr)	Target diseases	AIT route/duration/dose	Dosing of biologics	Biologics (time, duration)	Primary endpoint	Efficacy	Adverse events
	Hoshino et al., ⁴³ 2022	Observational study	41	20–65	HDM sensitized AR and asthma	SLIT, 48 wk, HDM (Der f and Der p (1:1 ratio), 10,000 JAU	300 mg, every 2 wk	Started after dupilumab, 48 wk	1. AQLQ 2. ACO-5	1. Improved ACO, AQLQ and RQLQ 2. Increased FEV ₁	No serious adverse event or anaphylaxis
	Kim et al., ⁴⁴ 2024	Retrospective study	48	28.9	HDM sensitized AD	SCIT, 144 wk, HDM (Der f and Der p (1:1 ratio)	600 mg, followed by 300 mg every 2 wk	Started 6 months after SCIT, 120 wk	1. EASI 2. total IgE d1/d2-specific IgE d1/d2-specific IgG4 d1-specific IgG4/IgE d2-specific IgG4/IgE	1. Improved EASI 2. Decreased total IgE and d1/d2-specific IgE, and increased d1/d2-specific IgG4 compared to SCIT alone Significant improvement in clinical symptoms, signs, medication scores, and evaluation scale scores	Mild and temporary side effects, not requiring treatment discontinuation No signif icant adverse events
	Ding et al., ⁴⁵ 2023	Case-series	2	11,12	HDM sensitized AD	SCIT, 24, 31 wk, HDM, 100,000 SQ-U/mL	600 mg, followed by 300 mg every 3 wk, 300 mg, every 4 wk	Started 12, 2 wk before SCIT, 36, 33 wk			
Anti-TSLP antibody (Tezepelumab)	Corren et al., ⁴⁶ 2023	DBPC	121	22–35	Cat-sensitized AR	SCIT, 52 wk, Cat dander extract (10,000 BAU)	Tezepelumab 700 mg, every 4 wk	Started 1–3 days before SCIT, 52 wk	TNSS AUC _{0–1h} at week 104	1. No significant reduction in TNSS AUC _{0–1h} at week 104 2. Reduced TNSS Peak _{0–1h} at week 104 3. Reduced TNSS AUC _{0–1h} and TNSS Peak _{0–1h} at week 52 4. Reduced cat dander sIgE at week 104 5. Increased cat dander IgG4/IgE ratio at week 104 6. Reduced serum IL-5 and IL-13 7. Reduction in nasal epithelial RNA transcripts to type 2 immunity, including tryptase	Similar rate of adverse events between Tezepelumab+ SCIT and SCIT

AIT, allergen Immunotherapy; DBPC, double-blind, placebo-controlled trial; AR, allergic rhinitis; IgE, immunoglobulin E; SCIT, subcutaneous immunotherapy; SLIT, sublingual immunotherapy; ACO, asthma control questionnaire; AQLQ, asthma quality of life questionnaire; RQLQ, rhinoconjunctivitis quality of life questionnaire; GETE, global evaluation of treatment effectiveness; SABA, short-acting beta2-agonist; HDM, house dust mite; BAU, bioequivalent allergy unit; FEV₁, forced expiratory volume in 1 second; ICS, inhaled corticosteroids; CAN, Chronic Airway Needs Questionnaire; EASI, Eczema Area and Severity Index; d1, *Dermatophagoides pteronyssinus* d2, *Dermatophagoides farinae*; TNSS, total nasal symptom score; AUC, area under the curve; TNSS AUC_{0–1h}, total symptom burden over the first hour after allergen exposure; TNSS Peak_{0–1h}, highest symptom score within the first hour after allergen exposure; SQ, standardized quality unit; JAU, Japanese allergy unit; EASI, eczema area and severity index; IgG4, immunoglobulin G subclass.

아나필락시스 위험을 줄이며, 치료 지속 가능성을 높이는 효과를 보였다.³⁷ 하지만 알레르기비염이나 천식과 달리 병용요법에 대한 전향적 근거는 아직 충분히 확보되지 않았다.

