

Porównanie klinicznej skuteczności całorocznego i przedsezonowego odczulania alergii na pyłki traw preparatem Catalet T

Clinical efficacy of the whole year and preseasonal immunotherapy protocols in grass pollen allergy with Catalet T vaccine

KRZYSZTOF BUCZYŁKO ^{1,2/}, CEZARY CHWAŁA ^{1/}, ANETA WAGNER ^{2/}, BOŻENA PIETRANEK ^{2/}

^{1/} Zakład Alergologii Instytutu Medycyny Wewnętrznej WAM w Łodzi,

^{2/} Centrum Alergologii w Łodzi, ul. Tuwima 22/26, 90-002 Łódź

Według schematu dotychczas podawanego przez krajowego producenta szczepionek pyłkowych do immunoterapii były one stosowane przedsezonowo. Inne firmy opracowały dla swoich wyrobów także schematy tzw. całoroczne. Celem podjętych badań była ocena wyników leczenia szczepionką Catalet T w grupie chorych poddanych immunoterapii sezonowej (sposobem klasycznym) w porównaniu do grupy leczonej tym samym preparatem metodą całoroczną z sezonowym zmniejszeniem dawki. Podjęty po raz pierwszy w Polsce w schemat odczulania całorocznego preparatem Catalet T produkcji Biomed S. A. okazał się znacznie bardziej skuteczny niż dotychczasowa procedura przedsezonowa – przy porównywalnym stopniu bezpieczeństwa i czasochłonności obu metod dla chorego.

Alergia Astma Immunologia, 2000, 5(3), 183-187

Słowa kluczowe: immunoterapia całoroczna i przedsezonowa, pyłkowica, efekty terapeutyczne

W myśl zasad opracowanych przez Komitet Immunoterapii Europejskiej Akademii Alergologii i Immunologii Klinicznej, wśród sposobów prowadzących do zwiększenia skuteczności odczulania swoistego (SIT) najważniejsze jest zwiększenie sumarycznej (łącznej) dawki szczepionki podanej bezpiecznie choremu. U pacjentów z pyłkowym nieżytem nosa najłatwiej można ten cel osiągnąć stosując tzw. metodę całoroczną.

Według schematu dotychczas podawanego przez jedyne krajowe producenta testów punktowych i szczepionek pyłkowych do immunoterapii swoistej (firmę Biomed S. A, Kraków) odczulanie preparatem Catalet T było zalecane przedsezonowo, a więc z założenia nie mogło doprowadzić do znacznego wzrostu dawek terapeutycznych. Szereg firm opracowało dla swoich wyrobów także schematy tzw. całoroczne. Pytanie, czy podobny schemat może mieć bezpieczne zastosowanie także w odniesieniu do wyciągów alergenowych z pyłku traw i zbóż produkcji krajowej, więc tańszej, legło u podstaw założeń planowanych badań.

Standard protocols for pollinosis immunotherapy (IT) recommend that vaccines should be used prior to the pollen season. However, in some vaccines also the whole-year lasting treatment protocols for pollinosis IT have been worked out. The aim of this study was to compare the clinical effects of two schedules of immunotherapy with Catalet T vaccine (Biomed, Krakow, Poland): the classical mode that precedes pollen season and the continuous schedule with decreased dose during pollen season in patients with pollinosis. The study results indicate that continuous pollinosis IT with Catalet T revealed significantly increased clinical efficacy if compared with the preseasonal type immunotherapy. Both protocols demonstrated similar safety and required comparable periods of time.

Alergia Astma Immunologia, 2000, 5(3), 183-187

Key words: specific immunotherapy, pollinosis, therapeutic effects

Celem podjętych badań była ocena wyników leczenia szczepionką Catalet T w grupie chorych poddanych immunoterapii sezonowej (sposobem klasycznym) w porównaniu do grupy leczonej tym samym preparatem metodą całoroczną, z sezonowym zmniejszeniem dawki.

