

Immunoterapia w alergiach sezonowych

Allergen immunotherapy for seasonal allergy

EDYTA JURA-SZOŁTYS, BARBARA ROGALA

Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych, Alergologii i Immunologii Klinicznej
Wydział Lekarski z Oddziałem Lekarsko-Dentystycznym w Zabrze Śląskiego Uniwersytetu Medycznego
w Katowicach

Streszczenie

Przedstawiono stan wiedzy dotyczący zasad postępowania w sezonowym alergicznym nieżytku nosa ze szczególnym w uwzględnieniem pozycji swoistej immunoterapii alergenowej.

Słowa kluczowe: immunoterapia alergenowa, alergia sezonowa

Summary

The paper summarizes the existing knowledge on treatment of seasonal allergic rhinitis.

The role of specific allergen immunotherapy in the management of seasonal allergy was discussed.

Keywords: seasonal allergy, allergen immunotherapy

© Alergia Astma Immunologia 2016, 21 (1): 44-48

www.alergia-astma-immunologia.pl

Przyjęto do druku: marzec 2016

Adres do korespondencji / Address for correspondence

Dr n. med. Edyta Jura-Szołtys

Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych, Alergologii i Immunologii Klinicznej

Wydział Lekarski z Oddziałem Lekarsko-Dentystycznym w Zabrze Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach.

Ul. Ceglana 35, 40-514 Katowice

tel.: 32 3581436, fax: 32 2518437

e-mail: edytajura@interia.pl

Wprowadzenie

Historia immunoterapii alergenowej łączy się z leczeniem alergicznego nieżytku nosa spowodowanego uczuleniem na pyłki roślin. W 1911 roku, Freeman i Noon, dwaj lekarze angielscy zastosowali z dobrym skutkiem tę metodę leczenia u chorych na taki rodzaj alergii [1,2].

W 1954 roku również lekarz angielski William Frankland opublikował pierwszą pracę spełniającą kryteria obiektywizmu naukowego, która udowodniła skuteczność i bezpieczeństwo immunoterapii alergenowej u chorych na sezonowy alergiczny nieżytek nosa [3].

Badania kolejnych lat dostarczały coraz więcej dowodów na skuteczność i bezpieczeństwo tej metody leczenia nie tylko alergii sezonowej i nie tylko alergicznego nieżytku nosa [4,5].

Tym niemniej sezonowy alergiczny nieżytek nosa jest chorobą alergiczną, w której immunoterapia alergenowa jest szczególnie skuteczna [6].

Jakkolwiek karencja alergenowa łagodzi czy też usuwa objawy choroby to jednak tylko immunoterapia koryguje spalone w atopii reakcje układu odpornościowego na działanie czynnika środowiska zewnętrznego. Swoista immunoterapia alergenowa indukuje zależną od IgE tolerancję immunologiczną na alergeny zawarte w szczepionce, ma działanie immunomodulujące, które w konsekwencji przekłada się na skuteczność kliniczną tego sposobu leczenia [4,7].

Obraz kliniczny alergii sezonowej

Najczęstsza postać alergii sezonowej – sezonowy alergiczny nieżytek nosa charakteryzuje się napadami kichania, swę-

dzenia nosa z uczuciem upośledzenia drożności, zwiększoną ilością wodnistej wydzieliny w nosie oraz uczuciem jej spływania po tylnej ścianie gardła. Zapalenie alergiczne nie zawsze jest ograniczone do błony śluzowej nosa.

Objawom sezonowego alergicznego nieżytku nosa często towarzyszą objawy alergicznego zapalenia spojówek. W okresie dużej ekspozycji na alergeny mogą wystąpić objawy astmy oskrzelowej [9,10]. U części chorych w okresie pylenia obserwuje się objawy zespołu alergii jamy ustnej [11].

Przyczyny

Alergia sezonowa wywołana jest uczuleniem na pyłki roślin wiatropylnych, na które ekspozycja związana jest z określonym sezonem pylenia, różnym w różnych obszarach geograficznych i klimatycznych (zagadnienie to jest tematem artykułu dr med. Barbary Majkowskiej-Wojciechowskiej niniejszego wydania czasopisma).

