

Subkütan allerjen immünoterapi uygulaması yeterince güvenli bir tedavi yöntemi mi?

Is the subcutaneous allergen immunotherapy safe enough as a treatment modality?

Dane EDİGER¹, Dilber YILMAZ², Funda COŞKUN², Oktay GÖZÜ²

¹ Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Allerji Bilim Dalı, Bursa, Türkiye
Division of Allergy, Department of Chest Diseases, Faculty of Medicine, Uludağ University, Bursa, Turkey

² Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Bursa, Türkiye
Department of Chest Diseases, Faculty of Medicine, Uludağ University, Bursa, Turkey

ÖZET

Giriş: Spesifik allerjik immünoterapi (SİT)'nin allerjik solunumsal hastalıklarda ve arı allerjisinde etkili ve küratif olduğu kanıtlanmıştır. Fakat spesifik immünoterapiye bağlı oluşan reaksiyonlar hala önemli bir problemdir. Allerjik astım ve/veya rinit hastalarına ve arı allerjisi olan kişilere uygulanan SİT'in yan etkilerini değerlendirmeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Allerji polikliniğimizde 2002-2007 yılları arasında spesifik immünoterapi alan 58 hasta çalışmaya dahil edildi. Yapılan toplam 2939 enjeksiyon sonrası gelişen lokal ve sistemik reaksiyonlar değerlendirildi.

Bulgular: Tanıları astım (n= 9), allerjik rinit (n= 6), allerjik astım ve rinit (n= 43) olan toplam 58 hastaya (37 kadın/21 erkek) standardize edilmiş allerjen ekstresi ile 2939 enjeksiyon uygulandı. Hastaların 15 (%25.8)'inde toplam 39 (%1.3) reaksiyon gözlemlendi. Lokal reaksiyonların 15 (%75)'i ve sistemik reaksiyonların 14 (%73.7)'ü başlangıç evresinde gözlenirken lokal reaksiyonların 5 (%25)'i ve sistemik reaksiyonların 5 (%26.3)'ü idame evresinde görüldü (p< 0.05). Allerjen tipine bakıldığında ise sistemik reaksiyonların 13 (%68.4)'ü polen ekstresi, 6 (%31.6)'sı ev tozu ekstresi ile lokal reaksiyonların

ABSTRACT

Objective: Allergen immunotherapy has been proven to be effective and potentially curative therapy in allergic respiratory diseases and in venom allergy. But occurrence of adverse systemic reactions due to specific allergen immunotherapy (SIT) remains still major problem. In this study we aimed to assess the adverse reactions of SIT which has been given to patients diagnosed as allergic asthma and/or rhinitis.

Materials and Methods: The 58 patients (37 female/21 male) followed up at Allergy Outpatient and received SIT were included to the study. Local or systemic reactions that occurred during total 2939 injections were analyzed.

Results: Total 2939 injections with standardized allergen extracts were administered to patients diagnosed as allergic asthma (n= 9), allergic rhinitis (n= 6), allergic asthma and allergic rhinitis (n= 43). Total 39 (1.3%) reactions were observed in 15 (25.8%) patients. Among these reactions 20 ones were local and 19 ones were systemic reactions. Among reactions 15 (75%) of local and 14 (73.7%) of systemic were occurred during build-up phase; 5 (25%) of local and 5 (26.3%) of systemic were occurred during maintenance phase (p< 0.05). Accord-

ise 15 (%75)'i polen ekstresi, 5 (%25)'i de ev tozu ekstresi ile oluştu ($p < 0.05$). Sistemik reaksiyonlar ürtiker, vücutta kaşıntı, flushing ve ateş basması hissi, dispne ve baş dönmesi/baygınlık hissi idi. Polen ile oluşan sistemik reaksiyonlardan ikisi ve lokal reaksiyonlardan biri de polen mevsiminde oluştu.

Sonuç: SİT sıkı güvenlik kuralları uygulandığında ve eğitilmiş bir görevli tarafından uygulandığında güvenilir bir tedavi metodudur. SİT'e karşı reaksiyonların oluşmasına predispozan faktörleri belirlemek için daha geniş serili çalışmalara ihtiyaç vardır.

