

Ocena wczesnej skuteczności immunoterapii alergenowej u dzieci chorych na astmę uczulonych na roztocze kurzu domowego

Early effectiveness of allergen immunotherapy in children with asthma allergic to house dust mite

AGNIESZKA SOBOCIŃSKA, PAWEŁ MAJAK, JOANNA JERZYŃSKA, AGATA OŹAREK-HANC, IWONA STELMACH

Oddział Kliniczny Interny Dziecięcej i Alergologii III Katedry Pediatrii UM w Łodzi,
Wojewódzki Szpital Specjalistyczny im. M. Kopernika w Łodzi

Streszczenie

Wprowadzenie. Ocena wczesnej skuteczności immunoterapii alergenowej u dzieci chorych na astmę jest przedmiotem dyskusji. Obecnie najbardziej miarodajną metodą oceny skuteczności tej metody leczenia jest ocena kliniczna, która polega na analizie skali objawów i zużycia leków.

Cel. Ocena wczesnej skuteczności klinicznej immunoterapii alergenowej u dzieci chorych na astmę uczulonych na roztocze kurzu domowego na podstawie objawów astmy, zużycia leków kontrolujących oraz czynności płuc.

Materiał i metody. Do badania włączono sześćdziesięcioro dzieci będących pod opieką poradni alergologicznej z powodu astmy. Pacjenci zostali przyporządkowani do 2 grup – otrzymującej immunoterapię alergenami roztoczy (n=30) (grupa ITA) oraz nie otrzymującej immunoterapii z powodu nie wyrażenia zgody na odczulanie (n=30) (grupa kontrolna). Analizie poddano wpływ ITA na nasilenie objawów klinicznych astmy, zużycie GKS_w, czynność płuc.

Wyniki. Badanie ukończyło 58 pacjentów (30 w grupie ITA oraz 28 w grupie kontrolnej). Wykazano istotną różnicę pomiędzy grupami w zmianie skali kontroli astmy po 12 m-cach obserwacji; w grupie kontrolnej obserwowano wzrost punktacji w badanej skali (nasilenie dolegliwości), w grupie ITA nie obserwowano zmian punktacji. Nie wykazano istotnej zmiany w zakresie skali kontroli astmy wewnątrz obu badanych grup. Nie wykazano istotnych zmian w wartościach FEV1 zarówno wewnątrz grup, jak i pomiędzy grupami. Wykazano istotną redukcję (mediana 50%) minimalnej dawki GKS_w po 12 m-cach immunoterapii, w grupie kontrolnej nie zaobserwowano zmian minimalnej dawki GKS_w kontrolującej objawy astmy po 12 m-cach obserwacji.

Wnioski. Zastosowana metoda immunoterapii podskórnej u dzieci chorych na astmę uczulonych na roztocze kurzu domowego spowodowała redukcję minimalnej dawki GKS_w o połowę już po 12 m-cach leczenia. Wynik ten potwierdza wysoką skuteczność ITA oraz jej wpływ na historię naturalną astmy u dzieci.

Słowa kluczowe: immunoterapia, astma, dzieci

Summary

Introduction. The early effects of allergen-specific immunotherapy (SIT) in asthmatic children are still discussed. Currently the best available approach in the study of effectiveness of SIT is the clinical evaluation based on asthma symptoms scale and medication use.

Aim of the study. The purpose of this study was to assess the early effectiveness of allergen immunotherapy in children with asthma allergic to house dust mite based on asthma symptoms, asthma medication use and lung function.

Materials and methods. Sixty children with asthma recruited from our outpatient allergy clinic participated in the trial. All patients were allocated into the two study groups: receiving immunotherapy with dust allergens – the SIT group (n= 30), and not receiving immunotherapy because of the lack of consent – control group (n=30). We analyzed the effect of SIT on asthma symptoms, the use of ICS (inhaled corticosteroids) and lung function.