Mechanizm immunoterapii

Immunoterapia alergenowa wywiera wielokierunkowy i wielopoziomowy wpływ na odpowiedź immunologiczną. Zasadniczym elementem mechanizmu działania immunoterapii jest aktywacja regulatorowych komórek T CD4+CD25+ z ekspresją czynnika transkrypcyjnego FoxP3 wytwarzających TGF-B (Th3) lub wydzielających IL-10 (Tr1). Jest to o tyle ważne, że liczba i funkcja regulatorowych limfocytów T warunkuje prawidłową odpowiedź immunologiczną i indukcję tolerancji alergenu/alergenów u chorych z alergią [7].

Istotnym elementem mechanizmu immunoterapii alergenowej jest zmiana fenotypu limfocytów Th (typu helper) z dominującego u alergików Th2 w kierunku Th1, przeważającego w prawidłowo reagującym układzie immunologicznym. Przemianie tej towarzyszy wzrost syntezy IL-10 przez limfocyty T, monocyty, makrofagi oraz komórki B. Wzrasta także synteza TGF- β , który wraz z IL-10 powoduje wzrost aktywności komórek T regulatorowych. TGF- β hamuje bezpośrednio funkcje komórek tucznych. IL-10 zmniejsza wydzielanie cytokin, IL-4, IL-5 i IL-13 przez komórki Th2. Ponadto aktywowane jest zjawisko przełączania klas immunoglobulin z IgE w kierunku IgG1, IgG4 i IgA [7,12].

W konsekwencji przemian komórkowych i humoralnych powodowanych działaniem immunoterapii swoistej dochodzi do zmniejszenia objawów klinicznych nietolerancji alergenu.

Postępowanie terapeutyczne

Zasady leczenia alergii sezonowych

Zasady postępowania w alergicznym nieżycie nosa zostały szczegółowo przedstawione w dokumencie ARIA (*Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma*), który po raz pierwszy został opublikowany w 2002 roku [13]. Kolejne, uaktualnione wersje tego dokumentu publikowano w latach 2008, 2012 [14,15].

Zasady te obejmują:

1. edukację warunkującą właściwe zrozumienie istoty choroby przez chorych,
2. karencję alergenową i unikanie czynników drażniących,
3. farmakoterapię,
4. immunoterapię alergenową.

Kwalifikacja do immunoterapii swoistej

Immunoterapia alergenowa wskazana jest u chorych, u których stwierdza się obecność swoistych przeciwciał przeciw odpowiednim alergenom.

Kwalifikacja chorych do immunoterapii powinna uwzględniać kryteria immunologiczne (zależna od IgE reakcja nadwrażliwości) i kliniczne (związek ekspozycji na alergeny powietrzno pochodne z objawami choroby) [8].

Kwalifikacja chorych do immunoterapii swoistej w alergiach sezonowych powinna uwzględniać ocenę skuteczności ograniczenia kontaktu z alergenami oraz farmakoterapii. Unikanie ekspozycji na alergen oraz racjonalna farmakoterapia powinny być konsekwentnie kontynuowane w trakcie odczulania jeżeli stopień nasilenia objawów chorobowych tego wymaga [8,16]. Zgodnie z najnowszym dokumentem ARIA popartym doświadczeniem klinicznym, objawowa farmakoterapia alergicznego nieżyty nosa opiera się na lekach przeciwhistaminowych i kortykosteroidoterapii donosowej [17].

Wskazania do immunoterapii alergenowej obejmują:

- Chorych, u których objawy kliniczne ściśle związane są z ekspozycją na alergen.
- Objawy wywoływane przez jeden lub nieliczne alergeny.
- Brak dostatecznego wygaszania objawów choroby przez leki przeciwhistaminowe i miejscowe glikokortykosteroidy w umiarkowanych dawkach.
- Pacjentów nieakceptujących stosowania długotrwałej lub stałej farmakoterapii.
- Chorych, u których stwierdzono działania niepożądane farmakoterapii [8].

Przeciwwskazania do immunoterapii

Kwalifikacji do immunoterapii alergenowej powinien dokonywać doświadczony specjalista alergolog.

Bezwzględne przeciwwskazania do immunoterapii, niezależnie od drogi podania szczepionki obejmują: niekontrolowaną astmę oskrzelową (FEV1 <70%), choroby autoimmunologiczne w aktywnej fazie choroby, nowotwory złośliwe oraz AIDS. Nie zaleca się również rozpoczynania immunoterapii alergenowej w ciąży oraz u dzieci poniżej 2 roku życia.