2) 항-IL-4/13 제제

Th2 사이토카인을 표적으로 하는 생물학제제에는 anti-IL-5, anti-IL-5R, anti-IL-4Rα 계열이 포함되며, 이 중 두필루맵은 IL-4Rα에 결합하는 IgG4 단클론 항체로, IL-4와 IL-13의 신호 전달을 동시에 차단하여 Th2 세포 활성화를 억제하는 동시에, Th17 세포의 활성화도 감소시키며, Treg 세포의 유도를 촉진한다. 특히 FOXP3 유전자의 발현을 억제하는 GATA-3의 작용을 차단함으로써 조절 Treg 세포의 분화를 유리하게 만든다. 이와 함께, IgE 합성과 점액 분비를 억제하고, 비만세포와 호염기구의 활성화도 억제하는 작용을 통해 다중 면역경로를 제어한다. 이는 아토피 피부염, 천식, 만성부비동염, 호산구성식도염 등 다양한 제2형 염증질환에서 강력한 치료 효과를 나타낸다.³⁸

이러한 병태생리적 기전을 표적으로 하는 두필루맵과 AIT의 병용요법은 상호 보완적 작용 기전을 통해 면역 조절 효과를 크게 유도할 수 있다는 점에서 주목받고 있다. Mantel 등³⁹은 IL-4에 의해 유도되는 GATA3가 FOXP3 유전자 발현을 직접 억제함으로써 induced Treg의 형성을 방해한다는 사실이 밝혀졌다. 이는 anti-IL-4 치료를 병용함으로써 면역관용 유도를 강화시키는 치료전략의 타당성을 뒷받침한다. 이후 Chaker 등⁴⁰은 anti-IL-4 항체(VAK694)를 단기간의 저용량 SCIT와 병용하여 치료한 결과를 보고하였다. 잔디 꽃가루 알레르기비염 환자 37명을 대상으로, VAK694와 SCIT 병용군, SCIT 단독군, 그리고 위약군 간의 비교를 통해 12개월 후의 면역 내성과 면역지표의 변화를 평가하였다. 위약군에 비해 두 치료군 모두 꽃가루 유행시기 동안 IL-4와 IL-10을 동시에 분비하는 Treg 세포의 유도가 관찰되었고 특히 IgE의 계절성 상승은 둔화되었으며, IgG4 증가와 IgE-facilitated allergen binding 억제 역시 관찰되었다. 또한 VAK694와 SCIT 병용군에서는 SCIT 단독군에 비해 알레르겐 특이 IL-4 생성 세포 수가 유의하게 감소하였다. 하지만 잔디 알레르겐에 대한 후기 피부 반응은 VAK694 병용군과 SCIT 단독군 간에 통계적 차이가 없었다.

반면, Corren 등⁴¹은 IL-4와 IL-13을 동시에 차단하는 두필루맵과 SCIT 병용투여의 효과를 관찰하였다. 큰조아재비 꽃가루에 의한 비염 환자 103명을 대상으로 SCIT은 16주간 유지하면서 두필루맵은 2주 간격으로 투여되었다. 두필루맵 병용군은 SCIT 단독군에 비해 총 비강 증상 점수(total nasal symptom score, TNSS)의 감소 폭에서 유의한 차이를 보이지는 않았지만, 병용군에서 더 많은 환자가 목표치로 하는 SCIT 유지용량에 도달하였고, 에피네프린 응급 투약이 필요한 비율도 낮았다. Wipperman 등⁴²은 위 연구에 참여한 대상자의 비강 브러싱 샘플에서 얻은 전사체(transcriptome) 자

료를 분석하였다. 두필루맵 단독, 병용요법, SCIT 단독 모두에서 알레르겐 유발 후 급성 염증 반응 유전자는 유의하게 억제되었으나 두필루맵 단독과 병용요법에서만 알레르기비염 관련 유전자를 유의하게 억제시켰으므로 두필루맵이 비강 조직의 유전자 발현을 정상화시키는 데 기여할 수 있음을 시사하였다. 또한 Hoshino 등⁴³은 두필루맵으로 조절되지 않는 집먼지진드기 알레르기 천식과 비염이 같이 있는 환자에서 SLIT를 추가했을 때 유의미하게 천식 증상과 삶의 질 지표(ACQ-5, AQLQ, RQLQ), 폐기능, 호기산화질소, 기도 벽 두께가 개선됨을 보여, 두필루맵이 type 2 염증 조절을, SLIT이 알레르겐 특이 면역관용을 유도함으로써 상호보완적인 효과를 발휘할 수 있음을 시사하였다.

