

Dr hab. med. Henryk Mazurek

Klinika Bronchologii i Mukowiscydozy, Instytut Gruźlicy i Chorób Płuc, Oddział Terenowy w Rabce-Zdroju

Immunoterapia alergenowa u dzieci

Metaanalizy z ostatnich lat dowodzą jednoznacznie, że u pewnych pacjentów z alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa lub astmą [1,2] immunoterapia alergenowa (ITA) pozwala uzyskać korzystne efekty. Przejawia się to łagodniejszym przebiegiem choroby alergicznej – zmniejszeniem częstości i ciężkości objawów oraz zużycia leków. Choć powszechnie przyjmuje się, że immunoterapia alergenowa jest bardziej skuteczna u dzieci niż u dorosłych [3] prace wykonane u dzieci nie są zbyt liczne. Przykładowo, w metaanalizie Rossa [2] prace wykonane wyłącznie u dzieci obejmowały 53 dzieci na 759 badanych (oraz 160 osób w grupach mieszanych – złożonych zarówno z dzieci, jak i dorosłych). Dodatkowo, słabą stroną wielu prac wykonanych u dzieci jest mała liczebność badanych, w związku z czym znamienność statystyczna nie jest bardzo wysoka, podobnie jak pewność wniosków i uogólnień.

Podobnie jak u dorosłych, także u dzieci z alergią wziewną immunoterapia alergenowa może być rozważana u cierpiących na alergiczny nieżyty nosa (o ciężkim przebiegu) lub astmę (o przebiegu łagodnym), wywołanych nadwrażliwością na pyłki roślin (zwłaszcza traw) lub roztoczy. Na alergeny zwierząt odczuła się wyjątkowo, głównie wtedy, gdy ze względów psychologicznych niemożliwe jest ograniczenie kontaktu dziecka ze zwierzęciem.

Ogólne zasady stosowania immunoterapii

Alergiczne sezonowe zapalenie błony śluzowej nosa musi mieć nasilenie co najmniej tak duże, że wymaga regularnego leczenia w okresie narażenia, trwającym min. 2 tygodnie, przez więcej niż jeden rok. Wynika to z faktu, że większość gatunków roślin w naszej strefie klimatycznej wykazuje intensywne pylenie przez około 2 tygodnie i na tak krótki okres można pacjentowi pomóc stosując leki objawowe. Z drugiej zaś strony trzeba podkreślić, że reaktywność krzyżowa pomiędzy gatunkami blisko spokrewnionymi (szczególnie wyraźna w odniesieniu do traw) powoduje wydłużanie się okresu prowokowania objawów, podkreślając wskazania do ITA. Konieczność min. dwuletniej obserwacji wiąże się ze zmiennością pylenia w kolejnych latach i uniknięcia odczulania u osób, które mają objawy tylko w sezonach o największej ilości pyłków. Przykładowo, dla traw co 6 lat obserwuje się sezony zwiększonego pylenia. Trzeba również uwzględnić, że objawy obserwowane tylko w jednym sezonie mogą wynikać z okresowego zwiększenia nieswoistej nadreaktywności śluzówek układu oddechowego, np. w następstwie przebytej infekcji.

Wywiad dokumentujący sezonowość objawów choroby, który koreluje z silnie dodatnimi wynikami testów skórnych dla alergenów pyłkowych jest wystarczający dla rozpoczęcia immunoterapii. Głównie dzieci z najcięższymi postaciami, nie

reagujące na leczenie farmakologiczne lub ze współistniejącą astmą sezonową są właściwymi kandydatami do rozpoczęcia ITA. Pacjent „idealny”, mający największe szanse na powodzenie ITA to dziecko z ciężkim zapaleniem błony śluzowej nosa i spojówek związanym z alergią monowalentną (IgE-zależną) na pyłki – najlepiej traw.