Względne przeciwwskazania do tego sposobu postępowania stanowią: astma częściowo kontrolowana, choroby autoimmunologiczne w fazie remisji, stosowanie leków z grupy β -blokerów, choroby układu sercowo-naczyniowego oraz niedobory odporności. Rozpoczęcie immunoterapii u dzieci pomiędzy 2-5 rokiem życia również zależy od indywidualnej decyzji lekarza kwalifikującego i rozważenia stosunku korzyści do ryzyka.

Inhibitory ACE, inhibitory MAO oraz kontynuacja immunoterapii w ciąży nie stanowią przeciwwskazań do immunoterapii alergenowej [18,19].

Rozpoczęcie immunoterapii wymaga pisemnej zgody pacjenta. Wyrażenie zgody przez pacjenta powinno nastąpić po wyczerpującej informacji przekazanej przez lekarza dotyczącej charakterystyki tego sposobu leczenia, jego przebiegu, korzyści i bezpieczeństwa. Przykładowy formularz „Świadomej zgody” rekomenduje stanowisko EAACI [20].

Schematy prowadzenia immunoterapii alergenowej

- Immunoterapia przedsezonowa

Immunoterapię przedsezonową stosuje się wyłącznie u chorych na alergię spowodowaną uczuleniem na pyłki roślin. Szczepionka podawana jest w dawkach wzrastających w okresie 2-3 miesięcy przed spodziewanym okresem pylenia w celu doprowadzenia do maksymalnej dawki alergenu przed sezonem. Po osiągnięciu dawki podtrzymującej (maksymalnej) leczenie jest przerywane przed okresem pylenia. Przed kolejnym sezonem schemat postępowania terapeutycznego rozpoczyna się od początku [16,21].

- Immunoterapia całoroczna

Immunoterapię całoroczną zaleca się u chorych uczulonych na alergeny obecne w środowisku niezależnie od pory roku. Metodę tę stosuje się również u chorych z alergią sezonową [22].

Immunoterapię całoroczną alergenami sezonowymi najkorzystniej rozpocząć po zakończeniu okresu pylenia i następnie stosować podtrzymującą dawkę szczepionki przez parę lat zmniejszając do 50-25% w okresie pylenia [20].

- Immunoterapia podjęzykowa

Podjęzykowa droga podania szczepionki alergenowej polega na podaniu alergenów w postaci roztworu lub tabletki na błonę śluzową okolicy podjęzykowej jamy ustnej, utrzymywanie preparatu w tym miejscu około 1-2 minut, a następnie połknięcie.

Przyjęte schematy dawkowania szczepionek podawanych tą drogą, podobnie jak w immunoterapii podskórnej, polegają na stopniowym zwiększaniu dawki w fazie indukcji (2-3 tygodni) do uzyskania dawki podtrzymującej, a następnie stosowaniu całorocznym zmniejszając dawkę w okresie pylenia. Możliwe jest również podawanie preparatów alergenowych tylko przed sezonem lub przed sezonem i kontynuacją leczenia w trakcie sezonu pylenia [23,24].

Tabela I. Zasady prowadzenia immunoterapii podskórnej w fazie leczenia wstępnego

Wskazane pominięcie dawki szczepionki	<ul style="list-style-type: none"> • Infekcja górnych dróg oddechowych lub inne schorzenia w ciągu 3 dni poprzedzających szczepienie • Nasilenie objawów alergii, zwiększenie zapotrzebowania na leki w ciągu ostatnich 3 dni • PEF <80% najlepszego wyniku chorego
Przerwanie iniekcji szczepionki	<ul style="list-style-type: none"> • Miejscowa reakcja natychmiastowa >5 cm • Reakcja systemowa – rozważyć zakończenie leczenia
Odstępy czasowe pomiędzy dawkami szczepionki	<ul style="list-style-type: none"> • 2 tyg. → zwiększenie dawki zgodnie ze schematem • 2-4 tyg. → powtórzenie poprzedniej dawki • 4-6 tyg. → zmniejszenie dawki o 1 etap • 6-8 tyg. → zmniejszenie dawki o 2 etapy • ≥8 tyg. → rozpoczęcie odczulania od nowa
Reakcja miejscowa w ciągu 30 minut po poprzedniej iniekcji	<ul style="list-style-type: none"> • <5 cm → zwiększenie dawki zgodnie ze schematem • 5-8 cm → powtórzenie poprzedniej dawki • >8 cm → zmniejszenie dawki o 1 etap
Reakcja miejscowa opóźniona po poprzedniej iniekcji	<ul style="list-style-type: none"> • Powtórzenie poprzedniej dawki jeżeli reakcja była dokuczliwa dla chorego
Łagodna reakcja systemowa po poprzedniej iniekcji	<ul style="list-style-type: none"> • Zmniejszenie dawki o 1-2 etapy w schemacie