중등도-중증 아토피피부염에서도 두필루맵과 SCIT의 병용이 효과적이며, 내약성이 우수하다는 점을 일관되게 보여주고 있다. Kim 등⁴⁴은 후향적 분석을 통해, 두필루맵과 SCIT 병용군이 SCIT 단독군에 비해 장기적으로 더 큰 중증도 점수(EASI) 감소와 면역학적 지표 개선을 나타낸다고 보고하였다. 특히 병용군에서는 총 IgE와 집먼지 진드기 특이 IgE 수치가 유의하게 감소하고, 특히 IgG4 수치는 증가하는 양상이 확인되었다. 또한, Ding 등⁴⁵은 기존 외용제와 항히스타민제로 조절되지 않던 중증 소아 아토피 피부염 환자에서 두필루맵과 SCIT의 병용요법이 임상 증상 개선과 삶의 질 향상에 기여하였으며, 부작용 없이 안전하게 시행 가능함을 보여주었다.

3) 항-TSLP 제제

최근에 주목받는 상피세포 유래 사이토카인인 TSLP를 표적으로 하는 테제펠루맵은 인간 IgG2λ 단일클론 항체로, TSLP와 그 이중이량체 수용체(TSLP-R와 IL-7Rα)의 결합을 차단하여 하위 면역 반응 경로를 효과적으로 억제한다. TSLP는 수지상세포를 자극하여 Th2 분화를 유도할 뿐 아니라, Th17 세포의 분화, 선천 림프구(innate lymphoid cell), 비만세포, 호염기구의 활성화, 그리고 호산구 생존과 조직 이동성 증가까지 유도하는 상위 조절자 역할을 하므로, 이를 차단할 경우 T2 염증 경로를 전반적으로 제어할 수 있으며 천식환자에서 호산구성 염증, 기도과민성, 천식 악화 빈도를 유의하게 감소시켰다.⁴⁶ 또한, 치료 후 혈청 내 IL-5, IL-13와 총 IgE 수치의 감소가 관찰되었고, 이를 통해 AIT와 병용시 상승 효과를 기대할 수 있다.⁴⁷ Corren 등⁴⁸은 고양이 알레르기 환자 121명을 대상으로, 테제펠루맵과 고양이 SCIT의 병용효과를 평가하기 위해 52주간의 이중맹검 무작위 대조 임상시험을 실시하였다. 연구 참가자들은 SCIT 단독군, 테제펠루맵 단독군, SCIT과 테제펠루맵 병용군, 위약군의 네 그룹으로 무작위 배정되었으며, 치료 종료 후 52주간의 추가 관찰을 통해 테제펠루맵이 SCIT의 장기효과에 미치는 영향을 분석하였다. 52주차 시점에서 병용군은 SCIT 단독군에 비해 고양이 알레르겐 유발 후 TNSS가 유의하게 감소하였으며, 치료

종료 1년 후인 104주차에서도 알레르겐 노출 직후 1시간 이내 TNSS 최고점수(Peak_{0-1h})는 병용군이 SCIT 단독군보다 여전히 유의하게 낮았다. 병용군은 초기의 특이 IgE 상승에는 영향을 주지 않았으나, 이후 총 IgE 및 알레르겐 특이 IgE의 장기적인 억제, 그리고 유의한 특이 IgG4/특이 IgE 비율의 증가가 관찰되었다. 또한 비강 상피세포 유전자 분석 결과 type 2 염증과 관련된 유전자 네트워크의 지속적인 하향 조절이 관찰되었고, 이는 고양이 알레르겐 유발 후 반응의 임상적 개선과 유의미한 관련성을 보였다. 이러한 결과는 TSLP 억제생물학제제가 AIT와 병용될 경우, 단기 증상 완화와 더불어 장기 내성 유도를 기대할 수 있는 유망한 치료 전략이 될 수 있음을 시사한다.