Results. Fifty eight patients completed the study (30 from SIT group and 28 from control group). After 12 months of immunotherapy we observed differences in changes in asthma symptom score between two groups; in the control group there was an increase in asthma symptom score and no changes in SIT group. There were no changes in asthma symptom score within groups. There were no changes in lung function between and within groups. After 12 months of SIT, a reduction in ICS dose, necessary to control asthma symptoms, was 50% and no changes were observed in control group.

Conclusion. After 12 months of subcutaneous immunotherapy in asthmatic children allergic to house dust mite there was a 50% reduction in daily ICS dose necessary to control asthma symptoms in SIT group. The results confirm high efficacy of SIT and its effect on natural history of asthma in children.

Keywords: immunotherapy, asthma, children

© *Alergia Astma Immunologia* 2012, 17 (1): 27-31

www.alergia-astma-immunologia.eu

Przyjęto do druku: 25.02.2012

Adres do korespondencji / Address for correspondence

Prof. dr hab. med. Iwona Stelmach

Oddział Kliniczny Interny Dziecięcej i Alergologii

WSS im M. Kopernika

ul. Pabianicka 62, 93-513 Łódź

tel.: 48 42 689 59 72, fax: 48 42 689 59 73

e-mail: alergol@kopernik.lodz.pl

WSTĘP

Jedyną metodą przyczynowego leczenia IgE-zależnych alergii wziewnych jest immunoterapia alergenowa (ITA) [1,2]. Wczesne rozpoczęcie ITA u dzieci może skutecznie łagodzić objawy choroby oraz korzystnie wpływać na jej naturalny przebieg, zapobiegając wystąpieniu astmy oraz uczuleniu na inne alergeny [3,4]. Stosowanie immunoterapii w astmie jest według wielu autorów przedmiotem dyskusji ze względu na problem bezpieczeństwa tej metody leczenia, jak również kontrowersje dotyczące jej skuteczności u chorych na astmę [5]. Dostępne są szczepionki do leczenia iniekcyjnego oraz podjęzykowego, jednakże nadal pozostają wątpliwości co do skuteczności immunoterapii drogą podjęzykową, szczególnie w leczeniu astmy oskrzelowej. Immunoterapia alergenowa wykazuje skuteczność wczesną – w początkowym okresie odczulania, przewlekłą – w czasie stosowania, długoterminową – obserwowaną po zakończeniu odczulania, prewencyjną – hamującą rozwój nowych uczulen oraz ujawnienie się astmy u chorych na alergiczny nieżyt nosa [3]. W wielu badaniach zaobserwowano znaczne zmniejszenie objawów astmy i zużycia leków przeciwastmatycznych oraz znamienne zmniejszenie nieswoistej nadreaktywności oskrzeli po zastosowaniu ITA [5-7]. Najbardziej miarodajną metodą oceny skuteczności immunoterapii jest ocena kliniczna, która polega na analizie skali objawów i zużycia leków. Jej skuteczność ocenia się również na podstawie badań czynnościowych układu oddechowego, nieswoistej i swoistej reaktywności oskrzeli. Celem prezentowanego badania była ocena wczesnej skuteczności klinicznej immunoterapii alergenowej u dzieci chorych na astmę oskrzelową, uczulonych na roztozce kurzu domowego na podstawie objawów astmy, zużycia leków kontrolujących oraz czynności płuc.

PACJENCI I METODY

Pacjenci

Do badania włączono 60 dzieci, uczulonych tylko na alergeny roztoczy kurzu domowego, chorych na astmę oskrzelową, będących pod opieką Poradni Alergologicznej przy Oddziale Klinicznym Interny Dziecięcej i Alergologii III Katedry Pediatrii UM w Łodzi. Astmę oskrzelową rozpoznano w oparciu o międzynarodowe zalecenia GINA [8]. U wszystkich chorych potwierdzono IgE-zależny mechanizm choroby na podstawie punktowych testów skórnych oraz alergenowo swoistych IgE w surowicy.