PACJENCI I METODYKA

Pacjenci

W grupie P (odczulanie przedsezonowe) znalazło się 62 chorych (30 kobiet i 32 mężczyzn) w wieku od 7 do 43 lat (średnio 25 r. z.). W grupie C (odczulanie całoroczne) znalazło się 54 chorych w wieku od 8 do 42 lat, średnio 24 r. z., w tym 25 kobiet i 29 mężczyzn. Do badań w obu grupach dobierano chorych o identycznych wskazaniach klinicznych. W obu grupach najczęstszymi schorzeniami były katar nosa i zapalenie spojówek. Dodatkowo 45 osób z grupy C oraz 35 – z grupy P zgłosiło wystąpienie co najmniej jednego epizodu duszności, świszczącego kaszlu, zwłaszcza po wysiłku w pogodne dni (czerwcowe),

np. podczas jazdy na rowerze. U chorych tych dodatkowo rozpoznano astmę sienną epizodyczną. U wszystkich chorych wykonano metodą nakłucia naskórka testy skórne zestawem alergenów Biomed S. A. Kraków, oraz oznaczono swoiste IgE wobec alergenów GP4 (trawy późne) zestawem DPC Diagnostyka (metoda immunoenzymatyczna probówkowa z odczytem na spektrofotometrycznym Sopheia 1000). Wszyscy pacjenci byli zbadani podmiotowo i przedmiotowo w zakresie otolaryngologicznym i internistycznym przez jednego lekarza (KB). Większość miała również wykonane badanie rynomanometryczne z prowadzeniem próbką żyta firmy Allergopharma/Nexter.

Plan badania

Badanie obejmowało 3 lata swoistej immunoterapii w grupie P, zgodnie ze schematem rosnących dawek – co 7-14 dni w każdym roku. Natomiast w grupie C – początkowo identycznie, jak w grupie P, a następnie ze zmniejszeniem dawki w okresie nasilonego pylenia traw (kontrolowanego codziennie we własnej stacji pomiarowej) do 20% w I roku, poprzez 30% w II roku, do 40% w III roku. Dawki podtrzymujące w sezonie były podawane co 4 tygodnie z osłoną w postaci preparatów antyhistaminowych (cetyryzyna, loratadyna). Po sezonie powrót do pełnej dawki następował w odstępach tygodniowych. Przykładowo w I roku: 0,2 ml – 0,4 ml – 0,6 ml – 0,8 ml – 1,0 ml; w II roku – 0,3 ml – 0,6 ml – 1,0 ml; w III roku: 0,4 ml – 0,8 ml – 1,0 ml. Pełna dawka podtrzymująca (1 ml) podawana było co 4 tygodnie.

Kryteria oceny skuteczności leczenia

Według stanowiska ekspertów dotyczącego immunoterapii „ponieważ wszyscy pacjenci mają kliniczne objawy alergii, ocena skuteczności leczenia powinna opierać się na zmniejszeniu objawów lub ilości przyjmowanych leków. Zmiany parametrów immunologicznych oraz wyników testów prowokacyjnych mogą być interesujące z naukowego punktu widzenia, ale nie mogą być podstawą do oceny klinicznej skuteczności leczenia” [3]. W niniejszej pracy za kryterium cyfrowej oceny nasilenia objawów przyjęto wyniki tzw. wizualnej skali analogowej VAS wg [6]. Ocenę zużycia leków oparto o stosowanie β_2 -mimetyków (Berotec). Pomiar pyłkowy wykonywano metodą objętościową aparatem Alergo RP-z oceną pod mikroskopem w sposób klasyczny [5]. Za kliniczne wyleczenie uznano cofnięcie się dolegliwości w granicach 76-100%, za znaczną poprawę – od 51 do 75%, za umiarkowaną poprawę – od 31 do 50%, wreszcie za brak efektu leczenia wyniki do 30% poprawy, oczywiście po konfrontacji tzw. „dzienniczka chorego” z opadem pyłku w okresie nasilenia się objawów. Na przeprowadzenie badań według opisanej metody uzyskano zgodę lokalnej Komisji Bioetyki przy Wojskowej Akademii Medycznej w Łodzi.