4. AIT와 생물학제제 병용요법의 미충족 수요

알레르기비염과 천식 환자를 대상으로, AIT와 생물학제제(omalizumab 8편, IL-4Rα monoclonal Ab 1편) 병용요법에 대한 유효성과 안정성을 종합적으로 분석하여 임상적 활용 가능성을 평가한 체계적 문헌고찰과 네트워크 메타분석 결과가 발표되었다. 병용요법은 대조군(AIT 단독, 생물학제제 단독, 위약)에 비해 구제약물 사용률은 84% 감소시키는 효과를 보였고, 중증 코 증상을 경험하는 환자

도 병용군에서 대조군에 비해 72% 낮았다. 치료의 안전성 측면에서도 네트워크 메타분석에서 병용군이 AIT 단독군보다 심각한 이상반응 발생 위험이 58% 낮았고 국소 주사 부위 반응은 AIT 단독과 병용요법 모두 위약군보다 높았지만, 생물학제제 단독군과 비교했을 때는 유의한 차이가 없었다.⁴⁹ 현재까지의 연구와 메타분석 결과를 종합해 보면, 다양한 임상 상황에서 생물학제제와 AIT 병용 전략이 치료 효과와 안전성을 향상시키는 데 유용할 수 있음을 알 수 있었다. 예컨대, AIT 초기 단계에서 반복적인 전신 또는 국소 부작용으로 치료 지속이 어려운 경우, 면역요법이 적절한 치료임에도 불구하고 해당 알레르기 질환의 중증도 악화로 인해 AIT를 할 수 없는 경우, 또는 여러 알레르기 질환이 동반되어 면역요법의 효과와 안전성을 확보하기 위해 기저 질환의 조절이 필요한 경우에서 생물학적 제제와 AIT 병용요법이 유용할 수 있다. 하지만, AIT와 생물학제제 병용요법에 대한 임상 적용에 있어 여전히 충족되지 못한 요구와 과제들이 존재한다.

첫째, AIT와 병용하는 생물학제제의 적정 용량과 치료 지속 기간에 대한 근거는 아직 부족하다. 치료 효과를 극대화하면서도 부작용과 비용 부담을 최소화할 수 있는 최적의 병용 프로토콜을 확립하기 위한 추가적인 임상연구가 요구된다. 둘째, 현재까지의 연구