Kurację alergenami pyłków rozpoczyna się na 2-3 miesiące przed rozpoczęciem pylenia gatunku, choć leczenie można kontynuować całorocznie (zredukowaną dawką). Przedsezonowe rozpoczęcie kuracji uzasadnia wpływ mikrośrodowiska, w którym zachodzi reakcja immunologiczna na modyfikację subpopulacji limfocytów (reaktywacji subpopulacji Th1 lub Th2). Uwzględnienie wpływu cytokin mikrośrodowiska na modyfikację immunologiczną nakazuje zastanowić się, czy celowe jest rozpoczęcie kuracji pyłkami traw lub chwastów u osób uczulonych także na wcześniej kwitnące grupy roślin (odpowiednio drzewa lub trawy).

Prewencyjne efekty immunoterapii

Zmiana narządu wstrząsowego (tzw. „marsz alergiczny”), rozwój nowych uczuleń oraz nasilenie ciężkości dolegliwości stanowią naturalne elementy historii naturalnej choroby alergicznej w wieku rozwojowym. Z tego powodu podkreśla się, że ITA może zmniejszyć ryzyko rozwoju następnych uczuleń [4] oraz ewolucji alergicznego nieżyty błony śluzowej nosa w stronę astmy [2]. W grupie dzieci analizowanych przez Pajno i wsp. w grupie otrzymującej ITA z powodu uczulenia na roztozce kurzu domowego znamienne rzadziej doszło do rozwoju nowych uczuleń [5]. Moller i wsp. u dzieci odczulanych z powodu alergii pyłkowej obserwowali znamienne zmniejszenie nadreaktywności nieswoistej oskrzeli podobnie jak 2,5 razy rzadziej rozwój astmy niż w grupie kontrolnej [6]. Efekty ITA wydają się być trwałe – Eng i wsp. u 13 dzieci w 6 lat od zakończenia immunoterapii nadal obserwowali mniejsze nasilenie objawów niż u 10 z grupy kontrolnej nie poddanej odczulaniu [7]. U odczulanych rzadszy był rozwój nowych uczuleń (8/13 vs 10/10) oraz astmy (3/13 vs 7/10). Cools i wsp. [8] po przeszło 9 latach od ITA stwierdzili trzykrotnie mniejsze ryzyko ciężkich napadów astmy niż w grupie nieodczulanych.

W metaanalizach podkreśla się wpływ prawidłowej kwalifikacji pacjentów na sukces immunoterapii, ponieważ szanse na jej korzystny efekt nie są jednakowe u wszystkich [1,2]. Ocenia się, że z tej formy leczenia może skorzystać nie więcej niż 15% atopików [9].

Wiek dziecka a immunoterapia

Zaleca się wprowadzanie ITA po ukończeniu 5. roku życia [10]. Przed 5. rokiem życia układ immunologiczny nie jest jeszcze w pełni ukształtowany i ingerencja w postaci ITA mogłaby

zakłócić jego dojrzewanie. Często obserwuje się też przejściową odpowiedź typu Th2. Böttcher i wsp. dopiero po czwartym roku naturalnej ekspozycji na pyłki brzozy obserwowali definitywne ustalenie profilu Th2 i rozwój fenotypu atopowego [11].

U małych dzieci trudne jest jednoznaczne ustalenie wskazań. Generalnie nie ma dolnej granicy wykonywania testów skórnych, ale badanie to bywa źle tolerowane przez dzieci młodsze, zwłaszcza jeśli trzeba je uzupełnić o testy szczegółowe. Rozwój choroby alergicznej musi być też na tyle nasilony, by diagnostyka mogła jednoznacznie wskazać na alergen przyczynowy. Dodatkowo testy skórne dla alergenów wziewnych stwierdza się z rosnącą częstością w wieku przedszkolnym i wczesnym szkolnym, ale tylko u ~1/3 dzieci mają one znaczenie kliniczne. Trudności diagnostyczne u dzieci przed 5. rokiem życia komplikują częste infekcje układu oddechowego, zwykle nasilające się w okresie jesienno-zimowym.