WYNIKI

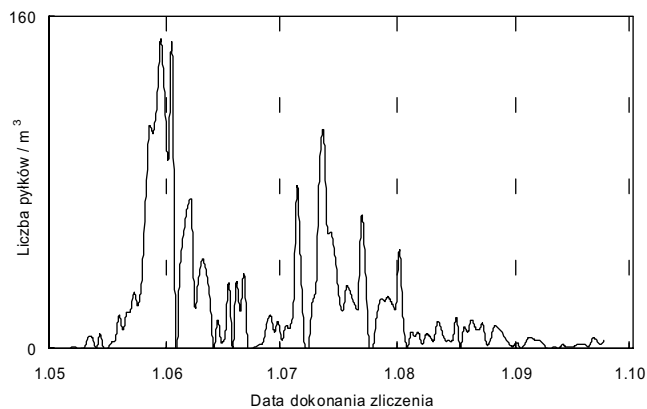
Stężenie pyłków traw w sezonie badań

W latach 1997, 1998 i 1999, w których przeprowadzono swoistą immunoterapię preparatem Catalet T zarówno w schemacie przedsezonowym, jak i podjętym schemacie całorocznym, ogólny opad pyłku traw i czas trwania pylenia przedstawiały się następująco: zauważono istotny statystycznie wzrost opadu pyłku traw w 1998 i 1999 roku w porównaniu do 1997 r. ($p < 0,01$). Natomiast przy porównaniu roku 1998 z 1999 nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic (tab. I, ryc. 1).

Tabela I. Ogólny opad pyłku traw w ciągu doby/m³ w latach 1997-1999.

Rok	Liczba dni pylenia traw w całym sezonie	Okres pylenia traw	Liczba ziaren pyłku traw w całym sezonie
1997	117	22.05 – 15.09	1508
1998	120	07.05 – 03.09	2273 *
1999	139	10.05 – 26.09	2497 *

* Istotny statystycznie ($p < 0,01$) wzrost pylenia traw w stosunku do roku 1997



Ryc. 1. Przebieg pylenia traw w 1999 roku – czyli w III sezonie leczenia, w którym obserwowano najdłuższy i najbardziej intensywny opad pyłku

Tabela II. Skuteczność odczulania przedsezonowego Cataletem T

Stopień wyleczenia Cataletem T	Rok leczenia i stopień ustąpienia objawów					
	I rok leczenia		II rok leczenia		III rok leczenia	
	n	%	n	%	n	%
Brak efektu (do 30% poprawy)	13	21,00%	9	14,50%	5	8,06%
Umiarkowana poprawa (31-50%)	28*	45,20%	35*	56,50%	24*	38,70%
Znaczna poprawa (51-75%)	18	29,00%	16	25,80%	28	45,18%
Pełna poprawa (76-100%)	3	4,80%	2	3,20%	5	8,06%
Razem	62	100,00%	62	100,00%	62	100,00%

* istotna statystycznie $p < 0,05$ przewaga (†) w stosunku do metody całorocznej

Tabela III. Skuteczność odczulania całorocznego Cataletem T

Stopień wyleczenia Cataletem T	Rok leczenia i stopień ustąpienia objawów					
	I rok leczenia		II rok leczenia		III rok leczenia	
	n	%	n	%	n	%
Brak efektu (do 30% poprawy)	9	16,70%	6	11,10%	3	5,60%
Umiarkowana poprawa (31-50%)	21	38,80%	17	31,50%	11	20,40%
Znaczna poprawa (51-75%)	15	27,80%	19*	35,20%	25	46,20%
Pełna poprawa (76-100%)	9*	16,70%	12*	22,20%	15*	27,80%
Razem	54	100,00%	54	100,00%	54	100,00%

* istotna statystycznie $p < 0,05$ przewaga (\uparrow) w stosunku do metody przedsezonowej.