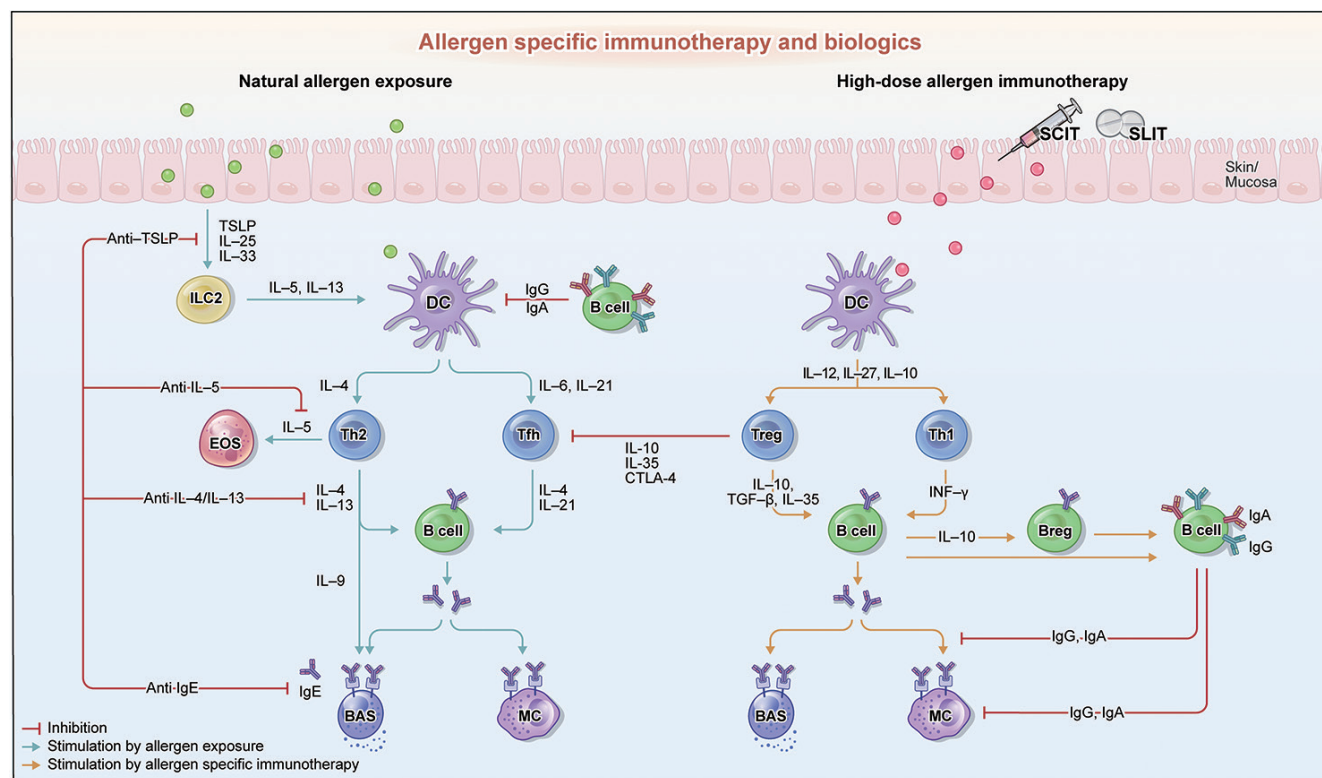


Fig. 1. Allergen specific immunotherapy and biologics: converging pathways in modulating allergic inflammation. TSLP, thymic stromal lymphopoietin; ILC2, group 2 innate lymphoid cell; DC, dendritic cell; Th1, T helper 1 cell; Th2, T helper 2 cell; Tfh, follicular helper T cell; Treg, regulatory T cell; Breg, regulatory B cell; BAS, basophil; EOS, eosinophil; MC, mast cell; Ig, immunoglobulin; IL, interleukin; INF, interferon; TGF, transforming growth factor; CTLA-4, cytotoxic T lymphocyte antigen-4; SCIT, subcutaneous immunotherapy; SLIT, sublingual immunotherapy.

결과를 종합해 보면, 생물학제제가 AIT의 핵심 목표인 면역 관용을 직접적으로 유도한다는 명확한 근거는 부족하다. 이는 AIT와 생물학제제가 서로 다른 치료적 역할을 수행하고 있음을 시사하며, 생물학제제는 면역 관용 유도보다는 증상 조절에 초점을 둔 보조적 치료 수단으로서 성격이 강하다는 해석이 가능하다. 따라서, 생물학제제를 AIT에 병용하는 전략의 장기 효과와 안전성에 대한 충분한 임상적 검증이 여전히 필요하다. 셋째, 생물학제제를 AIT에 병용하는 전략에서 어떤 환자군이 실질적인 혜택을 받을 수 있는지에 대한 명확한 기준은 아직 확립되어 있지 않다. 생물학제제는 모든 알레르기 질환 환자에게 보편적으로 적용할 수 있는 치료 옵션은 아니므로 질환의 임상 표현형과 생체표지자를 기반으로 한 정밀 의료적 접근을 통해, 생물학제제와 AIT 병용요법의 적응 대상과 임상적 활용 가치를 보다 정교하게 규명하려는 노력이 뒷받침되어야 할 것이다. 넷째, 생물학제제의 실제 임상 활용은 경제적 부담과 밀접하게 연관되어 있다. 제한된 의료 자원을 고려할 때 치료 효과 대비 비용 효율성에 대한 평가는 필수적이며, 치료 혜택과 재정적 지속 가능성을 균형 있게 반영한 급여 기준 마련과 단계적 접근성 확대에 대한 논의가 보다 적극적으로 이루어져야 한다.