(*Asthma Allergy Immunol 2010;8:150-156*)

Anahtar kelimeler: Astım, allerjik rinit, immünoterapi, yan etki

Geliş Tarihi: 14/02/2010 • Kabul Ediliş Tarihi: 01/07/2010

GİRİŞ

Allerjik hastalıkların tedavisinde kullanılan yaklaşımlar hastanın saptanan allerjenlerden uzaklaştırma ve korunma yöntemlerinin uygulanması, ilaç tedavisi, hasta eğitimi ve spesifik allerjen immünoterapisidir (SİT). SİT doğal allerjen maruziyeti ile oluşan allerjik semptomların ve inflamatuvar reaksiyonların önlenmesine yönelik olarak, IgE ilişkili durumlarda hastaya tekrarlayan ve artan dozlarda spesifik allerjenin verilmesidir^[1,2]. Allerjik rinit, allerjik astım ve arı allerjisi gibi allerjik hastalıkların tedavisinde yaklaşık 100 yıldır uygulanan bu tedavinin polen, ev tozu, hayvan tüyü ve küf allerjilerinde allerjik semptomları ve kullanılan ilaç dozlarını azaltmada etkili olduğu gösterilmiştir^[1-8]. Fakat bu tedavi şeklinin güvenilirliği konusunda hala şüpheler bulunmaktadır. Allerjen immünoterapisi sırasında hastalara duyarlı olduğu allerjen ekstraktları verildiği için anafilaksi, yaygın ürtiker, astım reaksiyonu gibi ciddi sistemik reaksiyon riskleri mevcuttur. Son yıllarda bu tür reaksiyonlar için standardize allerjenlerin kullanımı, enjeksiyon sonrası hastayı bekletme, acil müdahale için uygun ortamın olması gibi önlemlerin alınmasına rağmen allerjen immünoterapisinin uygulanmaya

başlanmasından bu yana şiddeti değişen reaksiyonlar raporlanmıştır. Literatürde de immünoterapinin güvenliği ile ilgili çeşitli çalışmalar bulunmaktadır^[9-14].

Conclusion: We believe that spesific immunotherapy is safe when used with strict safety protocols and administered by staff specialized in allergy. It is needed to have more researches to determine the factors predisposing the adverse reactions to SIT.

(*Asthma Allergy Immunol 2010;8:150-156*)

Key words: Asthma, allergic rhinitis, immunotherapy, adverse effects

Received: 14/02/2010 • Accepted: 01/07/2010

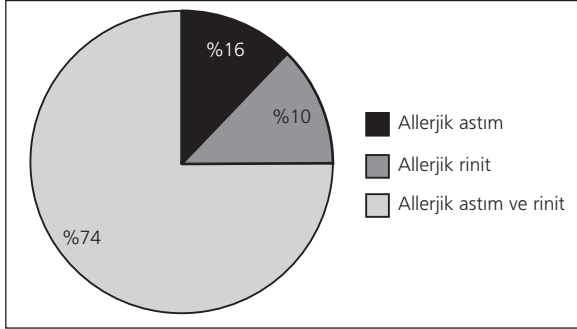
Bu çalışmada allerji polikliniğinde SİT uygulanan hastalarda gözlenen reaksiyonlar incelemek için literatürle karşılaştırıldı.

GEREÇ ve YÖNTEM

Hasta Seçimi

Astım ve allerji polikliniğinin takibinde olan ve 2002-2007 yılları arasındaki beş yıllık sürede allerjik astım ve/veya rinit tanısı ile SİT uygulanan tüm hastalar retrospektif olarak değerlendirildi. Hastaların immünoterapinin uygulanması sırasında ve sonrasında gözlenmiş olan yan etkileri kaydedildi. Çalışmaya SİT almakta olan toplam 58 hasta alındı. Hastaların tanıları allerjik astım (n= 9), allerjik rinit (n= 6), allerjik rinit ve astım (n= 43) idi (Şekil 1).