U małych dzieci nie można wykonać klasycznej spirometrii dla sprawdzenia stanu dolnych dróg oddechowych, podobnie trudne jest przeprowadzenie testu swoistej prowokacji narządowej. Zwraca się uwagę na fakt, że pomiar PEFR dostarcza tylko informacji o drożności dużych oskrzeli i nie może być alternatywą dla pełnego badania czynnościowego [12].

W tym wieku tolerancja iniekcji jest gorsza, a leczenie reakcji ogólnej może być trudniejsze z powodu słabszej odpowiedzi na leki bronchodilatoryjne z małą rezerwą oddechową.

Niemniej Bousquet wykazał, że u połowy małych dzieci, uczulonych na pojedyncze antygeny, u których zastosowano immunoterapię, w ciągu 3 lat obserwacji nie doszło do rozwoju uczulenia na dalsze alergeny, co było regułą u dzieci nie otrzymujących tego leczenia. Di Bernardino Ci i wsp. [13] u 28 dzieci odczulanych alergenami roztoczy przed 5 rokiem życia obserwowali znamienne rzadziej ataki duszności i mniejszą intensywność objawów niż u nieodczulanych.

Badania dodatkowe przy kwalifikacji do immunoterapii

Badania dodatkowe niezbędne przed rozpoczęciem ITA, zmierzają z jednej strony do potwierdzenia wskazań (wykazanie alergii IgE-zależnej i związanej z nią swoistej nadwrażliwości narządu wstrząsowego), z drugiej zaś do wykluczenia przeciwwskazań do ITA.

Z badań kwalifikujących do ITA podstawowe znaczenie mają testy skórne – zestaw podstawowy, ewentualnie szczegółowy – przydatny przy uczuleniu na drzewa, chwasty lub pleśnie. Należące do jednej rodziny trawy wykazują tak dużą reaktywność krzyżową, że u pacjentów uczulonych uzyskuje się silnie dodatnie reakcje na wszystkie gatunki. Warto podkreślić, że nie ma też uzasadnienia unikanie wykonywania testów skórnych w sezonie pylenia – autorzy tureccy, którzy powtarzali testy co miesiąc [14] tylko w sezonie pylenia traw stwierdzili wzrost reaktywności swoistej skóry.

U niektórych dzieci z alergią niesezonową mogą pojawiać się wątpliwości przy uczuleniu na więcej niż jeden alergen obecny

w otoczeniu przez cały rok. Wówczas wskazane może być oznaczenie alergenowo-swoistych IgE w surowicy, ale konieczna jest ostrożna interpretacja ze względu na duże różnice między laboratoriami. Ze szczególną ostrożnością trzeba je interpretować u dzieci, u których w okresie jesieni obserwuje się nasilenie objawów – głównie w związku z ekspozycją na infekcje.

Po analizie korelacji uzyskanych odczynów z występowaniem objawów i okresem ekspozycji (w oparciu o np. monitoring pylenia) u najbardziej problematycznych pacjentów pozostaje do rozważenia wykonanie testów prowokacji narządowej (nosowej, ew. oskrzelowej). Testy prowokacji swoistej są uzasadnione, jeśli

Z badań kwalifikujących do ITA podstawowe znaczenie mają testy skórne – zestaw podstawowy, ewentualnie szczegółowy – przydatny przy uczuleniu na drzewa, chwasty lub pleśnie.

uprzednio wykonane testy skórne i oznaczenie alergenowo-swoistych IgE nie pozwoliły jednoznacznie potwierdzić wskazań do odczulania (lub wskazań na alergen wiodący), a nadal rozważane jest rozpoczęcie tego leczenia. Zgodność testów skórnych z prowokacją narządową jest rzędu 55-94% [15,16] dla alergenów roztoczy, a badania swoistych IgE 44-96% [17]. W badaniach własnych wykazaliśmy, że minimalne wielkości progowe testów skórnych i poziomu swoistych IgE, pozwalające uzyskać optymalną zgodność z prowokacją oskrzelową wynoszą odpowiednio 3,5 mm i 9,5 PRU/ml [18,19].

