

PRACA SPECJALNA

ARIA 2019 – zintegrowana opieka w alergicznym nieżycie nosa – Polska

2019 ARIA – Care pathways for allergic rhinitis – Poland

Bolesław Samoliński¹, Edyta Krzych-Falta¹, Barbara Piekarska¹, Agnieszka Lipiec¹, Piotr Kuna², Maciej Kupczyk², Marek Jutel³, Marek Niedoszytko⁴, Ewa Jassem⁵, Marek L. Kowalski⁶, Filip Raciborski¹, Claus Bachert⁷, Peter J. Hellings⁸, Oliver Pfaar⁹, Holger J. Schünemann¹⁰, Dana Wallace¹¹, Anna Bedbrook¹², Wienczysława Czarlewski¹³, Jean Bousquet¹⁴

¹Zakład Profilaktyki Zagrożeń Środowiskowych i Alergologii, Warszawski Uniwersytet Medyczny, Polska

²Klinika Chorób Wewnętrznych, Astmy i Alergii, Uniwersytet Medyczny w Łodzi, Polska

³Katedra i Zakład Immunologii Klinicznej, Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu, Polska

⁴Klinika Alergologii, Katedra Pneumonologii i Alergologii, Gdański Uniwersytet Medyczny, Polska

⁵Klinika Pneumonologii, Katedra Pneumonologii i Alergologii, Gdański Uniwersytet Medyczny, Polska

⁶Klinika Immunologii, Reumatologii i Alergii, Uniwersytet Medyczny w Łodzi, Polska

⁷Upper Airways Research Laboratory, Ghent University Hospital, Ghent, Belgium

⁸Department of Otorhinolaryngology, University Hospitals Leuven, and Academic Medical Center, University of Amsterdam, The Netherlands, and Euforea, Brussels, Belgium

⁹Department of Otorhinolaryngology, Head and Neck Surgery, Section of Rhinology and Allergy, University Hospital Marburg, Philipps-Universität Marburg, Marburg, Germany

¹⁰Departments of Clinical Epidemiology and Biostatistics and Medicine, McMaster University, Hamilton, Ontario, Canada

¹¹Nova Southeastern University, Fort Lauderdale, Florida; Saint Louis University School of Medicine, St. Louis, Missouri; Rutgers New Jersey Medical School, Newark, New Jersey; University of Missouri-Kansas City School of Medicine, Kansas City, Missouri; and Cleveland Clinic Foundation, Cleveland, Ohio

¹²MACVIA-France, Fondation Partenariale FMC VIA-LR, Montpellier, France

¹³Medical Consulting Czarlewski, Levallois, France

¹⁴Montpellier University Hospital, Montpellier, France

STRESZCZENIE

Zintegrowana opieka zdrowotna odgrywa krytyczną rolę w postępowaniu w chorobach alergicznych. Określa kluczowe czynności (na podstawie wytycznych) w postępowaniu z pacjentem obciążonym alergią, które są przenoszone na poziom lokalny i wdrażane do praktyki klinicznej. Szczególnie istotne w odniesieniu do alergicznego nieżyty nosa jest tworzenie nowych wytycznych w zakresie farmakoterapii i immunoterapii alergicznej. Immunoterapia swoista jest równoległym postępowaniem mającym charakter prewencji lub profilaktyki, a nie metody wskazanej u chorych, którzy nie reagują na farmakoterapię.

SŁOWA KLUCZOWE

alergiczny nieżyt nosa, astma, zintegrowana opieka, rekomendacje.

ABSTRACT

Integrated health care plays a pivotal role in allergic diseases. It identifies key actions (based on guidelines) in the management of allergy patients that are transferred to the local level and implemented in clinical practice. It is particularly important for allergic rhinitis to develop a new generation of guidelines for pharmacotherapy and allergen immunotherapy. Allergen-specific immunotherapy is a parallel therapy that has a preventive (or prophylactic) character and not a method indicated for those who do not respond to pharmacotherapy.

KEY WORDS

allergic rhinitis, asthma, integrated care, recommendation.

ADRES DO KORESPONDENCJI

Edyta Krzych-Falta, Zakład Profilaktyki Zagrożeń Środowiskowych i Alergologii, Warszawski Uniwersytet Medyczny, ul. Banacha 1a, 02-097 Warszawa, Polska, e-mail: edyta.krzych-falta@wum.edu.pl

Na podstawie: C. Bachert, P.J. Hellings, O. Pfaar, H.J. Schünemann, D. Wallace, A. Bedbrook, W. Czarlewski, J. Bousquet: 2019 ARIA Care pathways for allergic rhinitis.

SKRÓTY

AIT – immunoterapia alergenowa

ANN – alergiczny nieżyt nosa

ARIA – alergiczny nieżyt nosa i jego wpływ na astmę

CDSS – system wspomagający podejmowanie decyzji klinicznych

ChPL – charakterystyka produktu leczniczego

CRD – przewlekła choroba układu oddechowego

DB-PC-RCT – badania kontrolowane placebo, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby losowej

EIP on AHA – europejskie partnerstwo na rzecz innowacji sprzyjającej aktywnemu starzeniu się w dobrym zdrowiu

EIT – Europejski Instytut Innowacji i Technologii

GRADE – *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation* (system klasyfikacji zaleceń)

ICER – inkrementalny współczynnik efektywności kosztów

ICP – zintegrowana opieka

JA-CHRODIS – wspólne działanie w sprawie chorób przewlekłych i promowania całościowego zdrowego starzenia

MACVIA – walka z chorobami przewlekłymi na rzecz aktywnego i zdrowego starzenia się

MASK-air² – (wcześniej: *Allergy Diary*)

MASK – *Mobile Airways Sentinel Network*

NICE – *National Institute for Health and Care Excellence* (Krajowy Instytut ds. Zdrowia i Doskonałości Klinicznej), Wielka Brytania

POZ – podstawowa opieka zdrowotna

QALY – długość życia skorygowana o jakość

QOL – jakość życia

RCT – badania kliniczne z randomizacją

RWE – dane pochodzące z rzeczywistej praktyki klinicznej

SCIT – immunoterapia podskórna

SCUAD – ciężka przewlekła choroba górnych dróg oddechowych

SLIT – immunoterapia podjęzykowa

UE – Unia Europejska

WHO – Światowa Organizacja Zdrowia

WPROWADZENIE

We wszystkich społeczeństwach gwałtownie wzrasta obciążenie chorobami alergicznymi oraz kosztami, które się z nimi wiążą. Oznacza to pilną potrzebę tworzenia nowych strategii służących transformacji systemu opieki zdrowotnej na rzecz opieki zintegrowanej (Bousquet, 2019 # 34207). Spotkanie poświęcone opiece w chorobach przewlekłych, zorganizowane przez MASK (*Mobile Airways Sentinel Network*) [1] oraz POLLAR (Wpływ zanieczyszczenia powietrza na astmę i nieżyt nosa, *EIT Health*) [2], we współpracy z organizacjami zawodowymi i stowarzyszeniami pacjentów działającymi w dziedzinie chorób alergicznych i układu oddechowego odbyło się 3 grudnia 2018 r. w Paryżu (ryc. 1). Zalecono ocenę skuteczności zintegrowanej opieki nad pacjentem (*integrated care for patients* – ICPs), skoncentrowanej na chorym (spersonalizowanej), która opiera się na badaniach *real life* z zastosowaniem technologii cyfrowych w przebiegu nieżyty nosa i astmy, z uwzględnieniem narażenia na czynniki środowiskowe [1].

System ICPs to zorganizowany, obejmujący wiele dyscyplin plan opieki, określający kluczowe czynności w postępowaniu z pacjentem [3]. Przewiduje on przeniesienie wytycznych lub zaleceń na poziom lokalnych protokołów oraz ich wdrażanie do praktyki klinicznej [4, 5]. AIRWAYS ICP (zintegrowana opieka w chorobach układu oddechowego) [6] stanowiła podstawę do stworzenia zasad zintegrowanej opieki nad pacjentami, u których jednocześnie występuje nieżyt nosa i astma [7, 8].

W przypadku alergicznego nieżyty nosa (ANN) istnieje pilna potrzeba stworzenia kolejnych wytycznych w zakresie farmakoterapii oraz zintegrowanej opieki w odniesieniu do immunoterapii alergenowej (AIT). Po

spotkaniu w Paryżu powstały dwa dokumenty, których streszczenie zawarte jest w niniejszym artykule (ryc. 2). Wnioski wynikające z poszczególnych opracowań wymagają dostosowania do lokalnych potrzeb i systemów opieki zdrowotnej poszczególnych krajów.