Do badania zakwalifikowano dzieci chore ze wskazaniami do swoistej immunoterapii alergenowej: 30 pacjentów, którzy wyrazili zgodę na odczulanie oraz 30 pacjentów, którzy nie wyrazili zgody. Z badania wykluczono dzieci wymagające stałego stosowania glikokortykosteroidów systemowych. Rozpoznanie innych schorzeń, które mogłyby stanowić ryzyko zaostrzenia choroby lub wpłynąć na przebieg badania, a także inne przeciwwskazania do zastosowania ITA wg EAACI, wykluczały z udziału w badaniu [9].

Badanie uzyskało zgodę Uczelnianej Komisji Etyki Badań Naukowych RNN-102-06-KE. Pacjenci po uzyskaniu od

nich i ich opiekunów pisemnej zgody na udział w badaniu (wszyscy otrzymali kopię dokumentów) zostali włączeni do badania.

Przebieg badania

Badanie zostało zaplanowane na 19 miesięcy (od września 2009 do marca 2011 r.). W badaniu zaplanowano wizytę wstępną oraz dwie wizyty kontrolne. Na wizycie wstępnej we wrześniu 2009 roku pacjenci zostali poinformowani o celu badania. Zalecono im stosowanie budesonidu (*Pulmicort turbuhaler*) w dawce równoważnej wobec dotychczas stosowanego glikokortykosteroidu wziewnego (GKS_w). Otrzymali kartę samooceny objawów klinicznych i zużycia leków oraz podpisali zgodę na udział w badaniu. Podczas badania dzieci nadal pozostawały pod opieką lekarza prowadzącego w poradni alergologicznej.

Na pierwszej wizycie w marcu 2010 roku przeprowadzono badanie ogólnolekarskie, oceniono kartę samooceny, wykonano spoczynkowe badanie spirometryczne oraz ustalono prospektywnie minimalną dawkę kontrolującą objawy astmy zgodnie z międzynarodowymi zaleceniami [8]. Pacjenci zostali przyporządkowani do następujących grup:

- otrzymującej immunoterapię podskórną alergenami *Dermatophagoides pteronyssinus* (50%) i *Dermatophagoides farinae* (50%) (n=30) – grupa ITA; u pacjentów rozpoczęto odczulanie preparatem Phostal (Ewopharma, Stallergenes, Francja) w schemacie całorocznym z klasyczną fazą indukcji;
- kontrolnej, do której zostali zakwalifikowani pacjenci, którzy nie wyrazili zgody na immunoterapię (n=30) – grupa kontrolna.

Na drugiej wizycie w marcu 2011 roku przeprowadzono badanie ogólnolekarskie, oceniono kartę samooceny, wykonano spoczynkowe badanie spirometryczne oraz określono minimalną dawkę kontrolującą objawy astmy. Preparat został dostarczony przez firmę farmaceutyczną (Stallergenes SA, Antoni, Francja).

METODY BADAWCZE

Karta samooceny objawów klinicznych

Opracowana w oparciu o Pediatryczny Kwestionariusz Kontroli Astmy [10], pozwoliła na ocenę występowania i nasilenia objawów astmy oraz zużycia leków ratunkowych, rejestrowanych przez pacjentów podczas codziennej obserwacji w czasie sezonu zwiększonej ekspozycji (od września do marca).

W karcie samoobserwacji rano po przebudzeniu oceniano w skali punktowej występowanie objawów astmy w nocy i ich wpływ na sen: 0 – noc przespana bez objawów i przebudzeń, 1 – objawy w nocy występowały, ale nie wpłynęły na sen, 2 – objawy w nocy występowały i przerwały sen jeden raz, 3 – objawy w nocy występowały i przerwały sen dwa lub więcej razy. Wieczorem oceniano występowanie objawów astmy oskrzelowej w ciągu dnia, ich wpływ na aktywność dziecka: 0 – bez objawów astmy oskrzelowej, 1 – objawy wystąpiły, ale nie wpłynęły na aktywność dziec-