Warner jako pierwszy doniósł w 1978 r., że u dzieci z kliniczną poprawą immunoterapia zmniejszała intensywność i częstość występowania fazy późnej reakcji astmatycznej na inhalację alergenu. Późniejsze prace wykazały, że podobne złagodzenie reakcji późnej ma miejsce również w błonie śluzowej nosa i w skórze [20]. Z tego powodu w piśmiennictwie z lat 80. podkreślano lepsze efekty odczulania, u osób u których po prowokacji oskrzelowej obserwowano fazę późną reakcji astmatycznej. Warto jednak zauważyć, że doniesienia te powstały w oparciu o badania małych grup pacjentów (np. 22 dzieci z obecną fazą późną odczulanych vs. 15 nieodczulanych w pracy Warnera).

U każdego pacjenta konieczne jest wykonanie badania czynnościowego układu oddechowego przed rozpoczęciem immunoterapii dla określenia jego wydolności oraz wykluczenia zmian restrykcyjnych, które są także przeciwwskazaniem do tej formy leczenia.

Przeciwwskazania do immunoterapii

Zakres badań zmierzających do wykluczenia przeciwwskazań zależy od konkretnej sytuacji klinicznej. Zawsze niezbędna jest ocena współistnienia i zaawansowania dodatkowych chorób, w szczególności astmy oraz schorzeń wykluczających ITA. U każdego pacjenta konieczne jest wykonanie badania czynnościowego układu oddechowego przed rozpoczęciem immunoterapii dla określenia jego wydolności oraz wykluczenia zmian restrykcyjnych, które są także przeciwwskazaniem do tej formy leczenia. Warto rozważyć wykonanie przeglądowego zdjęcia radiologicznego klatki piersiowej (o ile nie było wykonywane w ostatnim okresie), które pozwoli wykluczyć obecność innych schorzeń oskrzeli i płuc. W uzasadnionych przypadkach uzasadnione może być poszerzenie badań o wskaźniki stanu zapalnego, odporności badanego czy wskaźniki pozwalające wykluczyć choroby z autoagresji.

Niezbędne jest zachowanie rozwagi przy kwalifikowaniu do ITA u pacjentów z astmą niestabilną, częstymi infekcjami układu oddechowego lub alergią poliwalentną. Są to czynniki,

które utrudniają prowadzenie immunoterapii oraz zmniejszają szanse na jej powodzenie. Poliwalentna alergia utrudnia wybór preparatu, a mimo uzyskania tolerancji alergenu wobec którego zastosowano ITA, pacjent może pozostawać pod wpływem innych alergenów, które nadal będą wywoływać objawy choroby. Stąd niektórzy uważają, że warto odczuwać tylko w przypadku alergii monowalentnej.

Przed rozpoczęciem ITA dziecko i jego rodzice winni być poinformowani o jej planowanym czasie, szansie sukcesu, ale i ryzyku kuracji, jej koszcie oraz konieczności dalszego podawania leków, ponieważ nie u każdego pacjenta ITA daje poprawę kliniczną.

Podobnie jak u dorosłych przed każdym podaniem preparatu konieczny jest krótki wywiad dotyczący samopoczucia pacjenta w okresie od ostatniej iniekcji, w szczególności ewentualnych reakcji po poprzednim podaniu preparatu. Bardzo istotne są informacje o przebytych infekcjach oraz szczepieniach i modyfikacje leczenia przewlekłego. Konieczne jest badanie fizykalne celem upewnienia się, że pacjent jest rzeczywiście w okresie bezobjawowym.

Przeciwwskazania czasowe to sytuacje wymagające przesunięcia o kilka dni terminu podania dawki alergenu dla uniknięcia ryzyka powikłań. Częste u dzieci to infekcja (zwłaszcza z podwyższoną temperaturą) lub napad astmy w ciągu ostatnich 24-48 h (zależnie od nasilenia). Jako równoważne z napadem astmy trzeba traktować także obniżone wartości w badaniu czynnościowym lub konieczność intensyfikacji leczenia w ostatnich dniach.