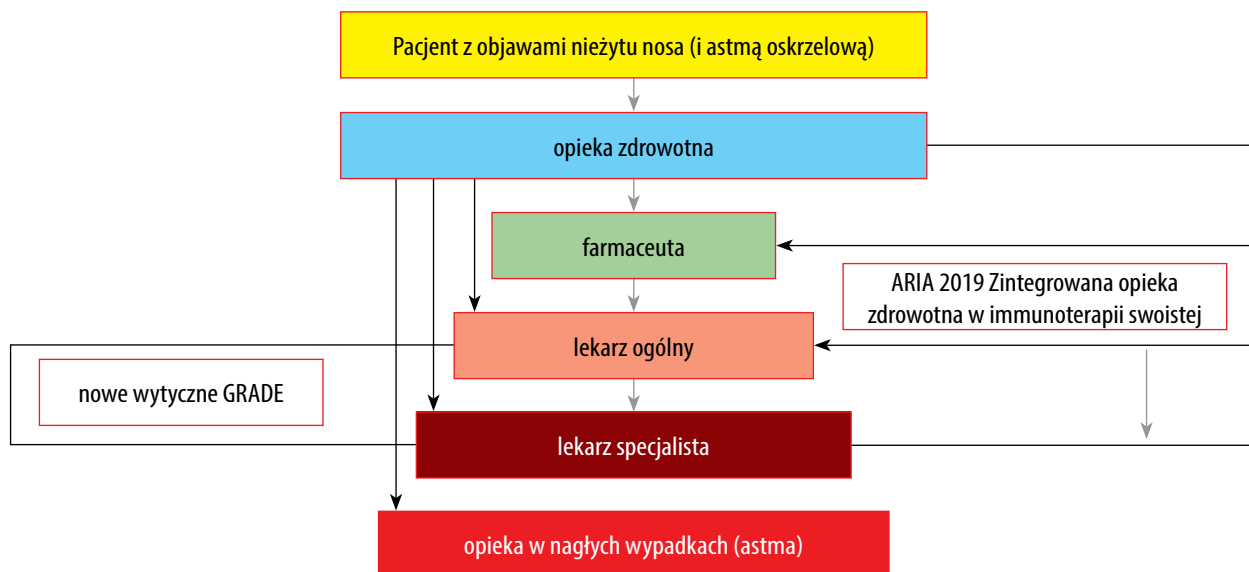
SYTUACJA W POLSCE

WYSTĘPOWANIE

Istotne zróżnicowanie częstości występowania chorób alergicznych ze względu na region i pochodzenie etniczne jest zjawiskiem dobrze udokumentowanych. W Polsce blisko 40% populacji choruje na alergie, w tym na ANN 25%, na astmę – 5%, a objawy astmy ma blisko 12% ogółu badanych [9–13]. Średnio 1–40% przypadków ANN dotyczy alergii na pyłki roślin, natomiast 1–13% przypadków wiąże się z występowaniem przewlekłego ANN [9]. Najczęściej stwierdzano dodatnie wyniki testów skórnych na alergeny *Dermatophagoides pteronyssinus* (23,4%), alergeny traw (21,3%), bylicy (16,1%). W grupie drzew najczęściej uczulają brzoza (14,9%), leszczyna i olcha (po 11%). Spośród badanych 12,8% ma dodatnie wyniki testów skórnych na alergeny kota [9–11]. Powszechnie obserwowane zjawisko współwystępowania ANN i astmy ma istotne znaczenie nie tylko epidemiologiczne, lecz także społeczne. W badaniu ECAP (*Epidemiologia Chorób Alergicznych w Polsce*) oszacowano, że najsilniejszym czynnikiem ryzyka rozwoju astmy był ANN [9]. Potwierdza to niewątpliwie potrzebę wprowadzenia zmian na poziomie systemowym i lokalnym w celu minimalizowania ryzyka wystąpienia chorób towarzyszących bądź będących skutkiem nieleczzonego ANN.



RYCINA 1. Organizacje, który wsparły spotkanie



RYCINA 2. Kolejne (nowe) wytyczne zintegrowanej opieki ARIA

ZANIECZYSZCZENIE POWIETRZA I WPŁYW NA ALERGICZNY NIEŻYT NOSA

Jak pokazują wyniki badań epidemiologicznych, istotnym czynnikiem ryzyka, który wpływa na zwiększoną częstość występowania astmy i chorób alergicznych, w tym ANN, jest jakość powietrza wewnątrz domu i w otoczeniu. Jednym z głównych czynników kształtujących jakość powietrza w pomieszczeniach są zanieczyszczenia emitowane ze źródeł wewnętrznych [14–18]. Zwiększone ryzyko występowania ANN i astmy wiąże się z narażeniem na zanieczyszczenia emitowane do pomieszczenia z kuchenek gazowych (gaz butlowy) oraz kuchenek na paliwa stałe (węgiel, koks lub drewno) [16–18].

W Polsce istotnych dowodów potwierdzających tę zależność dostarczyło badanie ECAP. Wyniki analiz wykazały zwiększone ryzyko występowania ANN w związku z narażeniem na zanieczyszczenia emitowane podczas korzystania z kuchenek gazowych (gaz butlowy) oraz kuchenek na paliwa stałe. Problem ten w nieznacznym stopniu dotyczył osób w wieku 20–44 lat, które 1,34 razy częściej zgłaszały występowanie ANN. Zanieczyszczenia emitowane z kuchenek na paliwa stałe były przyczyną nasilania się dolegliwości ze strony nosa w każdej grupie wiekowej, przy czym najczęściej występowały u dzieci 6–7-letnich (OR = 2,95), natomiast w mniejszym stopniu u osób w wieku 13–14 lat (OR = 2,86) i 20–44 lat (OR = 2,03).

Nie bez znaczenia dla osób z nieżytami nosa jest funkcjonujący system centralnego ogrzewania. Mimo że nie jest on czynnikiem alergizującym, to jego udział w nasilaniu dolegliwości ze strony nosa jest znaczący. Włączenie systemu centralnego ogrzewania powoduje zwiększenie cyrkulacji powietrza i uruchomienie osadzonych na róż-

nych powierzchniach alergenów, co może być przyczyną częstszego występowania ANN u narażonych osób. W badaniu ECAP stwierdzono, że częściej w takich przypadkach ANN zgłaszały osoby dorosłe (OR = 1,19). Zostało to potwierdzone badaniami klinicznymi, które dotyczyły sezonowego ANN (OR = 1,85). Centralne ogrzewanie może być przyczyną zwiększonego narażenia na alergeny wewnątrzdomowe, np. roztocze kurzu domowego i pleśnie. Badanie ECAP potwierdziło wpływ systemów centralnego ogrzewania na zaostrzenie alergii na roztocze *Dermatophagoides pteronyssinus* (OR = 1,62) i *D. farinae* (OR = 1,78) u dzieci w wieku 6–7 lat.

Równie istotnym czynnikiem ryzyka wystąpienia ANN i astmy są zanieczyszczenia powietrza atmosferycznego. Wśród najgroźniejszych należy wymienić: pyły PM₁₀, PM_{2,5}, tlenki azotu, ozon i tlenki siarki [19]. Narażenie na NO_x, SO_x i ozon może spowodować uszkodzenie śluzówki dróg oddechowych i zaburzyć klirens śluzowo-rzęskowy, co zwiększa ryzyko wystąpienia zaostrzenia astmy lub ANN. Wyniki badania ECAP dowiodły, że zanieczyszczone powietrze jest przyczyną częstszych zgłoszeń ANN zarówno u osób mieszkających w mieście (OR = 1,38), jak i na terenach wiejskich (OR = 1,68) [19].

SYSTEM OPIEKI ZDROWOTNEJ

Polska jest krajem, w którym od 30 lat zachodzi intensywne transformacja opieki zdrowotnej. Scentralizowany i budżetowy system zarządzania ochroną zdrowia zastąpiono systemem ubezpieczeniowym, opartym na samorządowej i prywatnej własności placówek opieki zdrowotnej. Centralną instytucją odpowiedzialną za finansowanie procedur medycznych jest Narodowy Fundusz Zdrowia. Finansowanie opiera się na płaceniu

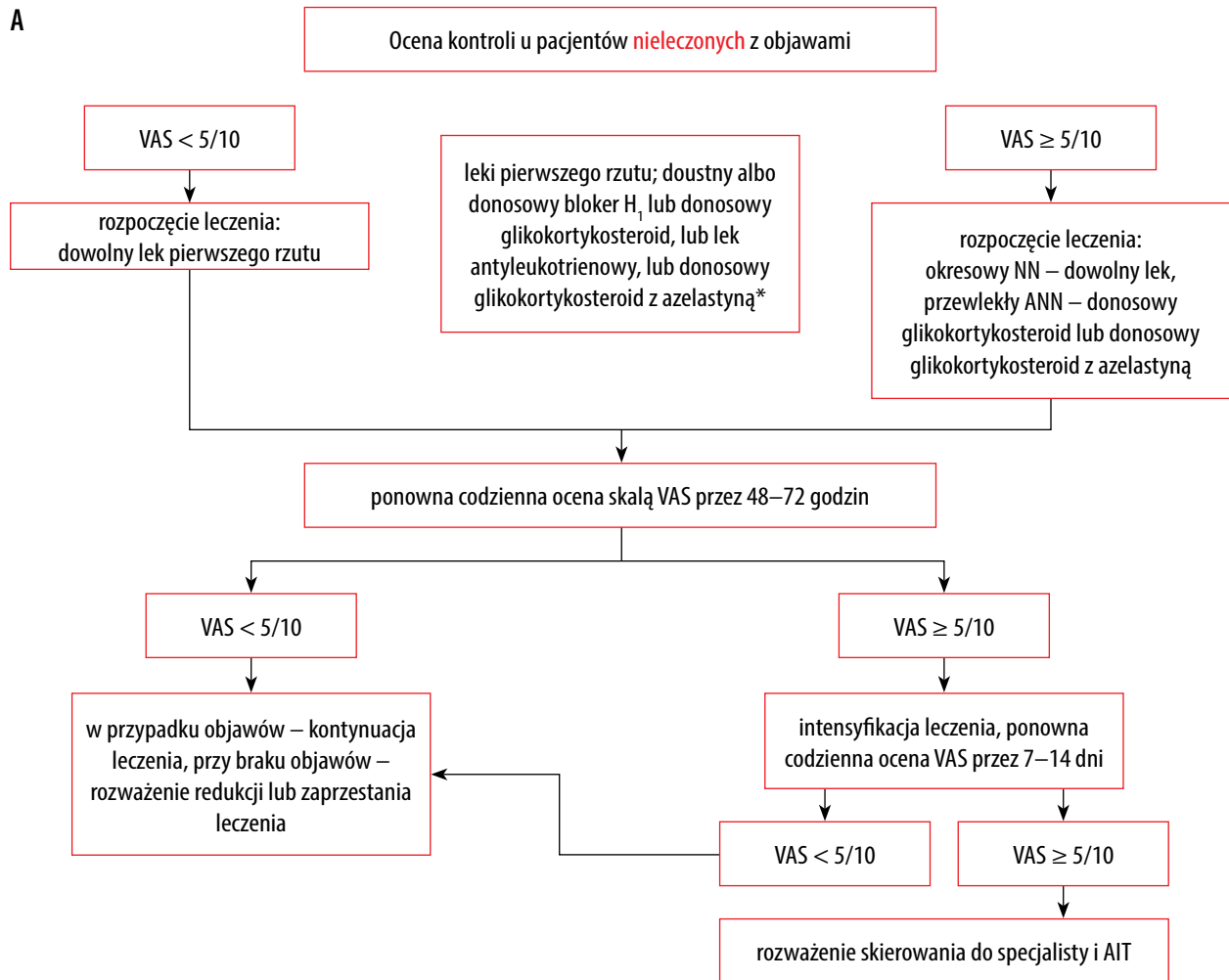
za konkretne świadczenia. W przypadku alergologii i rynologii nie ma zintegrowanej opieki, która mogłaby – jako szczególny typ procedury – objąć wielozadaniowe, wielospecjalistyczne i zintegrowane rozwiązywanie problemów alergologicznych chorych, opłacane w całości (a nie za poszczególne działania, np. odrębna opłata za wizytę lekarską i za podanie szczepionki). Wydaje się, że system opieki zdrowotnej ewoluje w tym kierunku. Pierwszym etapem jest opieka koordynowana. Centralne miejsce w tej procedurze zajmuje lekarz podstawowej opieki zdrowotnej, który kierując chorego do specjalisty, koordynuje jego ścieżkę w systemie opieki zdrowotnej. Niestety na obecnym etapie nie ma jeszcze doświadczeń, które potwierdzałyby słuszność tego rozwiązania. Nadal więc pacjent skazany jest na rozczłonkowany przez obecny system finansowania model opieki, co prowadzi do długiego oczekiwania na konsultacje specjalistyczne. Wprowadzenie zintegrowanej opieki dałoby szansę

na usprawnienie systemu nadzoru nad chorym, likwidację kolejek i (co obecnie ma istotne znaczenie) wprowadzanie zmian w systemie zgodnie z ideą *value based healthcare*, czyli opieki opartej na uzyskaniu wartości terapeutycznej policzalnej finansowo.