Porównanie efektów klinicznych odczulania przedsezonowego i całorocznego

Pełną poprawę uzyskano w III roku leczenia w grupie P u 8,06% (czyli u 5 z 62) osób (tabela II) w porównaniu do grupy C – 27,8% (15 z 54 chorych) (tabela III). Tak więc sukces terapeutyczny był znamienne statystycznie lepszy i ponad trzykrotnie wyraźniejszy wśród odczulanych całorocznie niż przedsezonowo. W wyniku dalszej analizy zaobserwowano także istotny statystycznie wzrost liczby osób osiągających pełen efekt terapeutyczny po leczeniu całorocznym w I i II roku odczulania; odpowiednio u 16,7% (czyli 9 z 54) osób i 22,2% (czyli 12 z 54) osób w stosunku do osób leczonych Cataletem T przedsezonowo – odpowiednio 4,8% (czyli 3 z 62) osób i 3,2% (czyli 2 z 62) osób. Stwierdzono natomiast istotnie większą liczbę osób, które osiągnęły tzw. umiarkowaną czyli słabszą poprawę w leczeniu przedsezonowym w porównaniu do leczenia całorocznego w kolejnych trzech latach odczulania; odpowiednio: w grupie P w I roku SIT 45,2% osób wobec 38,8% osób w grupie C, w II roku SIT w grupie P – 56,5% osób wobec 31,5% osób w grupie C i w III roku SIT w grupie P – 38,7% osób wobec 20,4% osób w grupie C (tabela II i III). Innymi słowy około dwa razy mniej było osób z umiarkowaną poprawą podczas procedury

całorocznej. Znamienne statystycznie więcej osób stwierdzono także w zakresie tzw. znacznej poprawy w II roku SIT leczonych metodą całoroczną w stosunku do osób leczonych przedsezonowo; odpowiednio 35,20% leczonych w grupie C wobec 25,80% osób leczonych w grupie P (tabela II i III). Dynamikę opisanych zmian ilustruje rycina 2.

Brak efektu SIT odnotowano w grupie P u 8% (5 z 62) leczonych (tab. II), a w grupie C tylko u 5,6% (czyli 3 z 54) leczonych osób (tab. III). Innymi słowy wśród odczulanych całorocznie było nieco mniej przebiegów nieskutecznych. W zakresie tzw. znacznej poprawy nie stwierdzono różnic istotnych statystycznie pomiędzy badanymi populacjami w I i III roku SIT odpowiednio grupa P – 27,8% osób i 46,3% osób (tabela II) oraz grupa C – 29,0% osób i 45,2% osób leczonych (tabela III).

Zestawienie skuteczności obu metod wraz z oceną istotności statystycznych przedstawia tabela IV.

Tabela IV. Zestawienie skuteczności odczulania preparatem Catalet T

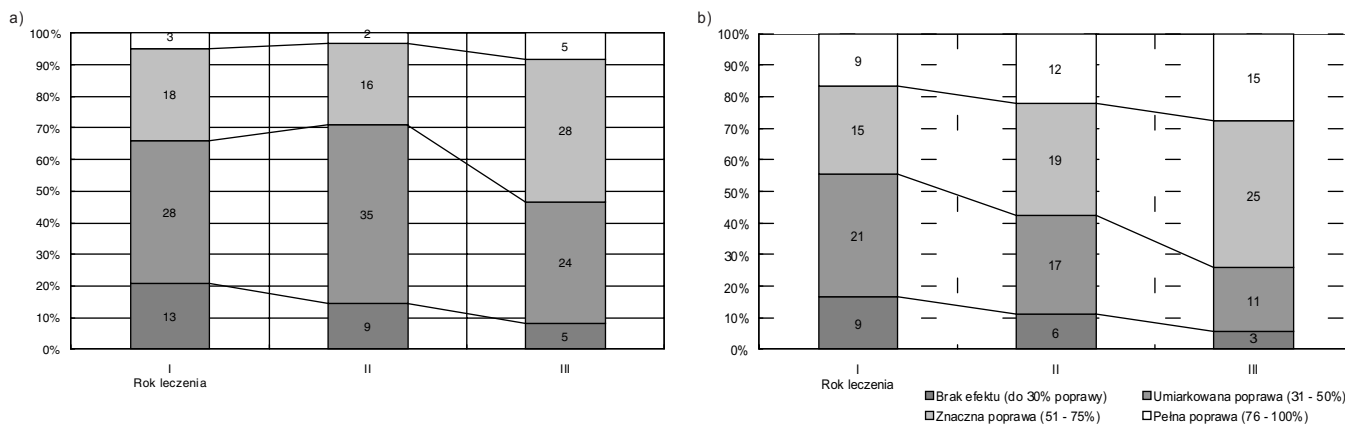
Stopień poprawy	I rok leczenia			II rok leczenia			III rok leczenia		
	C	P	P <	C	P	p <	C	P	p <
Brak	9	13	ns	6	9	Ns	3	5	ns
Umiarkowana	21	28	0,05	17	35	0,05	11	24	0,05
Znaczna	15	18	ns	19	16	0,05	25	28	ns
pełna	9	3	0,05	12	2	0,05	15	5	0,05
razem	54	62	–	54	62	Ns	54	62	–

C – całorocznie, P – przedsezonowo

Wytłuszczone dane wskazują znamienne statystycznie przewagę odczulania całorocznego Cataletem T.