Astım ve rinit tanısı uluslararası kılavuzlara dayanılarak kondu. Allerjik duyarlanma tüm hastalarda prick deri testi ve serum spesifik IgE ölçümü ile değerlendirildi. Yapılan prick deri testinde genel aeroallerjenlerden oluşan panel (ot ve ot-tahıl karışımı, mantar karışımı, ağaç karışı-



Şekil 1. Spesifik immünoterapi uygulanan hastaların tanıları.

mı, zeytin poleni, *D. farinae*, *D. pteronyssinus*, kedi ve köpek, bal arısı, pozitif kontrol (histamin) ve negatif kontrol (serum fizyolojik) (Allergopharma) quintest® (Alk Abello®) aplikatörlerle ön koldan uygulandı, 15 dakika sonra ölçülen 3 mm ve üzeri ödem reaksiyonu pozitif olarak kabul edildi. Bu hastalara standardize ot-tahıl karışımı veya ev tozu karışımı ile SİT uygulandı.

Allerjen İmmünoterapisi

Çalışmaya aldığımız allerji polikliniği hastaları daha önce SİT yönünden değerlendirilmiş ve uygun olanlara onam alınarak SİT başlanmıştır. Bu tedavi standart allerjen ekstratlarından biri (ALK-Abello®, Allergopharma veya Stallergenes) kullanılarak, önerilen şemaya uygun olarak giderek artan dozlarda haftada bir başlangıç dönemi ve ayda bir idame tedavisi şeklinde, subkütan yoldan uygulanmıştır. İdame evresindeki doz ALK-Abello için 100.000 SQ-U'dan 1 mL, Allergopharma için 5000 TU'dan 1 mL ve Stallergenes için 10 IR'den 0.75 mL'dir. Polen immünoterapileri daima sonbahar mevsiminde başlandı ve polen mevsiminde idame polen ekstre dozları 0.8 mL'ye düşürüldü. SİT tedavisi beş yıl süreyle uygulandı.

Tüm enjeksiyonlar poliklinik şartlarında eğitimli bir hemşire tarafından deltoid bölgeden subkütan yolla yapıldı. SİT uygulamaları, gelişebilecek allerjik reaksiyonlar için acil girişimin yapılabileceği tüm donanıma sahip olan poliklinik ortamında yapıldı. Hastalar her enjeksiyon öncesinde astım hastalığının kontrolü açısından hekim tarafından sorgulandı ve muayene edildi.

Astım yakınmaları varlığında tedavi düzenlenerek SİT uygulaması bir hafta ertelendi. Bir önceki enjeksiyondan sonra herhangi bir geç yan etki gelişip gelişmediği sorgulandı. Her enjeksiyon sırasında tarih, allerjen çeşidi ve dozu, lokal ve sistemik reaksiyonlar ve bu reaksiyonlar için verilen tedavi kayıt edildi. Hasta her enjeksiyondan sonra olası yan etkilerin gözlemlenmesi açısından poliklinikte 30 dakika bekletildi.

Yan Etkiler

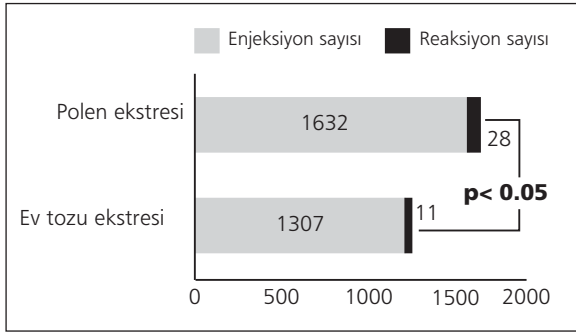
Lokal yan etki aşı yapılan yerde 5 cm'den daha büyük endürasyon olarak kabul edildi. Sistemik reaksiyonlar ise 4 evrede incelendi^[14]. Evre 1 jeneralize kütanöz reaksiyonlar; ürtiker, flushing, kaşıntı; Evre 2; Evre 1'e ek olarak ve mukozal tutulum olması (rinokonjunktivit, oral mukozanın kaşınması ve anjiyoödem gibi); Evre 3; Evre 2'ye ek olarak ve hafif-orta astım; Evre 4 ise baş dönmesi, hipotansiyon, karın ağrısı, bulantı, kusma eşliğinde şiddetli ürtiker ve astım olmasıdır. Tüm reaksiyonların oluşma zamanları kayıt edildi. Eğer reaksiyon enjeksiyondan sonra 30 dakika içinde gelişmişse erken reaksiyon, 30 dakikadan sonra gelişmişse geç reaksiyon olarak kabul edildi^[1].