U dzieci w trakcie ITA częstym źródłem rozterek są szczepienia ochronne. Mogą być wykonywane nie wcześniej niż po upływie co najmniej 1 tygodnia (lepiej – 2 tygodni) od podania dawki ITA. Również po szczepieniu konieczne jest zachowanie odstępu przed podaniem kolejnej dawki preparatu odczulającego: po szczepionce martwej 2 tyg., po żywej 4 tyg. łączny odstęp pomiędzy kolejnymi dawkami wyniesie wówczas 6 tygodni (2 przed szczepieniem i 4 po ITA), co nie zaburzy schematu kuracji podtrzymującej. W okresie zwiększania dawek wydaje się celowe przesunięcie terminu szczepienia na okres późniejszy.

Doustne preparaty pochodzenia bakteryjnego stosowane w celu nieswoistej stymulacji układu immunologicznego mogą być podawane pomiędzy dawkami kuracji podtrzymującej, natomiast należy wstrzymać się z ich podawaniem w okresie zwiększania dawek.

Ryzyko związane z immunoterapią

Ustalenie wskazań do immunoterapii oraz dawkowania preparatu winno należeć do alergologa. Zdaniem autora kontynuacja rozpoczętej przez alergologa immunoterapii może być powierzona lekarzowi innej specjalności – pod warunkiem dobrej współpracy oraz zachowania możliwości leczenia powikłań ze wstrząsem włącznie. Iniekcja powinna być wykonywana przez lekarza lub pod jego bezpośrednim nadzorem. Ponieważ powikłania natychmiastowe są tym cięższe, im wcześniej występują od wstrzyknięcia, pacjent winien pozostawać przez pewien czas pod obserwacją. Dawniej zalecano 2 h, potem czas oczekiwania skrócono do 30 min. Jednak prace z ostatnich lat wskazują, że do reakcji ogólnych

dochodziło także między 30 a 60 min. po iniekcji – głównie dla preparatów pyłków [22].

Powikłania mogą mieć różne nasilenie: od niegroźnych objawów miejscowych (obrzęk, rumień i swędzenie wokół miejsca iniekcji), poprzez zaostrzenie objawów ze strony narządów wstrząsowych, aż po różnie nasilone objawy ogólne, do wstrząsu anafilaktycznego, a nawet zgonu włącznie. Analizy powikłań immunoterapii przeprowadzone przed laty w USA i Wlk. Brytanii [23] pozwoliły stwierdzić w każdym z państw ~1

zgon rocznie w wyniku wstrząsu, będącego następstwem wstrzyknięcia preparatu alergenowego (najczęściej po mieszankach alergenów). Rzadziej występują reak-

cje opóźnione (do 24-48 h po iniekcji w przypadku preparatów typu depot), bez poprzedzającej reakcji natychmiastowej. U pacjentów otrzymujących preparaty adsorbowane na solach glinu po kilku miesiącach terapii w miejscu iniekcji mogą rozwinąć się niewielkie twarde guzki nie wymagające leczenia.

Powikłania ogólne dotyczą ułamka procenta iniekcji (0,067-0,57%), co oznacza kilka procent odczulanych alergenami wziewnymi. Częściej występują u pacjentów z astmą, zwłaszcza w okresie zwiększania dawki [24]. Ryzyko wstrząsu Vervloet [25] szacował na 1/150 000 iniekcji. Wydaje się, że istnieje związek między rodzajem alergenu a powikłaniami ogólnymi (dla roztoczy rzadziej) oraz znamienne różnice ryzyka reakcji ogólnych przy podawaniu ekstraktów pyłkowych odmiennych producentów [22].