Porównanie zużycia leków

Próba oceny zużycia leków przez chorych poddanych SIT wg obydwu schematów ujawniła małą precyzję zapisów w kartach samoobserwacji w zakresie ilości przyjętych preparatów antyhistaminowych czy wziewów kromonów lub glikokortykosteroidów. Część danych robiła wrażenie uzupełnionych „hurtowo” przed oddaniem



Ryc. 2. Efekty terapeutyczne przedsezonowego (a) i całorocznego (b) odczulania Cataletem T

dzienniczka. Mimo to zaobserwowano wyraźny spadek zużycia tych leków w II roku odczulania. Natomiast w III sezonie SIT chorzy przyjmowali jedynie leki antyhistaminowe i to sporadycznie. Najbardziej wyraziste dane dotyczyły zużycia β_2 -mimetyków w sezonie pylenia u osób z epizodyczną, sezonową astmą oskrzelową sienną (tab. V).

Tabela V. Zużycie β_2 mimetyków (Berotec) w sezonie w trakcie swoistej immunoterapii

Rodzaj odczulania	n/%	Przed SIT	I rok	II rok	III rok
Przedsezonowe	n	35	25	10	5
	%	100	71,5	28,5	14,2
Całoroczne	n	45	27*	9	5
	%	100	60	20	11

* istotne statystycznie ($p < 0,01$) zmniejszenie zużycia leku

W grupie chorych odczulanych całorocznie co najmniej jeden ostry napad duszności wydechowej odnotowano u 45 osób spośród 54 badanych, podczas gdy w grupie odczulanych sezonowo u 35 na 62 osoby. Po I roku odczulania odnotowano spadek liczby chorych stosujących Berotec do 27 z 45 (spadek o 60%) w grupie C w porównaniu do 25 z 35 (spadek o 71,5%) w grupie P. Po II roku odczulania odnotowano spadek liczby chorych przyjmujących lek do 9 (20%) w grupie C, a w grupie P do 10 (28,5%). Kolejno po III sezonie immunoterapii swoistej zauważono dalszy spadek liczby pacjentów stosujących β_2 -mimetyki do 5 (11%) w grupie C oraz 5 (14,2%) w grupie P. Zaobserwowano istotną statystycznie różnicę w liczbie osób stosujących β_2 mimetyki na żądanie w leczeniu przedsezonowym w I roku SIT w stosunku do osób leczonych całorocznie ($p < 0,01$). Natomiast nie wykazano istotnych różnic w latach kolejnych.

Porównanie objawów ubocznych

Nie zaobserwowano istotnych różnic pomiędzy porównywanymi procedurami w zakresie częstości objawów niepożądanych podczas SIT.

Porównanie kosztów leczenia

Koszt szczepionki w schemacie P wyniósł dla chorego 38 zł rocznie (łącznie 114 zł), a w proponowanej procedurze C – 98 zł w pierwszym roku i po 60 zł w dwóch następnych latach (łącznie 218 zł). Całkowita liczba iniekcji była zbliżona, bowiem w metodzie P także stosowano dawki podtrzymujące – choć tylko do rozpoczęcia pylenia. W schemacie przedsezonowym całkowita liczba iniekcji wyniosła średnio 14 rocznie, co daje w ciągu trzech lat immunoterapii średnio 42 iniekcje. Natomiast w schemacie całorocznym w I roku odczulania średnia liczba iniekcji wyniosła 20, w II i III roku średnio po 14, co daje 48 wstrzyknięć. Dawki sumaryczne były znacznie większe w schemacie C. Dawka sumaryczna w schemacie P w I i każdym kolejnym roku wyniosła po 20 500 jednostek PNU

rocznie, co daje 61 500 jednostek PNU przez 3 lata. W całorocznej metodzie immunoterapii w I roku dawka sumaryczna wyniosła 60 000 jednostek PNU, a w II i III roku po 90 000 PNU, co daje w ciągu 3 lat 240 000 jednostek PNU. Zatem dawka sumaryczna w metodzie całorocznej była około czterokrotnie wyższa niż w przedsezonowej, przy zbliżonej ilości iniekcji (tabela VI).