DZIAŁANIA ARIA

NOWE WYTYCZNE ARIA-GRADE

Wybór farmakoterapii właściwej dla pacjentów z ANN ma na celu uzyskanie kontroli choroby [20]. Metodologia GRADE uwzględnia badania przeprowadzane według różnych projektów, natomiast autorzy wytycznych często opierają zalecenia jedynie na badaniach klinicznych z randomizacją. GRADE uwzględnia również dowody z zakresu wartości, preferencji, akceptowalności, wykonalności i bezpośredniości uzyskanych danych.



*Rozważenie donosowego glikokortykosteroidu z azelastyną, gdy wcześniejsze leczenie było nieskuteczne.

RYCINA 3. A – Algorytm typu *step-up* u pacjentów nieleczonych, z użyciem wizualnej skali analogowej (VAS) (młodzież w wieku dojrzewania i osoby dorosłe) [27]. Proponowany algorytm uwzględnia etapy leczenia i preferencje pacjenta. Poziomy VAS we współczynniku. Jeśli po rozpoczęciu leczenia utrzymują się objawy oczne, należy uzupełnić postępowanie o leczenie doospojówkowe

Obecnie decyzje w praktyce klinicznej w coraz większym stopniu podejmowane są na podstawie dowodów skuteczności pochodzących z badań prowadzonych w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej (RWE) [21]. Uwzględnienie obu typów dowodów wydaje się optymalne.

W trakcie spotkania w Paryżu opracowano nowe wytyczne dotyczące farmakoterapii ANN. Jako podstawę wykorzystano aktualne zalecenia oparte na metodologii GRADE [22–24], przetestowane w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej za pomocą technologii mobilnej [1, 2, 25, 26] oraz w badaniach przeprowadzonych w komorach alergenowych. Na podstawie nowych wytycznych udoskonalono algorytm MASK stosowany w leczeniu pacjentów z ANN, zaproponowany przez grupę opracowującą konsensus [27].

DANE UWZGLĘDNIONE PRZY TWORZENIU ZINTEGROWANEJ OPIEKI (ICP) ARIA

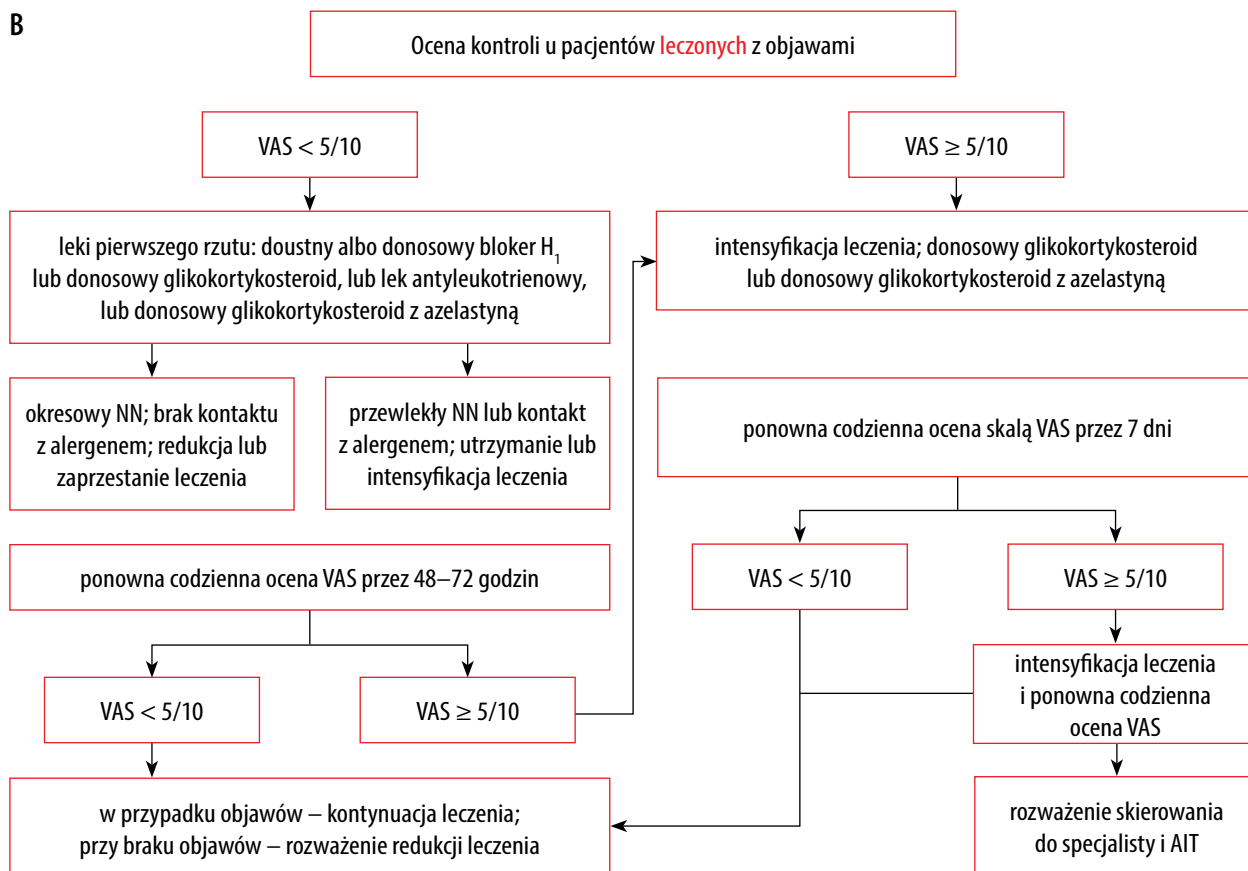
Algorytm MASK farmakoterapii w ANN

Utworzono algorytm MASK bazujący na wizualnej skali analogowej (VAS), opracowano odpowiednie na-

rzędzia [27], a następnie nadano mu postać cyfrową [28]. Algorytm ten stanowi propozycję postępowania według strategii intensyfikacji (*step-up*) lub redukcji (*step-down*) leczenia chorych na ANN, ale wymaga dostosowania z uwzględnieniem dostępności leków i możliwości finansowania w poszczególnych krajach (ryc. 3 A i B).

ARIA 2010, AKTUALIZACJA 2016 I AMERYKAŃSKIE WYTYCZNE KLINICZNE 2017

Mimo że brakuje bezpośrednich porównań leków w badaniach klinicznych z randomizacją [29–31], w przeglądach publikacji [20] i wytycznych [22–24, 27] zaproponowano porównanie leków stosowanych w ANN. Z analizy oceny technologii stosowanych w opiece zdrowotnej (*Health Technology Assessment*) wynika, że większość leków zalecanych w ANN miała podobne działanie [32]. Wydaje się jednak, że w analizie tej wykorzystano metodę nadmiernie rygorystyczną, która uniemożliwiła ocenę różnic. Aktualizacja wytycznych ARIA z 2016 r. [23] oraz *Amerykańskie wytyczne kliniczne 2017* [24] powstały niezależnie od siebie, ale zastosowano w nich to samo podejście metodologiczne, tj. metodologię GRADE.



RYCINA 3. Cd. B – Algorytm typu *step-up* u pacjentów leczonych, z użyciem wizualnej skali analogowej (VAS) (młodzież w wieku dojrzewania i osoby dorosłe) [27]. Proponowany algorytm uwzględnia etapy leczenia i preferencje pacjenta. Poziomy VAS we współczynniku. Jeśli utrzymują się objawy oczne, należy uzupełnić postępowanie o leczenie dośpojujkowe

Co ciekawe, analizie poddano te same pytania. Dwie główne cechy charakteryzujące leczenie umiarkowanej lub ciężkiej postaci nieżyty nosa przeanalizowano w odniesieniu do skuteczności i szybkości działania (tab. 1 i 2), a przyjęte zalecenia są podobne.

Aktualizacja wytycznych ARIA z 2016 r. [23] oraz *Amerykańskie wytyczne kliniczne 2017* [24], oparte przede wszystkim na badaniach klinicznych z randomizacją (RCT), stanowią wsparcie dla algorytmu MASK [27].

Szybkość działania leków

Szybkość działania leków w ANN można ocenić w trzech rodzajach badań [33, 34] – w badaniach klinicznych III fazy z randomizacją przeprowadzonych metodą podwójnie ślepej próby (RCT) z zastosowaniem placebo, w badaniach prowadzonych przy zastosowaniu naturalnej ekspozycji na alergen oraz w badaniach w komorach alergenowych (AEC). Komory alergenowe mają zalety w ocenie początku działania leków, gdyż umożliwiają wyrażenie szybkości działania w minutach [35]. W komorach alergenowych znajdujących się w Ontario [36–39] i w Wiedniu [40–42] oceniono szereg leków dostupnych i donosowych. Badania przeprowadzone w komorze w Ontario potwierdzają szybki początek działania azelastyny oraz połączeń tego związku, w tym MPAzeFlu. Inne donosowe leki przeciwhistaminowe charakteryzują późniejszy początek działania. Glikokortykosteroidy donosowe (INCS) (samodzielnie albo w połączeniu z doustnymi lekami przeciwhistaminowymi) rozpoczynają działanie nie wcześniej niż po upływie 2 godzin [37]. Z badań w wiedeńskiej komorze wynika, że w zestawieniu z doustnymi lekami przeciwhistaminowymi lub ICNS azelastyna i lewokabastyna/FF są najszybciej działającymi lekami.

Dowody rzeczywiste gromadzone za pomocą technologii mobilnej

Przy kolejnej aktualizacji wytycznych ARIA przetestowano zalecenia metodologii GRADE z wykorzystaniem danych rzeczywistych uzyskanych za pomocą narzędzi *mHealth*. Miało to na celu potwierdzenie lub ewentualne dopracowanie tych wytycznych, jak również poprawę algorytmu MASK. Mimo że do oceny ANN dostępnych jest wiele narzędzi *mHealth* [43], tylko MASK dostarcza danych o lekach, które mogą być stosowane w rzeczywistej praktyce klinicznej [1, 44]. Wyniki badań przedstawiono w tabeli 3.