결론

최근 개발된 생물학제제는 알레르기 염증반응의 주요 매개체를 효과적으로 차단함으로써 알레르기 질환 치료에 새로운 가능성을 제시하고 있다. AIT와 병용전략은 알레르기 질환의 면역병리학적 기전에 볼 때 충분히 설명할 수 있다. 알레르겐에 노출 시 IgE, 비만 세포, 호산구, 그리고 다양한 염증성 사이토카인이 연계되어 복합적인 면역 반응이 유도되며, AIT는 Th2 반응을 억제하고 Treg 세포의 유도, IgG4 항체의 생성 증가 등을 통해 면역관용을 유도한다. 이 과정에서 생물학제제는 염증 반응의 주요 매개 경로를 정밀하게 차단함으로써 AIT 치료 효과를 보완하고, 초기 치료의 안정성과 증상 조절에 기여할 뿐 아니라, 장기적인 면역 관용 유도에도 긍정적인 역할을 할 수 있다(Fig. 1).

그러나 이 전략이 실제 임상 현장에서 적용 가능한 표준치료로 확립되기 위해서는, 장기 효능과 안전성, 비용 대비 효과, 최적의 투여 시점과 대상군 선별을 위한 정밀의료 기반의 추가 연구가 필수적이다. 이러한 과제들을 해결해 나간다면, AIT와 생물학제제 병용요법은 알레르기 질환의 치료 패러다임을 새롭게 정립하는 데 중요한 전환점이 될 것이다.

REFERENCES

1. Pawankar R. Allergic diseases and asthma: a global public health concern and a call to action. *World Allergy Organ J* 2014;7:12.
2. Kang SY, Song WJ, Cho SH, Chang YS. Time trends of the prevalence of

- allergic diseases in Korea: a systematic literature review. *Asia Pac Allergy* 2018;8:e8.
3. Kucuksezer UC, Ozdemir C, Cevhertas L, Ogulur I, Akdis M, Akdis CA. Mechanisms of allergen-specific immunotherapy and allergen tolerance. *Allergol Int* 2020;69:549-60.
4. Creticos PS, Gunaydin FE, Nolte H, Damask C, Durham SR. Allergen immunotherapy: the evidence supporting the efficacy and safety of subcutaneous immunotherapy and sublingual forms of immunotherapy for allergic rhinitis/conjunctivitis and asthma. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2024;12:1415-27.
5. Durham SR, Shamji MH. Allergen immunotherapy: past, present and future. *Nat Rev Immunol* 2023;23:317-28.
6. Pfaar O, Bousquet J, Durham SR, Kleine-Tebbe J, Larche M, Roberts G, et al. One hundred and ten years of allergen immunotherapy: a journey from empiric observation to evidence. *Allergy* 2022;77:454-68.
7. Zemelka-Wiacek M, Agache I, Akdis CA, Akdis M, Casale TB, Dramburg S, et al. Hot topics in allergen immunotherapy, 2023: current status and future perspective. *Allergy* 2024;79:823-42.
8. Morita H, Matsumoto K, Saito H. Biologics for allergic and immunologic diseases. *J Allergy Clin Immunol* 2022;150:766-77.
9. Pfaar O, Portnoy J, Nolte H, Chaker AM, Luna-Pech JA, Patterson A, et al. Future directions of allergen immunotherapy for allergic rhinitis: experts' perspective. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2024;12:32-44.
10. Malling HJ. Minimising the risks of allergen-specific injection immunotherapy. *Drug Saf* 2000;23:323-32.
11. Tankersley MS, Butler KK, Butler WK, Goetz DW. Local reactions during allergen immunotherapy do not require dose adjustment. *J Allergy Clin Immunol* 2000;106:840-3.
12. Joint Task Force on Practice Parameters; American Academy of Allergy, Asthma and Immunology; American College of Allergy, Asthma and Immunology; Joint Council of Allergy, Asthma and Immunology. Allergen immunotherapy: a practice parameter second update. *J Allergy Clin Immunol* 2007;120(3 Suppl):S25-85.
13. 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.
14. 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.
15. Park M, Kapoor S, Yi J, Hura N, Lin SY. Sublingual immunotherapy persistence and adherence in real-world settings: a systematic review. *Int Forum Allergy Rhinol* 2023;13:924-41.
16. Park MJ, Kapoor S, Yi J, Hura N, Lin SY. Systematic review of real-world persistence and adherence in subcutaneous allergen immunotherapy. *Int Forum Allergy Rhinol* 2023;13:255-64.
17. Klimek L, Schmidt-Weber CB, Kramer MF, Skinner MA, Heath MD. Clinical use of adjuvants in allergen-immunotherapy. *Expert Rev Clin Immunol* 2017;13:599-610.
18. de Kam PJ, Zielen S, Bernstein JA, Berger U, Berger M, Cuevas M, et al. Short-course subcutaneous treatment with PQ Grass strongly improves symptom and medication scores in grass allergy. *Allergy* 2023;78:2756-66.
19. Creticos PS, Schroeder JT, Hamilton RG, Balcer-Whaley SL, Khattignavong AP, Lindblad R, et al. Immunotherapy with a ragweed-toll-like receptor 9 agonist vaccine for allergic rhinitis. *N Engl J Med* 2006;355:1445-55.
20. Midoro-Horiuti T, Schein CH. Peptide immunotherapy for aeroallergens. *Allergy Asthma Proc* 2023;44:237-43.
21. Narayanan M, Freidl R, Focke-Tejkl M, Baranyi U, Wekerle T, Valenta R, et al. A B Cell epitope peptide derived from the major grass pollen aller-