Tabela VI. Porównanie dawek w różnych procedurach odczulania

Odczulanie	Rok I		Rok II		Rok III		Razem	
	liczba iniekcji	dawka [PNU]	liczba iniekcji	dawka [PNU]	liczba iniekcji	dawka [PNU]	liczba iniekcji	dawka [PNU]
Przedsezonowe	14	20 500	14	20 500	14	20 500	42	61 500
Całoroczne	20	60 000	14	90 000	14	90 000	48	240 000

DYSKUSJA

Swoista immunoterapia uznawana jest za skuteczną metodę leczenia pyłkowicy. Od roku 1980 opublikowano 43 prace obejmujące badania kliniczne z zastosowaniem podwójnie ślepej próby kontrolowanej placebo. W alergii na pyłki traw 14 z 15 badań wykazywało skuteczność immunoterapii. Jednym z kryteriów oceny leczenia odczulającego jest zliczenie dawki podanego antygeny w czasie całej kuracji. Uzyskanie znacząco lepszych wyników przy podaniu wysokiej całkowitej dawki alergenu (ang. *TDA – total dose of administered allergen*) – 320 000 AU dla roztoczy, lub 10 000 NU dla pyłku – (*Noon units – jednostki Noona/miesięcznie*) – w porównaniu z niższymi dawkami, może przemawiać za słusznością stosowania immunoterapii całorocznej przez 5 lat dla obu tych antygenów [4].

Analizując kilkadziesiąt pozycji piśmiennictwa poświęconych immunoterapii pyłkowicy znaleziono jedynie kilkanaście prac uwzględniających pomiary pyłkowe. Tymczasem brak monitoringu palynologicznego w dużym stopniu utrudnia ocenę wyników terapii, na przykład z powodu reakcji na chwasty lub drzewa nieobecne w wyciągach traw, którymi najczęściej odczulamy, lub też trudne do uchwycenia wahania stężeń pyłku w poszczególnych latach [2]. W naszych badaniach regułą było zarówno regulowanie dawek podtrzymujących, jak i ocena efektów klinicznych na tle codziennych pomiarów pylenia chorobotwórczych taksonów roślin wiatropylnych. W badanych latach odnotowano znaczny wzrost opadu, co teoretycznie powinno nasilić objawy chorobowe pyłkowicy. Tymczasem w obu badanych grupach nastąpiła poprawa stanu zdrowia leczonych; wyraźniejsza dla terapii całorocznej.

W piśmiennictwie spotyka się próby oceny skuteczności SIT w oparciu o badania immunologiczne. W pracy Nelsona [7] stwierdza się m. in., że przedsezonowe wstrzyknięcia wyciągu pyłku brzozy redukują poziom neutrofilowej, jak i eozynofilowej aktywności chemotak-

tycznej, zarówno w surowicy jak i w BAL-u, oraz liczbę komórek kwasochłonnych w popłuczynach oskrzelowych podczas sezonowej ekspozycji dla pyłku brzozy. Podobnie podawanie wyciągów ambrozji w alergicznym nieżycie przez 3 lata po 24 mcg Amb a I na dawkę redukuje eozynofilię w czasie sezonu pylenia, ale podawanie 2 mcg Amb a I na dawkę przez 2 lata nie daje tego efektu. Stąd wyłania się znów wspomniany już istotny parametr oceny skuteczności – wielkość i czas użycia stosowanej dawki alergenu [7]. Humoralna odpowiedź na odczulanie alergenem obejmuje głównie generowanie alergenowo-swoistych IgG, dawniej nazywanych „przeciwciałami blokującymi”. Odpowiedź ta w pierwszym roku SIT jest zdominowana przez IgG1, ale w następnym roku udanego leczenia przeważają swoiste IgG4 [7,9]. Poziom swoistych IgG w ciągu pierwszych miesięcy SIT podnosi się 5-10 razy w stosunku do wartości wyjściowej i pozostają na tym wysokim poziomie tak długo, jak długo stosujemy odczulanie. Choć wzrost IgG jest zależny od dawki antygeny, nie uzyskano korelacji stężeń tego przeciwciała (podobnie jak IgE) z obrazem klinicznym podczas i po SIT [8]. Odnotowano, że podczas podawania wyciągów pyłku roślin u wielu chorych maleją objawy alergii pokarmowej [1]. Na przykład osoba silnie uczulona na seler (którym nie odczulamy!), leczona wyciągiem bylicy z powodu „kataru sierpniowego”, zgłasza poprawę tolerancji zup i sałatek z wymienionym warzywem. Natomiast chory nadwrażliwy na jabłka może je spożywać po udanej immunoterapii pyłkiem brzozy [1]. W badanej grupie stwierdzono również wzrost tolerancji na sód w piwie i kleiki zbożowe.