Wykazanie przestrzegania planu leczenia nie jest możliwe w sposób bezpośredni, ponieważ użytkownicy systemu MASK nie podają danych codziennie i mogą nie zgłaszać wszystkich stosowanych leków, jednak poziom wtórny przestrzegania (*secondary adherence*) planu

TABELA 1. Zalecenia ogólne ARIA 2017 [23]

1. U chorych na sezonowy alergiczny nieżyt nosa (SAR) proponujemy zastosowanie połączenia donosowego glikokortykosteroidu (INCS) z doustnym lekiem przeciwhistaminowym (OAH) lub tylko INCS. Potencjalne korzyści mogą nie uzasadniać ponoszenia dodatkowych nakładów
2. U pacjentów z całorocznym alergicznym nieżytem nosa (PAR) zaleca się stosowanie tylko INCS zamiast połączenia INCS z OAH
3. U pacjentów z SAR proponujemy zastosowanie połączenia INCS z donosowym lekiem przeciwhistaminowym (INAH) lub tylko INCS, a wybór sposobu leczenia powinien zależeć od preferencji pacjenta. W pierwszej fazie leczenia (pierwsze 2 tygodnie) połączenie INCS z INAH może działać szybciej niż tylko INCS, dlatego może być preferowane przez niektórych pacjentów. Gdy dodatkowy koszt terapii łączonej nie jest wysoki, może okazać się ona korzystniejszym wyborem
4. U pacjentów z PAR proponujemy zastosowanie połączenia INCS z INAH lub samego INCS

W przypadku tych zaleceń poziom dowodów był niski (2, 3) albo bardzo niski (1, 4).

TABELA 2. Kluczowe zalecenia zawarte w dokumencie *Amerykańskie wytyczne kliniczne* [24]

W początkowej fazie leczenia objawów nosowych u pacjentów z sezonowym alergicznym nieżytem nosa (SAR) w wieku 12 lat i starszych lekarze: <ul style="list-style-type: none"> • powinni rutynowo zalecać monoterapię z użyciem donosowego glikokortykosteroidu (INCS) zamiast połączenia INCS z doustnym lekiem przeciwhistaminowym • powinni zalecać raczej INCS niż lek antyleukotrienowy (LTRA) (dotyczy to pacjentów w wieku 15 lat i starszych) • przy objawach umiarkowanych lub ciężkich mogą rekomendować połączenie INCS z donosowym lekiem przeciwhistaminowym (INAH)

TABELA 3. Wyniki z rzeczywistej praktyki klinicznej dotyczące leczenia alergicznego nieżyty nosa

<ul style="list-style-type: none"> • Pacjenci nie postępowali zgodnie z wytycznymi i często stosowali leki bez konsultacji z lekarzem • Poziom przestrzegania planu leczenia był niski • Pacjenci leczyli się sami według potrzeb, w zależności od poziomu kontroli choroby oraz intensyfikowali leczenie, kiedy nie czuli się dobrze; jednak stosowanie dodatkowych leków (bez konsultacji z lekarzem) nie przyczyniało się do poprawy kontroli choroby
<ul style="list-style-type: none"> • Połączenie azelastyny z donosowym glikokortykosteroidem (preparat MPAzeFlu) jest skuteczniejsze niż donosowe glikokortykosteroidy, które są efektywniejsze niż doustne leki przeciwhistaminowe

leczenia, wyrażony współczynnikiem posiadania leków (MPR) i wskaźnikiem liczby dni, w których przyjmowano leki (PDC), oceniono na mniej niż 5% [45].

Ograniczenia technologii mobilnej

Główne ograniczenia technologii mobilnej sprowadzają się do: błędnej klasyfikacji wyniku, zbyt dużego obciążenia badanej próby i ze względów czysto etycznych dostępności do niewielkiej liczby informacji dotyczących pacjenta. Użytkownicy aplikacji mobilnych nie stanowili reprezentatywnej grupy wszystkich chorych na nieżyt nosa. W ramach algorytmu MASK w analizie przekrojowej wykorzystano dni, w których chory stosował leki i wypełniał elektroniczny dzienniczek [1]. Rozpoznanie ANN nie było potwierdzane przez lekarza, ale u większości użytkowników prawdopodobieństwo występowania nieżyty nosa (alergicznego lub niealergicznego) było wysokie [1]. Należy wspomnieć o dużej liczbie danych uzyskanych za pomocą technologii MASK. Pomimo powyższych ograniczeń technologia mobilna jest ważnym narzędziem służącym lepszemu zrozumieniu i prowadzeniu ANN, umożliwiającym ponadto pozyskanie informacji niedostępnych w przypadku innych metod [1, 46, 47].

Inne badania wykorzystujące dowody rzeczywiste gromadzone za pomocą technologii mobilnej

Zgodnie z posiadaną wiedzą nie ma innych badań *mHealth* oceniających skuteczność różnych leków na tak dużą skalę jak w przypadku programu MASK.

Rozdźwięk pomiędzy perspektywą pacjenta i lekarza

Istnieje istotny rozdźwięk pomiędzy zaleceniami lekarza a sposobem ich realizacji przez pacjenta w zakresie leczenia ANN wywołanego przez pyłki roślin. Większość alergologów przepisuje leki na cały sezon, zalecając pacjentowi regularne ich zażywanie, również w dni, kiedy objawy są niewielkie. Większość pacjentów nie stosuje się do zaleceń – zażywa leki w trybie „na żądanie” lub gdy choroba nie jest dobrze kontrolowana [1, 48]. Kiedy lekarze sami stają się pacjentami, postępują w leczeniu ANN podobnie jak inni pacjenci i także nie przestrzegają zaleceń [49].

NOWE ZALECENIA ARIA-GRADE

Algorytm ARIA-GRADE proponuje etapowe podejście do wyboru leków w ANN, zgodnie z zaleceniami GRADE opracowanymi na podstawie danych pochodzących z rzeczywistej praktyki klinicznej i badań w komorach alergenowych (tab. 4).

Proponowane stanowisko potwierdza aktualność większości zaleceń GRADE dotyczących ANN. Umożliwia dodatkowe wsparcie dowodów pewnych warunko-

wych dowodami pochodzącymi z rzeczywistej praktyki klinicznej oraz dostarcza nowych obserwacji, takich jak:

- skuteczność połączenia doustnego leku przeciwhistaminowego H_1 z INCS nie jest większa niż skuteczność samego INCS;
- skuteczność połączenia donosowego leku przeciwhistaminowego H_1 z INCS jest większa niż skuteczność samego INCS;
- leki zawierające w składzie donosowe leki przeciwhistaminowe H_1 rozpoczynają działanie w ciągu minut;
- wyższe koszty leku będącego połączeniem INCS z donosowym lekiem przeciwhistaminowym H_1 są uzasadnione, jeśli objawy nie poddają się kontroli w inny sposób [23].

Generalnie wytyczne GRADE dotyczące ANN są zgodne w kilku istotnych kwestiach [22–24, 27, 50–59] (box 1).

WNIOSKI

Algorytm ARIA dotyczący ANN opracowano na podstawie RCT, dowodów z badań obserwacyjnych, RWE oraz badań w komorach alergenowych. Całościowo algorytm uznano za zasadny i pozostawiono bez zmian. Wytyczne te zostaną uwzględnione przy opracowaniu ICPs i włączone do zintegrowanej, skoncentrowanej na pacjencie, umożliwiającej korzystanie z narzędzi cyfrowych opieki DG Santé. Reprezentują one strategię zarządzania zmianą fazy 4 ARIA (Bousquet, 2019 #34207).

ARIA 2019 – OPIEKA ZINTEGROWANA W IMMUNOTERAPII ALERGENOWEJ

Immunoterapia alergenowa (AIT) to sprawdzona metoda leczenia ANN i astmy. Może być podawana drogą podjęzykową (SLIT) lub podskórną (SCIT) [22, 60–65]. Skuteczność tej metody, wykazana w badaniach kontrolowanych placebo, przeprowadzonych metodą podwójnie ślepej próby losowej (DB-PC-RCT), została potwierdzona w badaniach, w których wykorzystano bazy danych dotyczących recept, i znajduje odzwierciedlenie w rzeczywistej praktyce klinicznej [66]. W większości krajów AIT jest droższa niż inne metody leczenia ANN lub astmy [67, 68], dlatego powinna być rozważana w ramach koncepcji leczenia stratyfikacyjnego [69]. Opracowano wiele wytycznych dotyczących AIT [22, 60–65, 70], które różnią się między sobą metodą gromadzenia dowodów. Wiele z nich ma złożony charakter, jednak żadne nie proponują ICP. W zaleceniach ARIA 2019 opiekę zintegrowaną zaproponowano zarówno dla SCIT, jak i SLIT, co przedstawiono w niniejszym artykule. Jednak w polskich warunkach AIT rekomenduje się jako metodę równoważną i równoległą do farmakoterapii [71]. W wytycznych ARIA immunoterapia alergenowa została uwzględniona dopiero

TABELA 4. Nowe zalecenia ARIA-GRADE

Zalecenie	Zalecenie GRADE	Dane z rzeczywistej praktyki klinicznej – mHealth	Badania w komorach
Doustne leki przeciwhistaminowe H ₁ działają słabiej niż donosowe glikokortykosteroidy (INCS). Wielu pacjentów wybiera jednak leki doustne	[22] brak informacji o preferencjach pacjentów	[26] (Bedard, JACI, w druku) brak informacji o preferencjach pacjentów	
Donosowe leki przeciwhistaminowe H ₁ są mniej skuteczne niż INCS	[22]	[26] (Bedard, złożone)	
Donosowe leki przeciwhistaminowe H ₁ zaczynają działać w ciągu minut	[22]		[36, 40]
Donosowe glikokortykosteroidy to leki o silnym działaniu	[22, 24]	[26] (Bedard, JACI, w druku i w przygotowaniu)	
Początek działania INCS następuje po okresie od kilku godzin do kilku dni (z wyjątkiem cyklezonidu, który zaczyna działać szybciej)	[22]		[39, 50]
Połączenie INCS z doustnym lekiem przeciwhistaminowym H ₁ nie przynosi dodatkowych korzyści w porównaniu z samym INCS	[23, 24]	[26] (Bedard, JACI, w druku)	
Połączenie INCS z donosowym lekiem przeciwhistaminowym H ₁ ma silniejsze działanie niż sam INCS	u pacjentów z umiarkowaną lub ciężką postacią ANN [24] przy pewnych ograniczeniach wynikających z kosztów [34]	[26] (Bedard, JACI, w druku)	
Połączenie INCS z donosowym lekiem przeciwhistaminowym H ₁ cechuje skuteczność w ciągu minut			[37, 39, 42]
Leki antyleukotrienowe działają słabiej niż INCS	[22, 24]		

BOX 1. Zalecenia dotyczące farmakoterapii w alergicznym nieżycie nosa (ANN)