ka, 2 – objawy występowały i zaburzyły aktywność dziecka jeden raz w ciągu dnia, 3 – objawy występowały i zaburzyły aktywność dziecka dwa lub więcej razy w ciągu dnia, a także ilość zużytych dawek leku ratunkowego (SABA) w ciągu dnia i w nocy: 0 – lek nie był stosowany, 1 – lek był stosowany jeden raz, 2 – lek był stosowany dwa lub trzy razy, 3 – lek był stosowany więcej niż trzy razy. Minimalny wynik, jaki danego dnia mógł uzyskać pacjent to 0, co oznacza, że objawy astmy nie występowały w nocy i w ciągu dnia i nie stosowano β 2-mimetyku krótko działającego. Maksymalny wynik, jaki danego dnia mógł uzyskać pacjent to – 9, co oznacza, że objawy występowały w nocy i przerwały sen dwa lub więcej razy, występowały w ciągu dnia i zaburzyły aktywność dziecka dwa lub więcej razy i stosowano β 2-mimetyk krótko działający więcej niż trzy razy.

Pacjenci i ich rodzice lub opiekunowie zostali przeszkoleni o sposobie odnotowywania objawów astmy oraz objawów niepokojących i uzupełniali obserwacje każdego dnia w czasie obserwacji.

Zasady redukcji dawek sterydów wziewnych

We wstępnym okresie obserwacji w sezonie zwiększonej ekspozycji (wrzesień – marzec) ustalono prospektywnie minimalną dawkę GKS_w kontrolującą objawy astmy zgodnie z międzynarodowymi zaleceniami [8]. Kolejną minimalną dawkę GKS_w ustalono prospektywnie po pierwszym sezonie zwiększonej ekspozycji (po 1-szym roku odczulania). Redukcja dawek sterydów była wyliczana w następujący sposób: dawka GKS_w po pierwszym roku odczulania – dawka GKS_w przed odczulaniem / dawka GKS_w przed odczulaniem x 100%.

Ocena czynności płuc

Badania spirometryczne wykonane zostały w Pracowni Badań Czynnościowych Klinicznego Oddziału Interny Dziecięcej i Alergologii IP UM w Łodzi przy użyciu spirometru firmy Jaeger (MasterScreenBody; E Jaeger GmbH; Wurzburg, Germany). Badanie wykonywano w pozycji siedzącej, w go-

dzinach porannych (między 8:00 a 11:00), przy zachowaniu adekwatnej przerwy od zastosowania leków przeciwastmatycznych. Wartości należne wszystkich ocenianych parametrów zostały wprowadzone przez producenta spirometru na podstawie przeprowadzonych wcześniej badań osób zdrowych [11]. Badania były wykonane zgodnie ze standardami American Thoracic Society [12]. Pomiarów dokonywano minimum trzykrotnie i zawsze przyjmowane były krzywe z najwyższymi wartościami FEV₁.

Metody statystyczne

W analizie danych zastosowano test Manna-Whitney'a, Wilcoxona lub test T-Studenta w zależności od rozkładu zmiennych. Zmienne nominalne i skategoryzowane porównywano testem χ^2 . $P < 0,05$ uznano za istotne statystycznie.

WYNIKI

Badanie ukończyło 58 pacjentów (30 w grupie ITA oraz 28 w grupie kontrolnej). W dwóch przypadkach przyczyną wyłączenia z badania była utrata kontaktu z pacjentem podczas badania. W tabeli I przedstawiono charakterystykę pacjentów, którzy ukończyli badanie. U 18 dzieci współistniał alergiczny nieżyt nosa (w grupie ITA u 10 osób, w grupie kontrolnej u 8 dzieci). Zaobserwowano istotnie wyższą punktację w skali kontroli astmy (większe nasilenie objawów) oraz wyższą minimalną dawkę GKS_w kontrolującą objawy astmy u dzieci z grupy ITA w porównaniu z grupą kontrolną przed badaniem.

Wpływ ITA na skalę kontroli astmy

Wykazano istotną różnicę pomiędzy grupami w zmianie skali kontroli astmy po 12 m-cach obserwacji; w grupie kontrolnej obserwowano nieznamienisty wzrost punktacji w badanej skali (nasilenie dolegliwości), w grupie ITA nie obserwowano zmian punktacji (tabela II). Nie zaobserwowano zmian w zakresie skali kontroli astmy wewnątrz obu badanych grup (ryc. 1).