Tabela II. Zasady prowadzenia immunoterapii podskórnej w fazie dawek podtrzymujących

Odstępy czasowe pomiędzy dawkami szczepionki	<ul style="list-style-type: none"> • ≤10 tyg. → powtórzyć poprzednią dawkę • 10-12 tyg. → zmniejszenie dawki o 20% • 12-16 tyg. → zmniejszenie dawki o 40% • ≥16 tyg. → należy rozpocząć leczenie od nowa
Reakcja miejscowa w ciągu 30 minut po poprzedniej iniekcji	<ul style="list-style-type: none"> • <8 cm → kontynuacja leczenia • >8 cm → zmniejszenie dawki o 20%
Reakcja miejscowa opóźniona po poprzedniej iniekcji	<ul style="list-style-type: none"> • Powtórzenie poprzedniej dawki jeżeli reakcja była dokuczliwa dla chorego
Łagodna reakcja systemowa po poprzedniej iniekcji	<ul style="list-style-type: none"> • Zmniejszenie dawki o 1-2 etapy w schemacie
Ciężka reakcja systemowa	<ul style="list-style-type: none"> • Rozważyć kontynuację leczenia

Skuteczność immunoterapii alergii sezonowych

Skuteczność immunoterapii alergenowej zależy nie tylko od właściwej kwalifikacji chorego, ale również od doboru szczepionki i sposobu prowadzenia immunoterapii [6].

ITA jako postępowanie objawowe

Skuteczność immunoterapii wyraża się złagodzeniem czy też wręcz ustąpieniem objawów choroby, brakiem konieczności stosowania leków objawowych czy też możliwością zmniejszenia ich dawek.

Są wręcz dane, które wskazują, że immunoterapia, jako postępowanie objawowe w alergiach sezonowych jest równie skuteczna jak farmakoterapia [25]. Ponadto kontrolowane próby potwierdzają skuteczność immunoterapii alergenowej u chorych z ciężkim sezonowym nieżytem nosa, którzy nie uzyskiwali zadowalającej poprawy w leczeniu farmako-

logicznym z zastosowaniem leków przeciwhistaminowych oraz miejscowych glikokortykosteroidów [26].

W metaanalizach potwierdzono, że immunoterapia alergenami sezonowymi zmniejsza objawy kliniczne astmy oskrzelowej i oddziałuje supresyjnie na nadreaktywność oskrzeli. Natomiast wpływ na poprawę parametrów wentylacji nie został jednoznacznie potwierdzony [27].

Skuteczność immunoterapii jest zróżnicowana w zależności od fenotypu alergii i rodzaju uczulającego alergenu. Dzieje się tak, ponieważ, patofizjologia różnych fenotypów alergii nie jest tożsama w sensie stopnia nasilenia przewlekłego odczynu zapalnego na terenie narządu wstrząsu i zmian strukturalnych.

Z pewnym uproszczeniem można przyjąć, że ten sposób leczenia jest najbardziej skuteczny w alergicznym nieżyciu nosa wywołanym uczuleniem na alergeny sezonowe, nieco

Tabela III. Porównanie skuteczności klinicznej immunoterapii w zależności od objawów i rodzaju uczulenia

Alergen	Nieżył nosa	Astma oskrzelowa	Zapalenie spojówek
Pyłki traw	++++	+++	+++
Roztocze kurzu domowego	++	++	+
Sierść zwierząt (kot)	+	++	+
Pleśnie (<i>Alternaria sp.</i>)	+	+	+

mniejszy efekt immunoterapii obserwuje się u osób uczulonych na alergeny całoroczne. Sądzi się, że różnica ta może być wynikiem zróżnicowania ekspozycji alergicznej, okresowej w alergii sezonowej i przewlekłej w alergii całorocznej. Efekt terapeutyczny immunoterapii w astmie oskrzelowej jest ograniczony. Zasadność stosowania tej metody u chorych na atopowe zapalenie skóry jest ciągle przedmiotem dyskusji, jakkolwiek stosowanie tej metody leczenia u chorych na atopowe zapalenie skóry powinno być brane pod uwagę.