- Doustne i donosowe leki przeciwhistaminowe H₁ są mniej skuteczne niż donosowe glikokortykosteroidy (INCS) w kontrolowaniu wszystkich objawów nieżyty nosa [22, 51–53]. Są jednak skuteczne u wielu pacjentów z łagodną lub umiarkowaną postacią choroby i często pacjenci chętniej wybierają leki doustne niż donosowe
- Porównanie doustnych leków przeciwhistaminowych H₁ z donosowymi daje różne wyniki w poszczególnych wytycznych i nie wypracowano ostatecznych wniosków
- U pacjentów z ciężką postacią nieżyty nosa INCS stanowią terapię pierwszego wyboru, jednak pełną skuteczność osiągają po kilku dniach
- Połączenie doustnego leku przeciwhistaminowego H₁ z INCS nie charakteryzuje się większą skutecznością niż sam INCS [23, 24], jednak stosowanie tego połączenia jest powszechną praktyką
- MPAzeFlu, będący połączeniem donosowego propionianu flutykazonu (FP) i azelastyny (Aze) w jednym urządzeniu dozującym, jest bardziej skuteczny niż monoterapia, a wskazaniem do zastosowania tego preparatu jest brak skuteczności monoterapii z użyciem INCS [23, 24, 30, 54–57] u pacjentów z ciężką postacią ANN lub pacjentów, którzy oczekują szybkiego ustąpienia objawów [23, 24]. Czas, po jakim preparat łączy rozpoczyna działanie, został potwierdzony w badaniu w komorze alergenowej [37, 58]
- Wszystkie zalecane leki uważa się za bezpieczne w standardowej dawce. Doustne leki przeciwhistaminowe H₁ pierwszej generacji mają działanie sedatywne i należy ich unikać [59], podobnie jak zbyt długiego stosowania środków obkurczających naczynia krwionośne błony śluzowej nosa
- Domięśniowe glikokortykosteroidy typu *depot* są przeciwwskazane w ANN

w przypadku istotnego nasilenia objawów (VAS 5 i więcej) przy nieskuteczności farmakoterapii. Najnowsze standardy EAACI [72, 73] zwracają uwagę, że AIT może być zasto-

sowana u pacjentów z łagodniejszymi postaciami ANN, gdy chcemy osiągnąć efekt profilaktyki wtórnej rozwoju nowych uczuleń i progresji w kierunku astmy atopowej.

STOSOWANE ALERGENY

- Odpowiedni wyciąg alergenowy – decyzja o zleceniu AIT powinna zostać podjęta na podstawie obecności objawów podczas kontaktu z alergenem, stwierdzenia uczulenia na dany alergen oraz dostępności dobrej jakości ekstraktów alergenowych, w miarę możliwości standaryzowanych [61, 71].
- Ekstrapolacja na produkty nieprzebadane – skuteczność i bezpieczeństwo preparatów stosowanych w AIT wymaga potwierdzenia zgodnie z wymogami regulacyjnymi [73, 74]. Ekstraktów alergenowych nie można uznawać za leki generyczne. W Unii Europejskiej skuteczność każdego produktu alergenowego (pojedynczego lub mieszaniny) musi zostać wykazana odrębnie, z zastrzeżeniem wyjątków określonych przez Europejską Agencję Leków (EMA) lub Paul Ehrlich Institute (PEI) [72]. Wyjątki te dotyczą homologicznych grup definiujących alergeny o znaczącej klinicznej reaktywności krzyżowej [72].
- Mieszanie wyciągów alergenowych – nie ma dowodów na to, że mieszanie różnych alergenów przynosi taki sam efekt jak odrębne podawanie poszczególnych alergenów. Mieszanie może spowodować efekt rozcieńczenia i degradację alergenu. Zalecenia EMA pozwalają na stosowanie mieszanych produktów alergenowych reprezentowanych przez źródła alergenów z grup homologicznych [72]. Niedawny raport przygotowany w ramach międzynarodowych warsztatów NIH (*National Institute of Allergies and Infectious Diseases*) dotyczących immunoterapii alergenami inhalacyjnymi przedstawia koncepcje badań klinicznych, które mogą stanowić uzupełnienie tej ważnej luki w wiedzy na temat AIT [75].
- Produkty dla wskazanych pacjentów (NPP) – w wielu krajach w celu indywidualizacji leczenia stosuje się tzw. produkty dla wskazanych pacjentów. Procedura ta wymaga jednak odpowiednio zaprojektowanych badań klinicznych potwierdzających jej skuteczność oraz danych pochodzących z rzeczywistej praktyki klinicznej. NPP są wprowadzane do obrotu jako odstępstwo od przepisów prawa Unii Europejskiej w sprawie ekstraktów alergenowych [64, 76].
- Pacjenci uczuleni na wiele alergenów – pacjenci są często uczuleni (w mechanizmie IgE-zależnym) na wiele alergenów (tzw. uczulenie wieloważne), ale nie wszystkie z tych uczuleń mogą mieć znaczenie kliniczne. Dlatego istotne jest stosowanie w AIT alergenów wywołujących objawy alergiczne, a nie jedynie uczulenia nieistotne klinicznie. Pojedyncze ekstrakty alergenowe są skuteczne u pacjentów z alergią wieloważną [77–79].

BEZPIECZEŃSTWO

Immunoterapia podskórna

Charakterystyczną reakcją miejscową występującą natychmiast lub kilka godzin po wstrzyknięciu alergenu jest zaczerwienienie i obrzęk w miejscu iniekcji. Czasami może pojawić się reakcja uogólniona w postaci kichania, blokady nosa lub pokrzywki [80]. Ciężkie reakcje uogólnione są bardzo rzadkie i wymagają natychmiastowej pomocy lekarskiej. Najpoważniejsze działania niepożądane występują w ciągu 30 minut po wstrzyknięciu alergenu, dlatego zaleca się, aby pacjenci pozostawali w gabinecie lekarskim przez co najmniej 30 minut po podaniu SCIT.

Immunoterapia podjęzykowa

Krople lub tabletki alergenowe charakteryzuje korzystniejszy profil bezpieczeństwa niż iniekcje alergenów. Po przyjęciu pierwszej dawki pod nadzorem lekarza SLIT można stosować w domu. Większość działań niepożądanych ma charakter miejscowy (świąd w obrębie jamy ustnej, obrzęk warg, nudności) i ustępuje samoistnie po pierwszych dniach przyjmowania preparatu. Nasilenie lokalnych działań niepożądanych jest stopniowane w zależności od czasu trwania i wpływu na jakość życia [81]. W niektórych krajach poza Europą zaleceniu zastosowania SLIT towarzyszy ostrzeżenie o możliwych ciężkich reakcjach alergicznych, a autoiniekcje adrenaliny są zalecane rutynowo.

PUNKT WIDZENIA PACJENTA

Perspektywa pacjenta powinna być zawsze brana pod uwagę, aby umożliwić wspólne podejmowanie decyzji (SDM). Dostępne są przeciwstawne dane pochodzące z rzeczywistej praktyki klinicznej przedstawiające poziom wiedzy, percepcję, oczekiwania i poziom satysfakcji z AIT [82, 83]. Wydaje się jednak, że brak informacji wśród pacjentów alergologicznych jest powszechny. Należy więc zadbać o poprawę komunikacji w celu zwiększenia wiedzy i zadowolenia pacjentów [84, 85].

Przestrzeganie planu AIT ma decydujące znaczenia dla jej skuteczności, tymczasem powszechne są nieprzebranie schematu AIT i przedwczesne kończenie leczenia [86]. Dostępne są kontrowersyjne wyniki dotyczące wskaźnika realizacji planu AIT, wydaje się jednak, że może być on niski [87]. Dobrze zorganizowany harmonogram pracy alergologa nie tylko zwiększa bezpieczeństwo procedury, lecz także umożliwia bezpośrednią obserwację i zwiększa stopień przestrzegania zaleceń przez pacjenta [86].

Zasada SDM powinna być wdrażana z medyczno-prawnego punktu widzenia w połączeniu z wykorzystaniem aktualnej wiedzy medycznej. Ponadto lekarz

ma obowiązek poinformować pacjenta o możliwościach leczenia, ryzyku i korzyściach zgodnie ze standardami zawodowymi [88].

ROLA FARMACEUTY

Większość chorych przy niewystarczającej współpracy z lekarzem samodzielnie radzi sobie z ANN [89]. Farmaceuci są tą grupą pracowników służby zdrowia, do której dostęp jest najłatwiejszy. Alergiczny nieżyt nosa jest jedną z najczęstszych chorób, w których farmaceuci mogą stanowić wsparcie [90, 91]. Preparaty stosowane w AIT są dostępne w aptekach wielu krajów, a farmaceuta musi mieć odpowiednią wiedzę na temat tego sposobu leczenia. Farmaceuci mogą ponadto odgrywać ważną rolę w edukacji pacjentów w zakresie przestrzegania zaleceń, zobowiązań związanych z procedurą AIT, a także w określeniu ryzyka i korzyści.

ROLA LEKARZA PODSTAWOWEJ OPIEKI ZDROWOTNEJ

W wielu krajach diagnostyka i leczenie chorób alergicznych odbywają się prawie wyłącznie w ramach podstawowej opieki zdrowotnej [92, 93]. Bieżący i łatwy dostęp do podstawowej opieki zdrowotnej oraz jej holistyczny charakter mają istotne znaczenie w prowadzeniu chorych na ANN i wspólnym podejmowaniu decyzji skoncentrowanym na pacjencie [94, 95]. Jednak niewielu lekarzy ogólnych zdobywa formalne wykształcenie w zakresie alergologii [96–98]. W Polsce nie zaleca się, aby lekarz podstawowej opieki zdrowotnej prowadził AIT.

PRAKTYCZNE PODEJŚCIE DO STRATYFIKACJI PACJENTÓW W AIT

Immunoterapia alergenowa powinna być zlecana przez specjalistę alergologa. Podejmowanie decyzji wspólnie z pacjentem jest niezbędnym elementem leczenia. Immunoterapia alergenowa w wielu krajach jest metodą kosztowną i powinna być oferowana pacjentom podlega-

jącym stratyfikacji. Ponadto pacjenci powinni wiedzieć, czy AIT jest dostępna w ramach ubezpieczenia w systemie opieki zdrowotnej lub na podstawie umów ubezpieczenia oraz czy muszą pokrywać jej koszty częściowo lub w całości we własnym zakresie.

Stratyfikacja pacjentów z alergią przy kwalifikacji do AIT

Udział medycyny precyzyjnej (spersonalizowanej) w wyborze procedury AIT określono na spotkaniu eksperckim [99] (tab. 5). Zaproponowano „Schemat medycyny precyzyjnej (spersonifikowanej)” w chorobach alergicznych (ryc. 4) [69, 98]. W niektórych przypadkach AIT może być zalecana pacjentom, u których ANN jest kontrolowany za pomocą farmakoterapii, np. tym, u których może wystąpić astma indukowana przez czynniki środowiskowe, np. warunki powstające po burzy [101–103]. Immunoterapię alergenową należy rozważyć nawet przy umiarkowanej postaci ANN, zwłaszcza (ale nie jedynie) u pacjentów z zaostrzeniami astmy w sezonie pyłkowym i mieszkających w regionach o wysokim zagrożeniu kontaktem z uczulającym pyłkiem roślin.