İstatistiksel Analiz

Çalışmanın analizinde SPSS for Windows 13.0 paket programı kullanıldı. Çalışmada reaksiyon tipi ile immünoterapi çeşidi ve dönemi arasındaki ilişki pearson ki-kare testi ile değerlendirildi. Reaksiyon tiplerinde immünoterapi ve dönemi arasında bir anlamlılık olup olmadığına "oranlar arası fark z testi" ile bakıldı. Çalışmada yaş değişkeni ortalama, standart hata, min/maks değerleriyle birlikte verildi. Çalışmada p değeri 0.05'ten büyük olan karşılaştırmalar anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

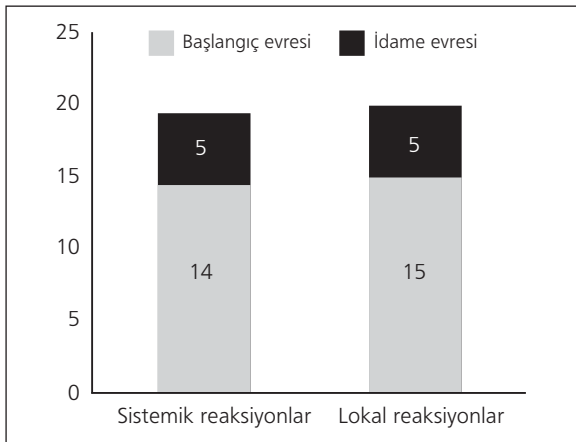
Çalışma süresince 58 hastaya standardize allerjen ekstresi ile toplam 2939 enjeksiyon uygulandı. Hastaların 37'si kadın iken (ortalama yaş 33.8 ± 1.4) 21'i de erkek (ortalama yaş 35.2 ± 2.0) idi. Uygulanan 1632 polen enjeksiyonunda 28 (%1.7) reaksiyon ve 1307 ev tozu enjeksiyonunda 11 (%0.8) reaksiyon oluştu (Şekil 2).



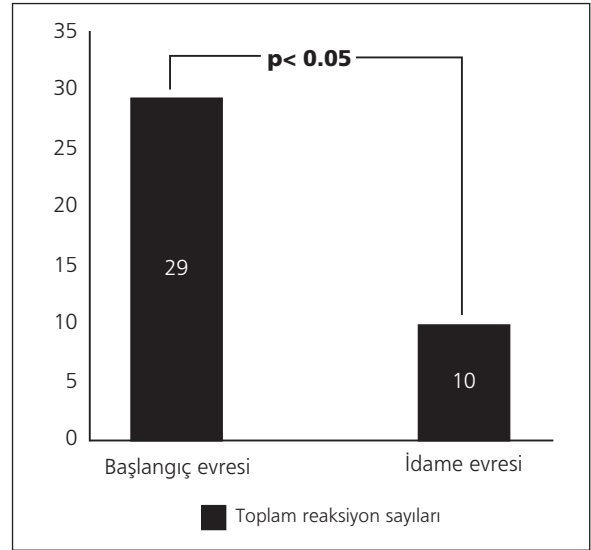
Şekil 2. Ekstre çeşitlerine göre toplam enjeksiyon sayıları ve oluşan reaksiyon sayıları.

Toplam reaksiyon sayılarına bakıldığında polen ekstresi ile uygulanan SİT sırasında gelişen reaksiyon sayıları ev tozu ekstresi ile uygulanan SİT sırasında gelişen reaksiyon sayıları ile karşılaştırıldığında anlamlı olarak fazla idi ($p < 0.05$).

Toplam 15 (%25.9) hastada 39 (%1.3) reaksiyon gözlemlendi. Reaksiyonların 20 (%0.7)'si lokal reaksiyon iken 19 (%0.6)'u da sistemik reaksiyon idi. Lokal reaksiyonların 15 (%75)'i ve sistemik reaksiyonların 14 (%73.7)'ü başlangıç evresinde gözlenirken lokal reaksiyonların 5 (%25)'i ve sistemik reaksiyonların 5 (%26.3)'ü idame evresinde görüldü (Şekil 3). Toplam reaksiyon sayılarına bakıldığında başlangıç döneminde görülen reaksiyonların sayıları idame evresinde görülen reaksiyon sayıları ile karşılaştırıldığında anlamlı olarak fazla idi ($p < 0.05$) (Şekil 4).