Tabela I Charakterystyka podstawowa pacjentów

	Kontrola N=28	ITA N=30	P
wiek [lata]; średnia \pm SD	9,5 \pm 2,4	9,3 \pm 1,6	0,762
płeć; n (%)	20 (71)	16(53)	0,156
przebieg astmy; n (%)	2 (1-3)	2(2-3)	0,456
skala kontroli astmy [punkty]; mediana (przedział kwartylowy)	0,22 (0,2-0,3)	0,29 (0,26-0,32)	0,037
FEV ₁ [%w.n]; średnia \pm SD	91,1 \pm 8,8	93,7 \pm 7,1	0,225
dawka GKS _w [mcg budezonidu/doba]; mediana (przedział kwartylowy)	400 (200-400)	600 (400-600)	0,001

Tabela II. Porównanie pomiędzy grupami zmian w zakresie głównych punktów końcowych

	Kontrola			ITA			P
	Mediana	Dolny kwartył	Górny kwartył	Mediana	Dolny kwartył	Górny kwartył	
Skala kontroli astmy zmiana po 12 m-cach ITA	0,01	-0,005	0,09	-0,01	-0,04	0,02	0,037
FEV1 [% w.n.] zmiana po 12 m-cach ITA	1,5	-5,5	4,5	0,5	-2	1	0,737
% redukcji dawki GKS po 12 m-cach ITA	0	0	0	-50	-75	-50	<0,001

Wpływ ITA na FEV1

Nie wykazano istotnych zmian w wartościach FEV1 zarówno wewnątrz grup, jak i pomiędzy grupami (tabela II, ryc. 1).

Wpływ ITA na redukcję minimalnej dawki GKS kontrolującej objawy

Wykazano istotną różnicę pomiędzy grupami w redukcji minimalnej dawki GKS kontrolującej objawy astmy po 12 m-cach obserwacji (tabela II). Wykazano istotną redukcję (mediana 50%) minimalnej dawki GKS po 12 m-cach immunoterapii, w grupie kontrolnej nie zaobserwowano zmian minimalnej dawki GKS kontrolującej objawy astmy po 12 m-cach obserwacji (ryc. 1).

Nie zaobserwowano systemowych działań niepożądanych podczas stosowania immunoterapii; miejscowe działania niepożądane nie wpłynęły na przyjęty schemat odczulania.

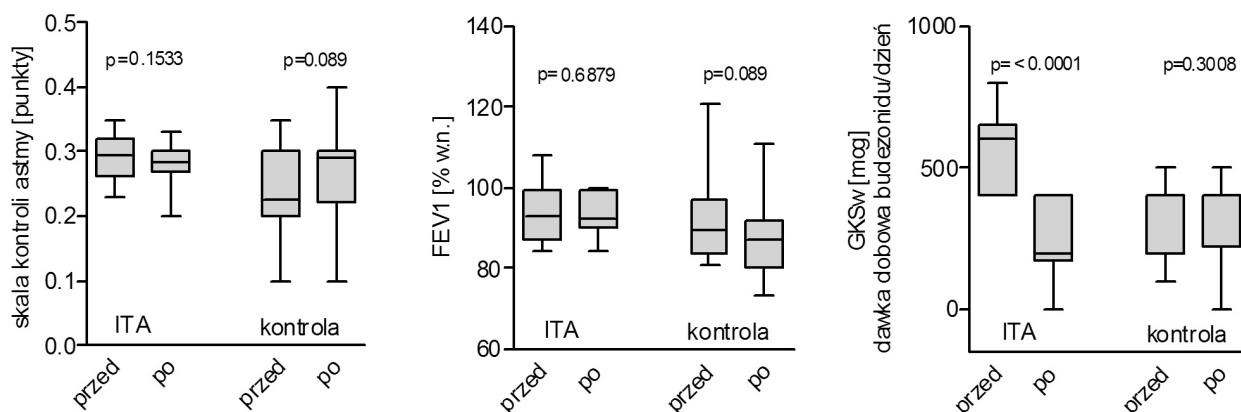
DYSKUSJA

Zastosowana w prezentowanym badaniu immunoterapia podskórna już po 12 m-cach leczenia spowodowała 50% redukcję minimalnej dawki GKS kontrolującej objawy astmy; w grupie kontrolnej nie zaobserwowano takich zmian po 12 m-cach obserwacji. Dotychczas opublikowano wiele badań na temat skuteczności immunoterapii podskórnej, a ich wyniki potwierdzają skuteczność ITA u chorych na