Należy jednak zauważyć, że zgodnie z dokumentem ARIA opublikowanym w 2002 roku analizującym skuteczność immunoterapii w oparciu o obiektywne kryteria oceny. Skuteczność tej metody leczenia alergicznego nieżył nosa i astmy zarówno alergii sezonowej jak i całorocznej znajduje się w najwyższej kategorii dowodów [13].

ITA jako postępowanie prewencyjne

Swoista immunoterapia alergenowa jest jedynym postępowaniem, które może zmienić naturalny przebieg choroby alergicznej [17,24].

Wielonarządowe oddziaływanie immunoterapii tłumaczy mechanizm wpływu szczepień alergenowych również na nieswoiste funkcje układu odpornościowego, komórki regulacyjne, komórki prezentujące alergen [7].

W tym kontekście szczególnie ważne jest działanie prewencyjne immunoterapii zapobiegające rozwojowi nowych uczuleń i prewencji wystąpienia astmy oskrzelowej u chorych na alergiczny nieżył nosa [27].

W licznych badaniach udowodniono, że skuteczność immunoterapii swoistej utrzymuje się dłużej niż czas leczenia.

Piśmiennictwo

- Noon L. Prophylactic inoculation against hay fever. *Lancet* 1911; 1: 1572-3.
- Freeman J. Hay-fever: a key to the allergic disorders. William Heinemann, London 1950.
- Frankland AW, Augustin R. Prophylaxis of summer hay-fever and asthma: a controlled trial comparing crude grass-pollen extracts with the isolated main protein component. *Lancet* 1954; 266: 1055-7.
- Larenas-Linnemann D. Allergen immunotherapy: an update on protocols of administration. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2015; 15: 556-67.
- Calderón MA, Cox L, Casale TB i wsp. Multiple-allergen and single-allergen immunotherapy strategies in polysensitized patients: looking at the published evidence. *J Allergy Clin Immunol* 2012; 129: 929-34.
- Calderón MA, Alves B, Jacobson MA i wsp. Allergen injection immunotherapy for seasonal allergic rhinitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; (1): CD001936.
- Akdis CA, Akdis M. Mechanisms of allergen-specific immunotherapy and immune tolerance to allergens. *World Allergy Organ J* 2015; 8: 17.
- Kowalski ML. Dobór chorych do immunoterapii. (w) Immunoterapia alergenowa. Kowalski ML, Rogala B. (red.). Mediton, Łódź 2012: 69-80.
- Bachert C, van Cauwenberge P, Khaltaev N. Allergic rhinitis and its impact on asthma. In collaboration with the World Health Organization. Executive summary of the workshop report. *Allergy* 2002; 57: 841-55.
- Seidman MD, Gurgel RK, Lin SY i wsp. Clinical practice guideline: Allergic rhinitis. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2015; 152(Suppl 1): 1-43.
- Ivičević N, Roje Ž, Kljajić Z i wsp. Prevalence and risk factors for developing oral allergy syndrome in adult patients with seasonal allergic rhinitis. *Acta Clin Croat* 2015; 54: 25-9.
- Jutel M, Akdis CA. Novel immunotherapy vaccine development. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2014; 14: 557-63.

Efekt ten jest szczególnie zauważany u chorych uczulonych na alergeny sezonowe [28].

Jakkolwiek immunoterapia nie zapewnia całkowitego wyliczenia choroby to jednak należy zauważyć bardzo atrakcyjną cechę tej metody leczenia jaką jest, obserwowana u większości chorych, skuteczność kliniczna trwająca co najmniej przez kilka lat po zakończeniu szczepienia [28,29]. Prawdopodobieństwo prewencji rozwoju nowych uczuleń u poddanych immunoterapii chorych jest również cenną cechą tej metody leczenia. Takiego działania nie ma farmakoterapia.