Şekil 3. Sistemik ve lokal reaksiyonların evrelere göre dağılımı.

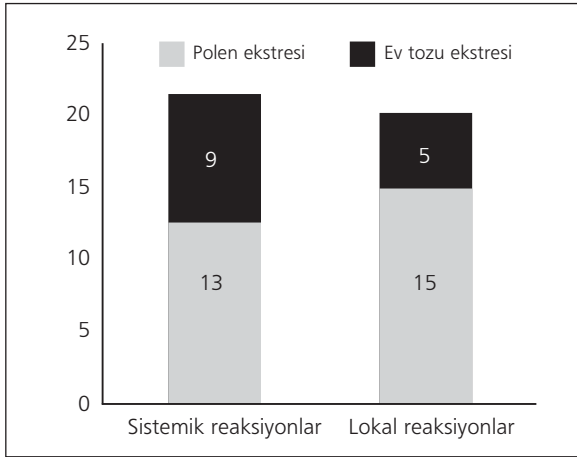


Şekil 4. Toplam reaksiyonların SİT evrelerine göre dağılımı.

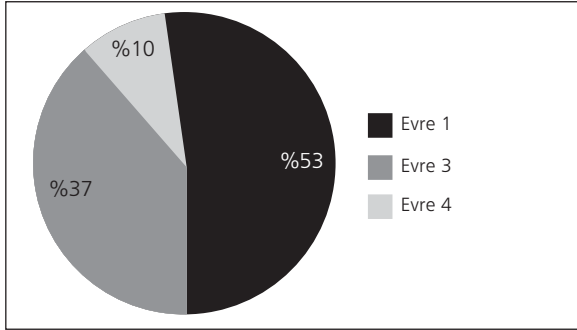
Ekstre ve SİT evresine göre toplam reaksiyon sayılarında görülen bu anlamlı farklılıklar, sistemik ve lokal olarak ayrıldığında reaksiyon sayılarının düşüklüğü nedeniyle istatistiksel değerlendirme için uygun bulunmamıştır.

Sistemik reaksiyonlar: Toplam 58 hastadan 10 (%18.6) hastada 19 sistemik reaksiyon gelişti. Sistemik reaksiyon gelişen hastaların ortalama yaşı 37.3 ± 2.3 idi. Bu reaksiyonlar tüm 2939 enjeksiyonların %0.6'sını ve tüm reaksiyonların %48.7'sini oluşturuyordu. Reaksiyonlardan biri ürtiker, dokuzu flushing ve ateş basması hissi, yedisi dispne ve ikisi baş dönmesi/baygınlık hissi idi. Reaksiyondan 13 (%68.4)'ü polen ekstresi ve 6 (%31.6)'sı da ev tozu ekstresi ile oluştu (Şekil 5). Sistemik reaksiyonlar evrelendirildiğinde 10'u Evre 1, yedisi Evre 3 ve ikisi de Evre 4 idi (Şekil 6). Reaksiyonların 14 (%73.7)'ü başlangıç evresinde gözlenirken 5 (%26.3)'ü idame evresinde görüldü. Polen ekstresi ile oluşan 13 sistemik reaksiyondan ikisi polen mevsiminde oluşmuştu. Bu sistemik reaksiyonlardan hiçbiri mortalite ile sonuçlanmadı.

Sistemik reaksiyon gelişen hastalara derhal medikal yaklaşımda bulunuldu. Gerekli olgulara nazal oksijen verildi. Vital bulgular alınarak antihistaminik ve sistemik steroid tedavisi uygulandı, adrenalini gereksinimi olmadı. Bronkospazm için nebulizatör ile salbutamol verildi.



Şekil 5. Lokal ve sistemik reaksiyonların uygulanan allerjen ekstraktlarına göre dağılımı.



Şekil 6. Sistemik reaksiyonların evrelere göre sınıflandırılması.