alergicznego nieżyta nosa i astmę z uczulenia na alergeny sezonowe nawet już po pierwszym roku odczulania [13]. Natomiast liczba badań oceniających skuteczność immunoterapii alergenami roztoczy kurzu domowego u dzieci chorych na astmę jest zdecydowanie mniejsza.

W obecnej pracy wykazaliśmy bardzo wyraźny wpływ ITA na redukcję dawki GKS. Atkinson, w niedawno opublikowanym komentarzu redakcyjnym, zaproponował kliniczne predyktory wpływu ITA na redukcję dawki GKS [14]. Wśród nich wymienił: wiek, czas trwania i ciężkość astmy oraz profil uczulenia. W prezentowanym badaniu oceniliśmy skuteczność ITA u dzieci z monoalergią na roztozce, z krótkim przebiegiem astmy kontrolowanej średnimi dawkami GKS. Taki profil pacjentów prawdopodobnie sprzyjał osiągnięciu optymalnego efektu leczenia już w pierwszym roku odczulania.

W prezentowanym badaniu nie zaobserwowano istotnych zmian nasilenia objawów klinicznych astmy ani czynności płuc u odczulanych pacjentów, co prawdopodobnie było związane z niewielkim nasileniem objawów choroby przy wyższych dawkach GKS przed rozpoczęciem immunoterapii. Jednakże przy równoległej redukcji leków kontrolujących wpływ ITA na kontrolę astmy jest oczywisty. W związku z tym wydaje się, że najlepszym parametrem do oceny skuteczności ITA w astmie jest ocena redukcji zużycia leków kontrolujących, co jest zgodne z wynikami innych badań [15]. Wielu autorów zaobserwowało znaczące



Ryc. 1. Skala kontroli astmy, FEV1 oraz minimalna dobowo dawka GKS kontrolująca objawy astmy przed i po 12 m-cach w grupie ITA oraz w grupie kontrolnej

zmniejszenie nasilenia objawów astmy razem z redukcją leków kontrolujących po roku immunoterapii [5,6], co może świadczyć o wysokiej skuteczności ITA również u pacjentów chorych na astmę z większym nasileniem dolegliwości przed rozpoczęciem immunoterapii. Komentarza wymaga stopniowe zmniejszanie dawki GKS w trakcie immunoterapii bez równoległej zmiany nasilenia dolegliwości i/lub parametrów czynności płuc. Według zaleceń międzynarodowych zarówno przed, jak i podczas immunoterapii konieczne jest utrzymanie pełnej kontroli choroby (niska i stabilna punktacja nasilenia dolegliwości obserwowana była podczas całego badania). Fakt ten wyjaśnia brak związku pomiędzy redukcją GKS prowadzoną wg zaleceń GINA (stopniowe zmniejszanie dawki GKS co 3 miesiące przy pełnej kontroli choroby) a zmianą punktacji astmy.

Ograniczeniem prezentowanej pracy jest brak grupy kontrolnej otrzymującej placebo. Taki schemat badania za-

projektowano z przyczyn etycznych, uwzględniając iniekcyjną metodę immunoterapii. W badaniu stwierdzono istotne różnice pomiędzy grupami w nasileniu objawów oraz w minimalnej kontrolującej dawce GKS przed badaniem. Badanie nie było randomizowane, a przyczyną niehomogenności grup może być fakt, że zgoda na immunoterapię uwarunkowana jest często ciężkością choroby.