Nieżyt nosa z objawami spojówkowymi i bez tych objawów u młodzieży i dorosłych

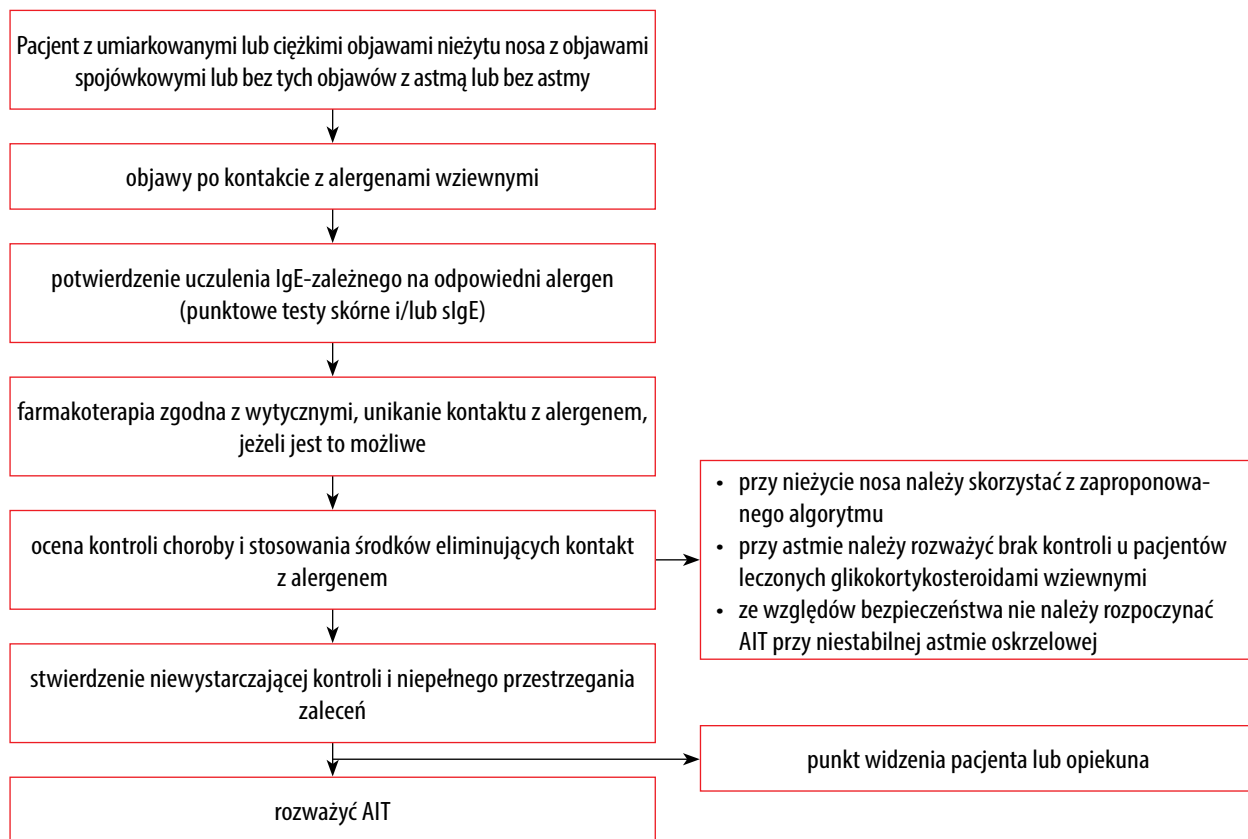
Wytyczne i opinie ekspertów dotyczące farmakoterapii ANN podsumowano w tabeli 5 [22–24]. Wszystkie zalecane leki uznawane są za bezpieczne przy standardowym dawkowaniu z wyjątkiem doustnych leków przeciwhistaminowych H₁ pierwszej generacji i glikokortykosteroidów domięśniowych typu *depot*, których należy unikać [59]. W przypadku strategii intensyfikacji (*step-up*) i redukcji (*step-down*) leczenia MACVIA zaproponowała prosty algorytm (ryc. 3 B) [27].

Astma u młodzieży i dorosłych

Immunoterapia alergenowa nie powinna być brana pod uwagę u pacjentów z ciężką i/lub niekontrolowaną

TABELA 5. Medycyna precyzyjna (spersonalizowana) w kwalifikacji do immunoterapii alergenowej (AIT) (zaadaptowano z [69] i [99])

1. Dokładna diagnoza oparta na wywiadzie, punktowych testach skórnych lub obecności swoistych przeciwciał w klasie IgE w surowicy oraz w razie potrzeby na komponentach diagnozie *in vitro* [100]. W rzadkich przypadkach mogą być potrzebne próby prowokacyjne
2. Potwierdzone wskazania – alergiczny nieżyt nosa i spojówek i/lub astma
3. Objawy alergiczne wywołane przede wszystkim kontaktem z alergenem
4. Stratyfikacja pacjentów – słaba kontrola objawów pomimo odpowiedniej farmakoterapii zgodnej z wytycznymi, przy przestrzeganiu planu leczenia w sezonie alergicznym i/lub zmiana naturalnej historii choroby alergicznej. Technologia mobilna może mieć kluczowe znaczenie dla stratyfikacji pacjentów (*biomarker mHealth*)
5. Potwierdzenie skuteczności i bezpieczeństwa produktu AIT za pomocą odpowiednich badań
6. Wspólne podejmowanie decyzji – punkt widzenia pacjenta (i opiekuna) stanowi istotny element



RYCINA 4. Schemat medycyny precyzyjnej (spersonalizowanej) w immunoterapii alergenowej (zaadaptowano za [69] i [99])

astmą [103]. Leki biologiczne w ciężkiej astmie i AIT w chorobach alergicznych są zalecane w dwóch różnych populacjach. W przypadku astmy algorytm nie jest jeszcze dostępny. *Global Initiative for Asthma* (GINA) zatwierdziła SLIT dla astmy wywoływanej roztocami kurzu domowego [104]. Zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego preparatu w formie tabletek stosowanego w SLIT w uczuleniu na roztocze kurzu domowego [105] jest on przeciwskazany w następujących grupach: 1) pacjenci, u których w czasie ostatnich 3 miesięcy wystąpiło ciężkie zaostrzenie astmy, 2) pacjenci z astmą i ostrym zapaleniem dróg oddechowych – w takiej sytuacji rozpoczęcie leczenia należy odłożyć do czasu ustąpienia infekcji, 3) pacjenci, u których na początku leczenia natężona objętość wydechuwa pierwszosekundowa (FEV_1) wynosi poniżej 70% oczekiwanej wartości (po właściwym leczeniu farmakologicznym). Immunoterapia alergenowa nie jest przeznaczona do leczenia zaostrzeń, a pacjenci muszą być informowani o konieczności natychmiastowego zgłoszenia się do lekarza w razie nagłego pogorszenia się kontroli astmy. Początkowo AIT powinna być stosowana jako leczenie uzupełniające terapię lekami z grupy tzw. kontrolerów, a ich redukcja powinna następować stopniowo, pod nadzorem lekarza, zgodnie z wytycznymi. Żaden inny produkt do AIT nie został zatwierdzony w Unii Europejskiej jako główne wskazanie do astmy.

Wielochorobowość

Wielochorobowość, czyli współistnienie więcej niż jednej choroby alergicznej u tego samego pacjenta, jest bardzo częsta w chorobach alergicznych. Ponad 85% chorych na astmę ma również ANN, jednak tylko 20–30% pacjentów z ANN choruje na astmę. Współistnienie ANN zwiększa nasilenie astmy [106]. Astma jest najsilniejszym czynnikiem ryzyka rozwoju wielochorobowości w porównaniu z ANN i atopowym zapaleniem skóry [107]. Immunoterapia alergenowa umożliwia kontrolę ANN oraz zapalenia spojówek i astmy jednocześnie. W dokumentach rejestracyjnych preparatu w formie tabletek do SLIT w uczuleniu na roztocze kurzu domowego [105] wielochorobowość została uznana za wskazanie do terapii.

Dzieci

Immunoterapia alergenowa u dzieci jest skuteczna [108], jej efekty utrzymują się długo po zakończeniu terapii [109]. Najnowsze badanie SLIT [110] i wcześniejsze badanie SCIT z alergenami pyłku traw [111] oraz metaanaliza [112] dostarczyły dowodów na to, że AIT może opóźnić lub zapobiegać rozwojowi astmy u dzieci z nieżytem nosa. Powyższa metaanaliza wykazała jednak zmniejszone krótkoterminowe ryzyko rozwoju astmy,

z niejasnym efektem w dłuższym czasie [112]. Immunoterapię alergenową można zatem zastosować u dzieci z umiarkowaną lub ciężką postacią ANN, która nie jest kontrolowana za pomocą farmakoterapii. U takich dzieci bez objawów astmy należy wziąć pod uwagę możliwość zapobiegania jej wystąpieniu, chociaż konieczne są dalsze badania w tym zakresie [60].

Immunoterapia alergenowa u dorosłych w starszym wieku

Mechanizmy immunologiczne alergii u osób starszych mogą być inne niż u pacjentów w średnim wieku. Konieczne są dalsze badania potwierdzające skuteczność AIT u tych pacjentów [113].

mHealth W MEDYCYNIE PRECYZYJNEJ WE WSKAZANIU DO AIT

Stratyfikację pacjentów mogą ułatwić dzienniczki elektroniczne instalowane w telefonach komórkowych [26, 114] lub innych narzędziach *mHealth*. Po optymalnym okresie obserwacji lekarze mogą ocenić: jakie jest nasilenie objawów i ich kontrola, czy objawy występują w sezonie pyłkowym lub podczas innej ekspozycji na alergen, czy przestrzegane są zalecenia w zakresie farmakoterapii, jak długi jest czas trwania istotnych objawów i czy wpływają one na wydajność w pracy lub postępy w szkole. Elektroniczny system wspomaganie decyzji klinicznych może w przyszłości pomóc w stratyfikacji pacjentów na potrzeby AIT [28]. Powyższe rozwiązanie można zaproponować w przypadku obserwacji pacjentów poddawanych AIT w celu oceny jej skuteczności [115].

WNIOSKI

Immunoterapia alergenowa jest skutecznym sposobem leczenia chorób alergicznych wywołanych przez alergeny wziewne. Stosowanie tej terapii powinno być jednak zazwyczaj ograniczone do starannie wybranych pacjentów, którzy mogą odnieść korzyść z zastosowania AIT.

KONFLIKT INTERESÓW

Autorzy nie zgłaszają konfliktu interesów.