Zdania odnośnie celowości profilaktycznego podawania leków antyhistaminowych przed iniekcją są podzielone [26]. Choć niewątpliwie zmniejszają reakcje miejscowe [27], podnosi się maskowanie objawów rozwijającej się reakcji uogólnionej [28].

Jak długo odczuwać?

O ile u dzieci odczulanych alergenami całorocznymi przy braku efektów należy immunoterapię zakończyć po około roku obserwacji [23], to odczulanie preparatami zawierającymi pyłki bywa trudne do oceny po jednym sezonie. Wynika to z wahań ilości pyłków w powietrzu, obserwowanych w kolejnych latach, a sięgających kilkudziesięciu razy [29]. Stąd warto je kontynuować przed kilkoma kolejnymi sezonami pylenia, zanim jego skuteczność zostanie oceniona. W przypadku korzystnego efektu ITA wskazane jest kontynuowanie kuracji przez okres 3 lat. Niemniej przerwanie immunoterapii u niektórych pacjentów prowadzi do nasilenia reaktywności narządu wstrząsowego i nasilenia objawów [29]. Choć dotyczy to tylko pewnego odsetka odczulanych, może być argumentem na rzecz przedłużenia okresu ITA.

W ostatnich latach pojawiły się preparaty odczulające do podawania doustnego/podjęzykowego lub donosowego. Kuracja nimi jest całkowicie bezpieczna i nie wymaga iniekcji. Problem stanowi konieczność podawania wielokrotnie wyższej dawki (co podnosi koszt preparatu) oraz niższa skuteczność niż klasycznej immunoterapii iniekcyjnej.

Ustalenie wskazań do immunoterapii oraz dawkowania preparatu winno należeć do alergologa.

Streszczenie

Immunoterapia alergenowa jest uznaną metodą leczenia przyczynowego alergicznych chorób układu oddechowego. W artykule omówiono wybrane aspekty stosowania immunoterapii u dzieci, w szczególności wpływ wieku na kwalifikację, dobór badań diagnostycznych oraz bezpieczeństwo kuracji.