Obserwacje te tłumaczą uznanie alergicznego nieżył nosa wywołanego uczuleniem na alergeny sezonowe sztandarowym wskazaniem do swoistej immunoterapii alergenowej, która może zapobiec uczuleniu na alergeny całoroczne bezpośrednio związane z rozwojem astmy oskrzelowej.

Podsumowanie

ITA zajmuje ważną pozycję w strategii leczenia chorób alergicznych. Wygasa objawy choroby, ma działanie prewencyjne. Przyszłe badania zmierzają do odpowiedzi na pytanie, czy tego sposobu leczenia nie należałoby zastosować u chorych uczulonych bez objawów choroby alergicznej jako prewencji pierwotnej ujawnienia się alergii.

Immunoterapia nie jest alternatywą dla farmakoterapii i odwrotnie, farmakoterapia nie stanowi alternatywy dla immunoterapii, która często stanowi cenne uzupełnienie szczepień alergenowych w osiągnięciu optymalnego wygaszenia objawów alergii.

13. Bachert C, van Cauwenberge P, Khaltaev N. Allergic rhinitis and its impact on asthma. In collaboration with the World Health Organization. Executive summary of the workshop report. *Allergy* 2002; 57: 841-55.
14. Bousquet J, Khaltaev N, Cruz AA. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) 2008 update (in collaboration with the World Health Organization, GA(2)LEN and AllerGen). *Allergy* 2008; 63: 8-160.
15. Bousquet J, Schünemann HJ, Samolinski B. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA): achievements in 10 years and future needs. *J Allergy Clin Immunol* 2012; 130: 1049-62.
16. Zuberbier T, Bachert C, Bousquet PJ i wsp. GA²LEN/EAACI pocket guide for allergen-specific immunotherapy for allergic rhinitis and asthma. *Allergy* 2010; 65: 1525-30.
17. Bousquet J, Schunemann HJ, Fonseca J i wsp. MACVIA-ARIA Sentinel Network for allergic rhinitis (MASK-rhinitis): the new generation guideline implementation. *Allergy* 2015; 70: 1372-92.
18. Pitsios C, Demoly P, Bilò MB i wsp. Clinical contraindications to allergen immunotherapy: an EAACI position paper. *Allergy* 2015; 70: 897-909.
19. Oykhman P, Kim HL, Ellis AK. Allergen immunotherapy in pregnancy. *Allergy Asthma Clin Immunol* 2015; 11: 31.
20. Malling HJ, Weeke B. EAACI Immunotherapy position papers. *Allergy* 1993; 48: 9-35.
21. Crivellaro M, Senna GE, Pappacoda A i wsp. Safety of ultrashort-term sit with pollen allergoids adjuvanted by monophosphoryl lipid A: a prospective Italian survey. *Eur Ann Allergy Clin Immunol* 2011; 43: 58-60.
22. Alvarez-Cuesta E, Bousquet J, Canonica GW i wsp. EAACI, Immunotherapy Task Force Standards for practical allergen-specific immunotherapy. *Allergy* 2006; 61: 1-20.
23. Canonica GW, Cox L, Pawankar R, Baena-Cagnani CE i wsp. Sublingual immunotherapy: World Allergy Organization position paper 2013 update. *World Allergy Organ J* 2014; 28: 7: 6.
24. Jutel M, Kuna P, Bocheńska-Marciniak E i wsp. Stanowisko ekspertów PTA nt. immunoterapii podjęzykowej. *Alergia Astma Immunologia* 2007; 12: 181-3.
25. Bousquet J, Lockey R, Malling HJ. Allergen immunotherapy: therapeutic vaccines for allergic diseases. A WHO position paper. *J Allergy Clin Immunol* 1998; 102: 558-62.
26. 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; 128: 791-9.
27. Varney VA, Gaga M, Frew AJ i wsp. Usefulness of immunotherapy in patients with severe summer hay fever uncontrolled by antiallergic drugs. *BMJ* 1991; 302: 265-69.
28. Abramson MJ, Puy RM, Weiner JM. Injection allergen immunotherapy for asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; (8): CD001186.
29. Eng PA, Reinhold M, Gnehm HP. Long-term efficacy of preseasonal grass pollen immunotherapy in children. *Allergy* 2002; 57: 306-12.