PIŚMIENICTWO

1. Bousquet J, Arnavielle S, Bedbrook A, et al. MASK 2017: ARIA digitally-enabled, integrated, person-centred care for rhinitis and

- asthma multimorbidity using real-world-evidence. *Clin Transl Allergy* 2018; 8: 45.
2. Bousquet J, Anto JM, Annesi-Maesano I, et al. POLLAR: Impact of air POLLution on Asthma and Rhinitis; a European Institute of Innovation and Technology Health (EIT Health) project. *Clin Transl Allergy* 2018; 8: 36.
3. Campbell H, Hotchkiss R, Bradshaw N, Porteous M. Integrated care pathways. *BMJ* 1998; 316: 133-7.
4. How to support integration to promote care for people with multimorbidity in Europe? Richardson E, van Ginneken E (eds.). European Observatory Policy Briefs, Copenhagen 2017.
5. Palmer K, Marengoni A, Forjaz MJ, et al. Multimorbidity care model: recommendations from the consensus meeting of the Joint Action on Chronic Diseases and Promoting Healthy Ageing across the Life Cycle (JA-CHRODIS). *Health Policy* 2018; 122: 4-11.
6. Bousquet J, Addis A, Adcock I, et al. Integrated care pathways for airway diseases (AIRWAYS-ICPs). *Eur Respir J* 2014; 44: 304-23.
7. Bousquet J, Onorato GL, Bachert C, et al. CHRODIS criteria applied to the MASK (MACVIA-ARIA Sentinel NetworK) Good Practice in allergic rhinitis: a SUNFRIL report. *Clin Transl Allergy* 2017; 7: 37.
8. Hellings PW, Borrelli D, Pietikainen S, et al. European Summit on the Prevention and Self-Management of Chronic Respiratory Diseases: report of the European Union Parliament Summit (29 March 2017). *Clin Transl Allergy* 2017; 7: 49.
9. Samoliński B, Raciborski F, Lipiec A, et al. Epidemiologia Chorób Alergicznych w Polsce (ECAP). *Alergol Pol* 2014; 1: 10-8.
10. Samoliński B, Sybilski J, Raciborski F, et al. Występowanie astmy oskrzelowej u dzieci, młodzieży i młodych dorosłych w Polsce w świetle badania ECAP. *Alergia Astma Immunologia* 2009; 14: 27-34.
11. Sybilski AJ, Zalewska M, Furmańczyk K, et al. The prevalence of sensitization to inhalant allergens in children with atopic dermatitis. *Allergy Asthma Proc* 2015; 36: e81-5.
12. Samoliński B, Sybilski AJ, Raciborski F, et al. Prevalence of rhinitis in Polish population according to the ECAP (Epidemiology of Allergic Disorders in Poland) study. *Otolaryngol Pol* 2009; 63: 324-30.
13. Zalewska M, Furmańczyk K, Jaworski S, et al. The prevalence of asthma and declared asthma in Poland on the basis of ECAP survey using correspondence analysis. *Comput Math Methods Med* 2013; 2013: 597845.
14. Wong TW, Yu TS, Liu HJ, et al. Household gas cooking: a risk factor for respiratory illnesses in preschool children. *Arch Dis Child* 2004; 89: 631-6.
15. Factors Affecting Indoor Air Quality. http://www.cdc.gov/niosh/pdfs/sec_2.pdf (dostęp 05.09.2019).
16. Gilbert NL, Gauvin D, Guay M, et al. Housing characteristics and indoor concentrations of nitrogen dioxide and formaldehyde in Quebec City, Canada. *Environ Res* 2006; 102: 1-8.
17. Piekarska B, Sybilski AJ, Krzych-Falta E, et al. Effect of indoor air quality on the development of rhinitis in an urban population in Poland. *Allergy Asthma Proc* 2018; 39: e71-7.
18. Piekarska B, Stankiewicz-Choroszuca BL, Sybilski AJ, et al. Effect of indoor air quality on the natural history of asthma in an urban population in Poland. *Allergy Asthma Proc* 2018; 39: e64-70.
19. Piekarska B, Samoliński B, Furmańczyk K. Stan środowiska przyrodniczego a występowanie alergii i astmy w Polsce – wyniki ECAP. *Probl Hig Epidemiol* 2009; 90 (supl. 3): 316-21.

20. Meltzer EO, Wallace D, Dykewicz M, Shneyer L. Minimal clinically important difference (MCID) in allergic rhinitis: agency for healthcare research and quality or anchor-based thresholds? *J Allergy Clin Immunol Pract* 2016; 4: 682-8e6.
21. Sherman RE, Anderson SA, Dal Pan GJ, et al. Real-world evidence – what is it and what can it tell us? *N Engl J Med* 2016; 375: 2293-7.
22. Brozek JL, Bousquet J, Baena-Cagnani CE, et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) guidelines: 2010 revision. *J Allergy Clin Immunol* 2010; 126: 466-76.
23. Brozek JL, Bousquet J, Agache I, et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) Guidelines – 2016 Revision. *J Allergy Clin Immunol* 2017; 140: 950-8.
24. Dykewicz MS, Wallace DV, Baroody F, et al. Treatment of seasonal allergic rhinitis: an evidence-based focused 2017 guideline update. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2017; 119: 489-511e41.
25. Bousquet J, Devillier P, Anto JM, et al. Daily allergic multimorbidity in rhinitis using mobile technology: a novel concept of the MASK study. *Allergy* 2018; 73: 1622-31.
26. Bousquet J, Devillier P, Arnavielhe S, et al. Treatment of allergic rhinitis using mobile technology with real-world data: the MASK observational pilot study. *Allergy* 2018; 73: 1763-74.
27. Bousquet J, Schunemann HJ, Hellings PW, et al. MACVIA clinical decision algorithm in adolescents and adults with allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 2016; 138: 367-74e2.
28. Courbis AL, Murray RB, Arnavielhe S, et al. Electronic Clinical Decision Support System for allergic rhinitis management: MASK e-CDSS. *Clin Exp Allergy* 2018; 48: 1640-53.
29. Horak F, Bruttman G, Pedrali P, et al. A multicentric study of loratadine, terfenadine and placebo in patients with seasonal allergic rhinitis. *Arzneimittelforschung* 1988; 38: 124-8.
30. Hampel FC, Ratner PH, Van Bavel J, et al. Double-blind, placebo-controlled study of azelastine and fluticasone in a single nasal spray delivery device. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2010; 105: 168-73.
31. Kaszuba SM, Baroody FM, deTineo M, et al. Superiority of an intranasal corticosteroid compared with an oral antihistamine in the as-needed treatment of seasonal allergic rhinitis. *Arch Intern Med* 2001; 161: 2581-7.
32. Glacy J, Putnam K, Godfrey S, et al. Treatments for Seasonal Allergic Rhinitis. *AHRQ Comparative Effectiveness Reviews*. Rockville (MD) 2013.
33. Draft Guidance for Industry: Allergic Rhinitis: Clinical Development Programs for Drug Products. Food and Drug Administration, CDER. <http://www.fda.gov/cder/guidance/index.htm> 2000.
34. Allergic Rhinitis: developing drug products for treatment. Guidance for industry. U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration Center for Drug Evaluation and Research (CDER) February 2016 Clinical/Medical Revision 1. <https://www.fda.gov/downloads/drugs/guidances/ucm071293.pdf>. 2016.
35. Katial RK, Salapatek AM, Patel P. Establishing the onset of action of intranasal corticosteroids: is there an ideal study design? *Allergy Asthma Proc* 2009; 30: 595-604.
36. Patel P, D'Andrea C, Sacks HJ. Onset of action of azelastine nasal spray compared with mometasone nasal spray and placebo in subjects with seasonal allergic rhinitis evaluated in an environmental exposure chamber. *Am J Rhinol* 2007; 21: 499-503.
37. Bousquet J, Meltzer EO, Couroux P, et al. Onset of action of the fixed combination intranasal azelastine-fluticasone propionate in an allergen exposure chamber. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2018; 6: 1726-32.
38. Patel P, Roland PS, Marple BF, et al. An assessment of the onset and duration of action of olopatadine nasal spray. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2007; 137: 918-24.
39. Salapatek AM, Lee J, Patel D, et al. Solubilized nasal steroid (CDX-947) when combined in the same solution nasal spray with an antihistamine (CDX-313) provides improved, fast-acting symptom relief in patients with allergic rhinitis. *Allergy Asthma Proc* 2011; 32: 221-9.
40. Horak F, Zieglmayer UP, Zieglmayer R, et al. Azelastine nasal spray and desloratadine tablets in pollen-induced seasonal allergic rhinitis: a pharmacodynamic study of onset of action and efficacy. *Curr Med Res Opin* 2006; 22: 151-7.
41. Zieglmayer P, Zieglmayer R, Bareille P, et al. Fluticasone furoate versus placebo in symptoms of grass-pollen allergic rhinitis induced by exposure in the Vienna Challenge Chamber. *Curr Med Res Opin* 2008; 24: 1833-40.
42. Murdoch RD, Bareille P, Ignar D, et al. The improved efficacy of a fixed-dose combination of fluticasone furoate and levocabastine relative to the individual components in the treatment of allergic rhinitis. *Clin Exp Allergy* 2015; 45: 1346-55.
43. Sleurs K, Seys S, Bousquet J, et al. Mobile health tools for the management of chronic respiratory diseases. *Allergy* 2019; 74: 1292-306.
44. Bousquet J, Hellings PW, Agache I, et al. ARIA 2016: Care pathways implementing emerging technologies for predictive medicine in rhinitis and asthma across the life cycle. *Clin Transl Allergy* 2016; 6: 47.
45. Menditto E, Guerriero F, Orlando V, et al. Self-assessment of adherence to medication: a case study in campania region community-dwelling population. *J Aging Res* 2015; 2015: 682503.
46. Bonini M. Electronic health (e-Health): emerging role in asthma. *Curr Opin Pulm Med* 2017; 23: 21-6.
47. Pizzulli A, Perna S, Florack J, et al. The impact of telemonitoring on adherence to nasal corticosteroid treatment in children with seasonal allergic rhinoconjunctivitis. *Clin Exp Allergy* 2014; 44: 1246-54.
48. Price D, Scadding G, Ryan D, et al. The hidden burden of adult allergic rhinitis: UK healthcare resource utilisation survey. *Clin Transl Allergy* 2015; 5: 39.
49. Bousquet J, Murray R, Price D, et al. The allergic allergist behaves like a patient. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2018; 121: 741-2.
50. Patel P, Patel D, Kunjibettu S, et al. Onset of action of ciclesonide once daily in the treatment of seasonal allergic rhinitis. *Ear Nose Throat J* 2008; 87: 340-53.
51. Wallace DV, Dykewicz MS, Bernstein DI, et al. The diagnosis and management of rhinitis: an updated practice parameter. *J Allergy Clin Immunol* 2008; 122 (2 Suppl): S1-84.
52. Roberts G, Xatzipsalti M, Borrego LM, et al. Paediatric rhinitis: position paper of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology. *Allergy* 2013; 68: 1102-16.
53. Scadding GK, Kariyawasam HH, Scadding G, et al. BSACI guideline for the diagnosis and management of allergic and non-allergic rhinitis (Revised Edition 2017; First edition 2007). *Clin Exp Allergy* 2017; 47: 856-89.
54. Carr W, Bernstein J, Lieberman P, et al. A novel intranasal therapy of azelastine with fluticasone for the treatment of allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 2012; 129: 1282-9e10.
55. Meltzer EO. Pharmacotherapeutic strategies for allergic rhinitis: matching treatment to symptoms, disease progression, and associated conditions. *Allergy Asthma Proc* 2013; 34: 301-11.