Przegląd Alergologiczny 2004, 1, 32-35

Piśmiennictwo

- Abramson MJ, Puy RM, Weiner JM. Allergen immunotherapy for asthma (Cochrane Review). W: The Cochrane Library, Oxford: Update Software, Issue 2, 2002.
- Ross RN, Nelson HS, Finegold I. Effectiveness of specific immunotherapy in the treatment of allergic rhinitis: An analysis of randomized, prospective, single- or double-blind, placebo-controlled studies. *Clinical Therapeutics* 2000; 22: 342-350.
- DuBuske LM. Appropriate and inappropriate use of immunotherapy. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2001; 87: 56-67.
- Des Roches A, Paradis L, Menardo JL i wsp. Immunotherapy with a standardized Dermatophagoides pteronyssinus extract. VI. Specific immunotherapy prevents the onset of new sensitizations in children. *J Allergy Clin Immunol* 1997; 99: 450-453.
- Pajno GB, Barberio G, De Luca F i wsp. Prevention of new sensitizations in asthmatic children monosensitized to house dust mite by specific immunotherapy. A six-year follow-up study. *Clin Exp Allergy* 2001; 31: 1392-1397.
- Moller C, Dreborg S, Ferdousi HA i wsp. Pollen immunotherapy reduces the development of asthma in children with seasonal rhinoconjunctivitis (the PAT-study). *J Allergy Clin Immunol* 2002; 109: 251-256.
- Eng PA, Rhenhold M, Gnehm HP. Long-term efficacy of praeseasonal grass pollen immunotherapy in children. *Allergy* 2002; 57: 306-312.
- Cools M, van Bever HP, Weyler JJ, Stevens WJ. Long-term effects of specific immunotherapy, administered during childhood, in asthmatic patients allergic to either house-dust mite or to both house-dust mite and grass pollen. *Allergy* 2000; 55: 69-73.
- Chmielewska D. Immunoterapia swoista (SIT) w leczeniu chorób alergicznych dzieci. *Klinika* 1997; 4: 190-192.
- Bousquet J, Lockey RF, Malling HJ i wsp. Immunoterapia alergenami: szczepionki terapeutyczne w chorobach alergicznych cz. II. Stanowisko Światowej Organizacji Zdrowia. *Alerg Astma Immunol* 2000; 5: 83-101.
- Böttcher MF, Jenmalm MC, Björkstén B. Immune responses to birch in young children during their first 7 years of life. *Clin Exp Allergy* 2002; 32: 1690-1698.
- Sawyer G, Miles J, Lewis S i wsp. Classification of asthma severity: should the international guidelines be changed? *Clin Exp Allergy* 1998; 28: 1565-1570.
- Di Bernardino C, Di Bernardino F, Colombo R i wsp. A case control study of dermatophagoides immunotherapy in children below 5 years of age. *Allerg Immunol (Paris)* 2002; 34: 56-59.
- Sin BA, Inceoglu O, Mungan D i wsp. Is it important to perform pollen skin prick tests in the season? *Ann Allergy Asthma Immunol* 2001; 86: 382-386.
- Griese M, Kusenbach G, Reinhardt D. Histamine release test in comparison to standard tests in diagnosis of childhood allergic asthma. *Ann Allergy* 1990; 65: 46-51.
- Warner JO. Significance of late reactions after bronchial challenge with house dust mite. *Archives of Disease in Childhood* 1976; 51: 905-911.
- Pelikan Z, Pelikan-Filipek M. A diagnostic study of immediate hypersensitivity in asthmatic patients: a comparison of bronchial challenge and serum RAST. *Ann Allergy* 1982; 49: 112-117.
- Mazurek H, Mazurek E, Jędrys U i wsp. Porównanie wyników prób skórnych i swoistych prowokacji oskrzelowych u dzieci z astmą. *Pediatrics Polska* 1995; 70: 319-324.
- Mazurek H, Jędrys U, Clavel R i wsp. Porównanie wyników badania poziomu przeciwciał swoistych metodą RAST-IgE i swoistych prowokacji oskrzelowych u dzieci z astmą. *Pediatrics Polska* 1995; 70: 645-650.
- Chyrek-Borowska S. Immunoterapia swoista jako leczenie przyczynowe w chorobach atopowych. W: Postępy w alergologii II pod red. T. Plusy, Medpress Warszawa 1997.
- Mosbech H. Who will benefit from hyposensitization? Predictive parameters in house dust mite allergic asthmatics. *Allergy* 1990; 45: 209-212.
- Gastaminza G, Algorta J, Audicana M i wsp. Systemic reactions to immunotherapy: influence of composition and manufacturer. *Clin Exp Allergy* 2003; 33: 470-474.
- Lockey RF, Benedict LM, Turkeltaub PC, Bukantz PC. Fatalities from immunotherapy (IT) and skin testing (ST). *J Allergy Clin Immunol* 1987; 79: 660-677.
- Nettis E, Giordano D, Ferrannini A i wsp. Systemic reactions to allergen immunotherapy: a review of the literature. *Immunopharmacol Immunotoxicol* 2003; 25: 1-11.
- Vervloet D. La désensibilisation spécifique dans l'asthme bronchique. *Revue Française d'Allergologie et d'Immunologie Clinique* 1988; 28: 48-53.
- Romański B. Wskazania i przeciwwskazania do immunoterapii swoistej. *Klinika* 1997; 4: 186-188.
- Kruszewski J, Zaráś E. Wpływ cetyryzyny na występowanie objawów niepożądanych odczulania swoistego. *Pol Tyg Lek* 1994; XLIX: 337-340.
- Gawlik R. Powikłania w przebiegu swoistej immunoterapii. *Klinika* 1997; 4: 201-203.
- Jacobsen, Nuchel Petersen B, Wihl JA i wsp. Immunotherapy with partially purified and standardized tree pollen extracts. IV. Results from long term (6-year) follow up. *Allergy* 1997; 52: 914-920.