Nie stwierdzono różnic między immunoterapią całoroczną i przedsezonową w zakresie bezpieczeństwa terapii. Znamienne statystycznie wyższa skuteczność kliniczna immunoterapii całorocznej, przy jednocześnie niewielkim zwiększeniu kosztów (koszty bezpośrednie ponoszone przez pacjenta wyższe praktycznie o około 100 PLN w ciągu 3 lat), przemawia za przydatnością wdrożonego przez nas schematu odczulania. Nie bez znaczenia jest też fakt szerokiego aprobowania przez chorych omawianej metody m. in. ze względu na jej niskie koszty oraz wygodę (po okresie wstępnym wizyty w Klinice Uczuleń Centrum Alergologii lub Zakładzie Alergologii Instytutu Medycyny Wewnętrznej WAM w Łodzi co 4 tygodnie) i skuteczność.

Podsumowując wdrożony w naszych ośrodkach, po raz pierwszy w Polsce, schemat odczulania całorocznego preparatem Catalet T produkcji Biomed S. A. Kraków, okazał się znacznie bardziej skuteczny niż dotychczasowa procedura przedsezonowa – przy porównywalnym dla chorego stopniu bezpieczeństwa i czasochłonności obu metod.

Ocena wskaźnika koszt/efekt również potwierdza zasadność odczulania całorocznego Cataletem T, bowiem dwukrotny wzrost nakładów dał trzykrotnie lepszy skutek terapeutyczny, jeżeli chodzi o kliniczne wyleczenie i ponad dwa razy mniej niepowodzeń.

Podkreślić należy, że znamienne poprawa stanu klinicznego w obu grupach leczonych nastąpiła pomimo jednoczesnego wzrostu stężenia pyłku traw w ocenianym okresie.

Piśmiennictwo

1. Asero R. Effects of birch pollen-specific immunotherapy on apple allergy in birch pollen-hypersensitive patients. *Clin Exp Allergy* 1998; 28: 11,1368-73.
2. Buczyłko K. Niepowodzenia immunoterapii. W: *Postępy w alergologii*. T. Płusa (red.) Medpress Warszawa 1994; 215-221.
3. Cauvenberge van P i wsp. Consensus statement on the treatment of allergic rhinitis. *Allergy* 2000; 55: 116-134
4. Creticos PS. *Efficiacy parameters W: Immunotherapy. A practical guide to current procedures*. Creticos PS. (red.) Miles Inc. 1994; 5(1): 5-11.
5. Obtulowicz M. O nieżycie pyłkowym. *Wznowienie wydania Biologii Lekarskiej* 1939; 3: 3-54.
6. Rogala B. Immunoterapia swoista jako leczenie przyczynowe, *Alergia Astma Immunologia* 1999; 4(supl.1): 19-20.
7. Nelson HS. Overview of allergen immunotherapy. *Asthma'99 Theory to treatment*, Honolulu, 1999; 153-156.
8. Norman PS, Winkenwerder WL, Lichtenstein LM. Maintenance immunotherapy in ragweed hay fever: booster injections at six weeks intervals. *J Allergy* 1971; 47: 273-282.
9. Van Metre TE, Adkinson NF. Immunotherapy for aeroallergen disease. W: *Allergy principle and practice*. Red. Middleton E. Jr. Mosby, 1998; wyd. III. 1327-1343.