- gen Phl p 1 boosts allergen-specific secondary antibody responses without allergen-specific T cell help. *J Immunol* 2017;198:1685-95.
22. Pauli G, Larsen TH, Rak S, Horak F, Pastorello E, Valenta R, et al. Efficacy of recombinant birch pollen vaccine for the treatment of birch-allergic rhinoconjunctivitis. *J Allergy Clin Immunol* 2008;122:951-60.
23. Ramchandani R, Hossenbaccus L, Ellis AK. Immunoregulatory T cell epitope peptides for the treatment of allergic disease. *Immunotherapy* 2021;13:1283-91.
24. Shamji MH, Singh I, Layhadi JA, Ito C, Karamani A, Kouser L, et al. Passive prophylactic administration with a single dose of anti-Fel d 1 monoclonal antibodies REGN1908-1909 in cat allergen-induced allergic rhinitis: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2021;204:23-33.
25. Kaplan AP, Gimenez-Arnau AM, Saini SS. Mechanisms of action that contribute to efficacy of omalizumab in chronic spontaneous urticaria. *Allergy* 2017;72:519-33.
26. Kuehr J, Brauburger J, Zielen S, Schauer U, Kamin W, Von Berg A, et al. Efficacy of combination treatment with anti-IgE plus specific immunotherapy in polysensitized children and adolescents with seasonal allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 2002;109:274-80.
27. Kamin W, Kopp MV, Erdnuess F, Schauer U, Zielen S, Wahn U. Safety of anti-IgE treatment with omalizumab in children with seasonal allergic rhinitis undergoing specific immunotherapy simultaneously. *Pediatr Allergy Immunol* 2010;21:e160-5.
28. Kopp MV, Hamelmann E, Bendiks M, Zielen S, Kamin W, Bergmann KC, et al. Transient impact of omalizumab in pollen allergic patients undergoing specific immunotherapy. *Pediatr Allergy Immunol* 2013;24:427-33.
29. Kopp MV, Hamelmann E, Zielen S, Kamin W, Bergmann KC, Sieder C, et al. Combination of omalizumab and specific immunotherapy is superior to immunotherapy in patients with seasonal allergic rhinoconjunctivitis and co-morbid seasonal allergic asthma. *Clin Exp Allergy* 2009;39:271-9.
30. Casale TB, Busse WW, Kline JN, Ballas ZK, Moss MH, Townley RG, et al. Omalizumab pretreatment decreases acute reactions after rush immunotherapy for ragweed-induced seasonal allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 2006;117:134-40.
31. Massanari M, Nelson H, Casale T, Busse W, Kianifard F, Geba GP, et al. Effect of pretreatment with omalizumab on the tolerability of specific immunotherapy in allergic asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2010;125:383-9.
32. Bozek A, Fischer A, Bogacz-Piaseczynska A, Canonica GW. Adding a biologic to allergen immunotherapy increases treatment efficacy. *ERJ Open Res* 2023;9:00639-2022.
33. Valdesoiro-Navarrete L, Leon ME, Rodriguez M, Indiveri M, Ayats R, Larramona H, et al. Combination therapy of specific aeroallergens immunotherapy and omalizumab, in children with severe asthma. *Allergol Immunopathol (Madr)* 2022;50:1-6.
34. Stelmach I, Majak P, Jerzynska J, Bojo M, Cichalewski L, Smejda K. Children with severe asthma can start allergen immunotherapy after controlling asthma with omalizumab: a case series from Poland. *Arch Med Sci* 2015;11:901-4.