Lokal reaksiyonlar: Toplam 58 hastadan 5 (%8.6)'inde 20 lokal reaksiyon gelişti. Lokal reaksiyon gelişen hastaların ortalama yaşı 32.4 ± 4.5 idi. Reaksiyonların 15 (%75)'i başlangıç evresinde gözlenirken 5 (%25)'i idame evresinde görüldü. Lokal reaksiyonların 15 (%71.4)'i polen ekstresi ve 5 (%23.8)'i de ev tozu ekstresi ile oluşmuştu (Şekil 4). Polen ekstresi ile oluşan reaksiyonlardan sadece bir tanesi polen mevsiminde oluşmuştu. Ev tozu ekstresi ile oluşan reaksiyonlardan 5 (%100)'ü başlangıç evresinde oluşmuştu.

TARTIŞMA

Çalışmamızda 58 hastada yapılan 2939 SİT enjeksiyonundan sonra hastaların %25.8'inde ve enjeksiyonların %1.3'ünde (%0.6 sistemik

ve %0.7 lokal) reaksiyon belirledik. Allerjen ekstresine göre bakıldığında polen ekstresi ile SİT uygulanan hastalardaki toplam reaksiyonlar ev tozu ekstresine göre anlamlı olarak daha yüksek bulunurken, SİT'in uygulanma dönemine bakıldığında başlangıç döneminde görülen toplam reaksiyon sayıları idame dönemindekilere göre anlamlı olarak daha yüksek saptandı.

Son yıllarda hem insidansı hem de prevalansı artan allerjik solunum yolu hastalıklarının tedavisinde (allerjik astım, allerjik rinit) spesifik immünoterapinin etkili ve potansiyel küratif olduğu ispatlanmıştır^[15,16]. SİT tedavisi ilk tedavi seçeneği olmayıp, ancak allerjiden korunma önlemleri ve uygun ilaç kullanımına rağmen semptomları kontrol altına alınamayan hastalara uygulanabilen bir tedavidir. Astım hastalarında immünoterapinin hava yolu reaktivitesini, allerjik semptomları, ilaç kullanımını ve atak oranlarını azalttığı; allerjik rinitli çocuklarda astım gelişimini ve yeni duyarlanmaları önlemede etkili olduğu gösterilmiştir. Semptomları ve ilaç kullanımını azaltan, hastalığın doğal seyrini değiştirebilen tek tedavi yöntemi dir^[17-21].

SİT sırasında hastaya allerjen ekstresi artan dozlarda verildikten sonra allerjik ve inflamatuvar yanıt baskılanarak allerjik semptomlar azaltılmaya çalışılır^[22]. SİT sırasında duyarlı olunan allerjen subkütan yolla uygulandığı için hastalarda allerjik reaksiyonlar oluşabilmektedir. Subkütan immünoterapinin yararlarının çok açık olmasına rağmen, yan etki olarak özellikle sistemik reaksiyonların varlığı hala önemli bir sorundur. Birçok önleyici tedbirlere rağmen bu reaksiyonların tipini ve şiddetini önceden belirleyebilen herhangi bir faktör saptanamamıştır.

Bu reaksiyonlara yatkınlık yaratan faktörler henüz kesinlik kazanmamıştır. Sistemik reaksiyonlar için en çok üzerinde durulan konu astım varlığıdır. Hejjaoui ve arkadaşları sadece polen aşısı yapılanlarda bronşiyal reaksiyonların astımı olanlarda daha sık olduğunu bulmuşlardır^[23]. Diğer çalışmalarda da astım varlığının SİT sırasında sistemik ve fatal reaksiyonlar için risk faktörü olduğu bildirilmiştir

[9,10,13,24-27]. Astımın şiddeti ile SİT'e bağlı reaksiyonların ilişkisine bakıldığında; kontrol altında olmayan astım bir risk faktörü olarak bildirilmiş ve SİT hastalarının 12 yıllık izlendiği bir başka çalışmada çoğu fatal olayların kontrolü iyi olmayan astım hastalarında görüldüğü raporlanmıştır^[13,27]. Öte yandan Dursun ve arkadaşları stabil ve iyi kontrollü olmalarına rağmen astım hastalarının sistemik reaksiyon insidansının arttığını bildirmiştir^[26]. Bu bulguların aksine hastaların yalnızca bir yıl izlendiği bir çalışmada astımlı hastalarda reaksiyon şiddetinin veya oranının farklı olmadığı da bildirilmiştir^[12]. Bizim çalışmamızda SİT alan olguların %90 oranında astımlı olması nedeniyle reaksiyonlarda astımın etkisini belirleyemedik. Sadece allerjik riniti olan %10 hastamızda SİT'e bağlı reaksiyon gözlenmedi.