Podsumowując, 12-miesięczna immunoterapia alergenami roztoczy umożliwia 50% redukcję dawki GKS przy utrzymaniu pełnej kontroli objawów choroby. Taki wynik sugeruje, że swoista immunoterapia alergenowa zastosowana w IgE-zależnej astmie u dzieci jest bardzo skutecznym leczeniem, umożliwiającym redukcję dawek glikokortykosteroidów wziewnych przy utrzymaniu kontroli choroby, co potwierdza jej wpływ na historię naturalną astmy u dzieci.

Piśmiennictwo

1. Niggemann B, Jacobsen L, Dreborg S i wsp. The PAT Investigator Group. Five-year follow-up on the PAT study: specific immunotherapy and long-term prevention of asthma in children. *Allergy* 2006; 61: 855-859.
2. Akdis CA, Akdis M. Mechanisms of allergen-specific immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 2011; 127: 18-27.
3. Rogala B. Czy immunoterapia alergenowa jest bardziej wskazana u dzieci? W: Stelmach I (red.): *Astma dziecięca. Wybrane zagadnienia*. Warszawa: Wydawnictwo Lekarskie PZWL, 2007: 240-246.
4. Jacobsen L, Niggemann B, Dreborg S i wsp. Specific immunotherapy has long-term preventive effect of seasonal and perennial asthma: 10-year follow-up on the PAT study. *Allergy* 2007; 62: 943-948.
5. Alzakar RH, Alsamrai AM. Efficacy of immunotherapy for treatment of allergic asthma in children. *Allergy Asthma Proc* 2010 Jul-Aug; 31: 324-330.
6. Yukselen A, Kendirli SG, Yilmaz M i wsp. Effect of One-Year Subcutaneous and Sublingual Immunotherapy on Clinical and Laboratory Parameters in Children with Rhinitis and Asthma: A Randomized, Placebo-Controlled, Double-Blind, Double-Dummy Study. *Int Arch Allergy Immunol*. 2011 Oct 31; 157: 288-298.
7. Tabar AI, Arroabarren E, Echechipia S i wsp. Three years of specific immunotherapy may be sufficient in house dust mite respiratory allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2011 Jan; 127: 57-63.
8. Global Strategy for Asthma Management and Prevention NIH Publication No 02-3659. Updated 2004 from the 2003 document (dostępne na stronie <http://www.ginasthma.org>).
9. Alvarez-Cuesta E, Bousquet J, Canonica GW i wsp. Standards for practical allergen-specific immunotherapy. *Allergy* 2006; 61: 1-20.
10. Stelmach I, Jerzynska J, Kuna P. A randomized, double-blind trial of the effect of glucocorticoid, antileukotriene and beta-agonist treatment on IL-10 serum levels in children with asthma. *Clin Exp Allergy*. 2002 Feb; 32: 264-269.
11. Recommendations for standardized procedures for the on-line and off-line measurement of exhaled lower respiratory nitric oxide and nasal nitric oxide in adults and children-1999. This official statement of the American Thoracic Society was adopted by the ATS Board of Directors, July 1999. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160: 2104-2117.
12. American Thoracic Society Workshop. ATS Workshop Proceedings: Exhaled nitric oxide and nitric oxide oxidative metabolism in exhaled breath condensate: Executive summary. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 173: 811-813.
13. Matricardi PM, Kuna P, Panetta V i wsp. Subcutaneous immunotherapy and pharmacotherapy in seasonal allergic rhinitis: a comparison based on meta-analyses. *J Allergy Clin Immunol*. 2011 Oct; 128: 791-799.
14. Adkinson NF Jr. Who (if anyone) actually gets steroid-sparing effects from aeroallergen immunotherapy? *J Allergy Clin Immunol*. 2010; 126: 950-951.
15. Pham-Thi N, Scheinmann P, Fadel R i wsp. Assessment of sublingual immunotherapy efficacy in children with house dust mite-induced allergic asthma optimally controlled by pharmacologic treatment and mite-avoidance measures. *Pediatr Allergy Immunol*. 2007; 18: 47-57.