35. Lambert N, Guiddir T, Amat F, Just J. Pre-treatment by omalizumab allows allergen immunotherapy in children and young adults with severe allergic asthma. *Pediatr Allergy Immunol* 2014;25:829-32.
36. Zhang YY, Zhang M, Zhang JQ, Li QQ, Lu MP, Cheng L. Combination of omalizumab with allergen immunotherapy versus immunotherapy alone for allergic diseases: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Int Forum Allergy Rhinol* 2024;14:794-806.
37. Ridolo E, Pellicelli I, Kihlgren P, Nizi MC, Pucciarini F, Senna G, et al. Immunotherapy and biologicals for the treatment of allergy to Hymenoptera stings. *Expert Opin Biol Ther* 2019;19:919-25.
38. Matsunaga K, Katoh N, Fujieda S, Izuhara K, Oishi K. Dupilumab: basic aspects and applications to allergic diseases. *Allergol Int* 2020;69:187-96.
39. Mantel PY, Kuipers H, Boyman O, Rhyner C, Ouaked N, Ruckert B, et al. GATA3-driven Th2 responses inhibit TGF-beta1-induced FOXP3 expression and the formation of regulatory T cells. *PLoS Biol* 2007;5:e329.
40. Chaker AM, Shamji MH, Dumitru FA, Calderon MA, Scadding GW, Makatsori M, et al. Short-term subcutaneous grass pollen immunotherapy under the umbrella of anti-IL-4: a randomized controlled trial. *J Allergy Clin Immunol* 2016;137:452-61.e9.
41. Corren J, Saini SS, Gagnon R, Moss MH, Sussman G, Jacobs J, et al. Short-term subcutaneous allergy immunotherapy and dupilumab are well tolerated in allergic rhinitis: a randomized trial. *J Asthma Allergy* 2021;14:1045-63.
42. Wiperman ME, Gayvert KM, Atanasio A, Wang CQ, Corren J, Covarrubias A, et al. Differential modulation of allergic rhinitis nasal transcriptome by dupilumab and allergy immunotherapy. *Allergy* 2024;79:894-907.
43. Hoshino M, Akitsu K, Kubota K, Ohtawa J. Efficacy of a house dust mite sublingual immunotherapy tablet as add-on dupilumab in asthma with rhinitis. *Allergol Int* 2022;71:490-7.
44. Kim J, Boo J, Jang H, Jung YW, Kim J, Zhang K, et al. Combined dupilumab and allergen-specific immunotherapy in severe refractory atopic dermatitis. *Allergy Asthma Immunol Res* 2024;16:682-9.
45. Ding B, Lai Y, Lu Y. Combined application of dupilumab and mite allergen-specific immunotherapy in children with moderate to severe atopic dermatitis. *Allergol Immunopathol (Madr)* 2023;51:184-90.
46. Gauvreau GM, Sehmi R, Ambrose CS, Griffiths JM. Thymic stromal lymphopoietin: its role and potential as a therapeutic target in asthma. *Expert Opin Ther Targets* 2020;24:777-92.
47. Menzies-Gow A, Corren J, Bourdin A, Chupp G, Israel E, Wechsler ME, et al. Tezepelumab in adults and adolescents with severe, uncontrolled asthma. *N Engl J Med* 2021;384:1800-9.
48. Corren J, Larson D, Altman MC, Segnitz RM, Avila PC, Greenberger PA, et al. Effects of combination treatment with tezepelumab and allergen immunotherapy on nasal responses to allergen: a randomized controlled trial. *J Allergy Clin Immunol* 2023;151:192-201.
49. Guan D, Liu Y, Gu Y, Zheng B, Sun R, Shen Y, et al. Efficacy and safety of specific immunotherapy combined with biologics in allergic rhinitis and asthma: a systematic review and network meta-analysis. *Int Arch Allergy Immunol* 2025;186:851-69.