Allergen ekstrelerine bakıldığında Dursun ve arkadaşları ve Nettis ve arkadaşları sistemik reaksiyon açısından polen ekstresi ile ev tozu ekstresini benzer bulmuş ve sistemik reaksiyonlar için allerjen tipinin bir risk faktörü olmadığını saptamışlardır^[25,26]. Gastaminza ve arkadaşları toplam 1212 allerjik hastada polen ve bal arısı ekstresi ile akarlar göre anlamlı derecede daha sık sistemik reaksiyon bildirmişlerdir^[28]. Bizim araştırmamızda da benzer şekilde polen ekstresi ile SİT uygulamasında görülen toplam reaksiyon sayıları ev tozu akarı ile olandan anlamlı olarak daha yüksek saptandı.

Spesifik immünoterapinin dönemine bakıldığında ise, Nettis ve arkadaşları ile Arifhodzic ve arkadaşları başlangıç evresinde, Dursun ve arkadaşları ise idame evresinde daha fazla sistemik reaksiyon bildirmişlerdir^[9,25,26]. Morene ile Tinkelman ve arkadaşları hem başlangıç evresinde hem de idame evresinde sistemik reaksiyonların benzer oranlarda olduğunu belirtmişlerdir^[9,12]. Bizim araştırmamızda başlangıç döneminde görülen toplam reaksiyon sayıları idame dönemindekilerden anlamlı olarak daha fazla bulundu.

SİT uygulama sonrası oluşabilen ciddi reaksiyonları önlemeye yönelik olarak standardize allerjen kullanımı, enjeksiyon öncesi doktor ta-

rafından değerlendirme yapılması, enjeksiyon sonrası hastanede yarım saat bekletilmesi ve ortamda resüsitasyon yapılabilecek tüm tıbbi ilaç ve gerecin hazır bulunması, enjeksiyon öncesi antihistaminik kullanımı, polen allerjisi olan hastalarda polen sezonunda idame polen ekstrelerinin dozlarının azatılması gibi yaklaşımlarla azaltılmaya çalışılmaktadır.

Bu önlemlere rağmen spesifik immünoterapi uygulanması sonrasında sistemik veya lokal reaksiyonlar ortaya çıkabilir. Bu çalışmada, gelişen reaksiyonlar için polen allerjisi varlığı ve tedavinin başlangıç evresinde olması bir risk faktörü olarak saptandı. Bu nedenle immünoterapinin genel anlamda uzman hekim kontrolünde, eğitilmiş bir sağlık görevlisi tarafından ve uygun güvenlik önlemleri alınmış ortamlarda yapılması yan etki riskini en aza indirecektir.

KAYNAKLAR

1. Nelson HS. Immunotherapy for inhalant allergens. In: Middleton's Allergy Principles & Practice. 7th ed. Philadelphia: Elsevier, 2009:1657-78.
2. Frew AJ. Immunotherapy of allergic disease. *J Allergy Clin Immunol* 2003;111(Suppl 2):S712-S9.
3. Bousquet J, Michel FB. Specific immunotherapy in asthma: is it effective? *J Allergy Clin Immunol* 1994; 94:1-11.
4. Abramson MJ, Puy RM, Weiner JM. Immunotherapy in asthma: an updated systemic review. *Allergy* 1999; 54:1022-41.
5. Saltoun CA. Update on efficacy of allergen immunotherapy for allergic rhinitis and asthma. *Allergy Asthma Proc* 2002;23:377-80.
6. Li JT. Immunotherapy for allergic rhinitis. *Immunol Allergy Clin North Am* 2000;20:383-400.
7. Lerch E, Muller UR. Long-term protection after stopping venom immunotherapy: results of re-stings in 200 patients. *J Allergy Clin Immunol* 1998;101:606-12.
8. American Academy of Allergy, Asthma and Immunology. American College of Allergy, Asthma and Immunology. Allergen immunotherapy: a practice parameter. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2003;90(Suppl):1-40.
9. Moreno C, Cuesta-Herranz JC, Fernandez-Tavora L, Alvarez-Cuesta E. Immunotherapy safety: a prospective multi-centric monitoring study of biologically standardized therapeutic vaccines for allergic diseases. *Clin Exp Allergy* 2004;34:527-31.

10. Arifhodzic N, Behbehani N, Duwaisan AR, Al-Mosawi M, Khan M. Safety of subcutaneous specific immunotherapy with pollen allergen extracts for respiratory allergy. *Int Arch Allergy Immunol* 2003;132:258-62.
11. Reid Mj, Rockey RF, Turkeltaub PC, Platts-Mills TAE. Survey of fatalities from skin testing and immunotherapy 1985-1989. *J Allergy Clin Immunol* 1993;92:6-15.
12. Tinkelman DG, Cole WQ, Tunno J. Immunotherapy: a one year prospective study to evaluate risk factors of systemic reactions. *J Allergy Clin Immunol* 1995; 95:8-14.
13. Lockey RF, Nicoara-Kasti GL, Theodoropoulos DS, Bukantz SC. Systemic reactions and fatalities associated with allergen immunotherapy. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2001;87(Suppl):47-55.
14. Wenzel J, Meissner-Kramer M, Bauer R, Bieber T, Gerdson R. Safety of rush insect venom immunotherapy. The results of a retrospective study in 178 patients. *Allergy* 2003;58:1176-9.
15. Kay AB. Allergy and allergic diseases. First of two parts. *N Engl J Med* 2001;344:30-7.
16. Gupta R, Sheikh A, Strachan DP, Anderson HR. Burden of allergic disease in the UK: secondary analyses of national databases. *Clin Exp Allergy* 2004;34:520-6.
17. Abramson MJ, Puy RM, Weiner JM. Is allergen immunotherapy effective in asthma? A meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;151:969-74.
18. Abramson MJ, Puy RM, Weiner JM. Allergen immunotherapy for asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2000:CD001186.
19. Bousquet J, Lockey R, Malling HJ. Allergen immunotherapy: therapeutic vaccines for allergic diseases. WHO position paper. *J Allergy Clin Immunol* 1998; 102:558-62.
20. Moller C, Dreborg S, Ferdousi HA, Halken S, Host A, Jacobsen L, et al. Pollen immunotherapy reduces the development of asthma in children with seasonal rhinoconjunctivitis (the PAT-study). *J Allergy Clin Immunol* 2002;109:251-6.
21. Williams AP, Krishna MT, Frew AJ. The safety of immunotherapy. *Clin Exp Allergy* 2004;34:513-4.
22. Akdis M, Akdis CA. Mechanisms of allergen-specific immunotherapy *J Allergy Clin Immunol* 2007;119: 780-91.
23. Hejjaoui A, Ferrando R, Dhivert H, Michel FB, Bousquet J. Systemic reactions occurring during immunotherapy with standardized pollen extracts. *J Allergy Clin Immunol* 1992; 89:925-33.
24. Stewart GE, Lockey RF. Systemic reactions from allergen immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 1992; 90:567-78.
25. Netti E, Giordano D, Pannofino A, Ferrannini A, Tursi A. Safety of inhalant allergen immunotherapy with mass unitsstandardized extracts. *Clin Exp Allergy* 2002;32:1745-9.
26. Dursun AB, Sin BA, Öner F, Mısırlıgil Z. The safety of allergen immunotherapy (IT) in Turkey *J Investig Allergol Clin Immunol* 2006;16:123-8.
27. Bernstein DI, Wanner M, Borish L, Liss GM and the Immunotherapy Committee of the AAAAI. Twelve-year survey of fatal reactions to allergen injections and skin testing: 1990-2001. *J Allergy Clin Immunol* 2004;113:1129-36.
28. Gastaminza G, Algorta J, Audicana M, Etxenagusia M, Fernandez E, Munoz D. Systemic reactions to immunotherapy: influence of composition and manufacturer. *Clin Exp Allergy* 2003;33:470-4.