56. Seidman MD, Gurgel RK, Lin SY, et al. Clinical practice guideline: allergic rhinitis executive summary. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2015; 152: 197-206.
57. Seidman MD, Gurgel RK, Lin SY, et al. Clinical practice guideline: allergic rhinitis. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2015; 152 (1 Suppl): S1-43.
58. Bachert C, Bousquet J, Hellings P. Rapid onset of action and reduced nasal hyperreactivity: new targets in allergic rhinitis management. *Clin Transl Allergy* 2018; 8: 25.
59. Church MK, Maurer M, Simons FE, et al. Risk of first-generation H(1)-antihistamines: a GA(2)LEN position paper. *Allergy* 2010; 65: 459-66.
60. Halken S, Larenas-Linnemann D, Roberts G, et al. EAACI guidelines on allergen immunotherapy: prevention of allergy. *Pediatr Allergy Immunol* 2017; 28: 728-45.
61. Bonertz A, Roberts G, Slater JE, et al. Allergen manufacturing and quality aspects for allergen immunotherapy in Europe and the United States: an analysis from the EAACI AIT Guidelines Project. *Allergy* 2018; 73: 816-26.
62. Roberts G, Pfaar O, Akdis CA, et al. EAACI Guidelines on allergen immunotherapy: allergic rhinoconjunctivitis. *Allergy* 2018; 73: 765-98.
63. Ryan D, Gerth van Wijk R, Angier E, et al. Challenges in the implementation of the EAACI AIT guidelines: a situational analysis of current provision of allergen immunotherapy. *Allergy* 2018; 73: 827-36.
64. Pfaar O, Bachert C, Bufe A, et al. Guideline on allergen-specific immunotherapy in IgE-mediated allergic diseases: S2k Guideline of the German Society for Allergology and Clinical Immunology (DGAKI), the Society for Pediatric Allergy and Environmental Medicine (GPA), the Medical Association of German Allergologists (AeDA), the Austrian Society for Allergy and Immunology (OGAI), the Swiss Society for Allergy and Immunology (SGAI), the German Society of Dermatology (DDG), the German Society of Oto-Rhino-Laryngology, Head and Neck Surgery (DGHNO-KHC), the German Society of Pediatrics and Adolescent Medicine (DGKJ), the Society for Pediatric Pneumology (GPP), the German Respiratory Society (DGP), the German Association of ENT Surgeons (BV-HNO), the Professional Federation of Paediatricians and Youth Doctors (BVKJ), the Federal Association of Pulmonologists (BDP) and the German Dermatologists Association (BVDD). *Allergo J Int* 2014; 23: 282-319.
65. Muraro A, Roberts G, Halken S, et al. EAACI guidelines on allergen immunotherapy: executive statement. *Allergy* 2018; 73: 739-43.
66. Zielen S, Devillier P, Heinrich J, et al. Sublingual immunotherapy provides long-term relief in allergic rhinitis and reduces the risk of asthma: a retrospective, real-world database analysis. *Allergy* 2018; 73: 165-77.
67. Devlin N, Parkin D. Does NICE have a cost-effectiveness threshold and what other factors influence its decisions? A binary choice analysis. *Health Econ* 2004; 13: 437-52.
68. Meadows A, Kaambwa B, Novielli N, et al. A systematic review and economic evaluation of subcutaneous and sublingual allergen immunotherapy in adults and children with seasonal allergic rhinitis. *Health Technol Assess* 2013; 17: vi, xi-xiv, 1-322.
69. Bousquet J, Khaltaev N, Cruz AA, et al. 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 Suppl 86: 8-160.
70. Larenas-Linnemann DES, Antolin-Amerigo D, Parisi C, et al. National clinical practice guidelines for allergen immunotherapy: an international assessment applying AGREE-II. *Allergy* 2018; 73: 664-72.
71. Bonertz A, Roberts GC, Hoefnagel M, et al. Challenges in the implementation of EAACI guidelines on allergen immunotherapy: a global perspective on the regulation of allergen products. *Allergy* 2018; 73: 64-76.
72. Committee for medicinal products for human use (CPMP). Guideline on allergen products: production and quality issues. EMEA/CHMP/BWP/304831/2007. London, 20 November 2008. 2008.
73. Kowalski ML, Ansotegui I, Aberer W, et al. Risk and safety requirements for diagnostic and therapeutic procedures in allergology: World Allergy Organization Statement. *World Allergy Organ J* 2016; 9: 33.
74. Bachert C, Larche M, Bonini S, et al. Allergen immunotherapy on the way to product-based evaluation-a WAO statement. *World Allergy Organ J* 2015; 8: 29.
75. Wheatley L, Wood R, Nadeau K, et al. Mind the gaps: clinical trial concepts to address unanswered questions in aeroallergen immunotherapy. An NIAID/AHRQ workshop. *J Allergy Clin Immunol* 2019; 143: 1711-26.
76. Bousquet J, Lockey R, Malling HJ, et al. Allergen immunotherapy: therapeutic vaccines for allergic diseases. *World Health Organization. American Academy of Allergy, Asthma and Immunology. Ann Allergy Asthma Immunol* 1998; 81: 401-5.
77. Didier A, Malling HJ, Worm M, et al. Optimal dose, efficacy, and safety of once-daily sublingual immunotherapy with a 5-grass pollen tablet for seasonal allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 120: 1338-45.
78. Nelson H, Blaiss M, Nolte H, et al. Efficacy and safety of the SQ-standardized grass allergy immunotherapy tablet in mono- and polysensitized subjects. *Allergy* 2013; 68: 252-5.
79. Durham SR, Emminger W, Kapp A, et al. SQ-standardized sublingual grass immunotherapy: confirmation of disease modification 2 years after 3 years of treatment in a randomized trial. *J Allergy Clin Immunol* 2012; 129: 717-25e5.
80. Cox L, Larenas-Linnemann D, Lockey RF, Passalacqua G. Speaking the same language: The World Allergy Organization Subcutaneous Immunotherapy Systemic Reaction Grading System. *J Allergy Clin Immunol* 2010; 125: 569-74, 74e1-e7.
81. Passalacqua G, Baena-Cagnani CE, Bousquet J, et al. Grading local side effects of sublingual immunotherapy for respiratory allergy: speaking the same language. *J Allergy Clin Immunol* 2013; 132: 93-8.
82. Baiardini I, Puggioni F, Menoni S, et al. Patient knowledge, perceptions, expectations and satisfaction on allergen-specific immunotherapy: a survey. *Respir Med* 2013; 107: 361-7.
83. Nam YH, Lee SK. Physician's recommendation and explanation is important in the initiation and maintenance of allergen immunotherapy. *Patient Prefer Adherence* 2017; 11: 381-7.
84. Chivato T, Alvarez-Calderon P, Panizo C, et al. Clinical management, expectations, and satisfaction of patients with moderate to severe allergic rhinoconjunctivitis treated with SQ-standardized grass-allergen tablet under routine clinical practice conditions in Spain. *Clin Mol Allergy* 2017; 15: 1.
85. Skoner DP, Blaiss MS, Dykewicz MS, et al. The Allergies, Immunotherapy, and Rhinoconjunctivitis (AIRS) survey: patients' experience with allergen immunotherapy. *Allergy Asthma Proc* 2014; 35: 219-26.
86. Pitsios C, Dietis N. Ways to increase adherence to allergen immunotherapy. *Curr Med Res Opin* 2019; 35: 1027-31.
87. Bender BG, Lockey RF. Solving the problem of nonadherence to immunotherapy. *Immunol Allergy Clin North Am* 2016; 36: 205-13.

88. Bachert C, Gräfin-von-Strachwitz-Helmstatt K. Zur Diskussion gestellt: Der Arzt und die Spezifische Immuntherapie im Spannungsfeld von Leitlinie, Wirtschaftlichkeit und Medizinrecht. *Allergologie* 2016; 39: 381-8.
89. Kuehl BL, Abdounour S, O'Dell M, Kyle TK. Understanding the role of the healthcare professional in patient self-management of allergic rhinitis. *SAGE Open Med* 2015; 3: 2050312115595822.
90. Bosnic-Anticevich S, Kritikos V, Carter V, et al. Lack of asthma and rhinitis control in general practitioner-managed patients prescribed fixed-dose combination therapy in Australia. *J Asthma* 2018; 55: 684-94.
91. Bosnic-Anticevich S, Costa E, Menditto E, et al. ARIA pharmacy 2018 "Allergic rhinitis care pathways for community pharmacy". *Allergy* 2019; 74: 1219-36.
92. Jutel M, Papadopoulos NG, Gronlund H, et al. Recommendations for the allergy management in the primary care. *Allergy* 2014; 69: 708-18.
93. Finlay I, Egnér W. Allergy: will we ever meet the unmet need? *J R Soc Med* 2010; 103: 430-1.
94. Hellings PW, Fokkens WJ, Bachert C, et al. Positioning the principles of precision medicine in care pathways for allergic rhinitis and chronic rhinosinusitis – A EUFOREA-ARIA-EPOS-AIRWAYS ICP statement. *Allergy* 2017; 72: 1297-305.
95. Pinnock H, Thomas M, Tsiligianni I, et al. The International Primary Care Respiratory Group (IPCRG) Research Needs Statement 2010. *Prim Care Respir J* 2010; 19 Suppl 1: S1-20.
96. Shehata Y, Ross M, Sheikh A. Undergraduate allergy teaching in a UK medical school: comparison of the described and delivered curriculum. *Prim Care Respir J* 2007; 16: 16-21.
97. Alvarez-Cuesta E, Bousquet J, Canonica GW, et al. Standards for practical allergen-specific immunotherapy. *Allergy* 2006; 61 Suppl 82: 1-20.
98. Landi M, Meglio P, Praitano E, et al. The perception of allergen-specific immunotherapy among pediatricians in the primary care setting. *Clin Mol Allergy* 2015; 13: 15.
99. Canonica GW, Bachert C, Hellings P, et al. Allergen Immunotherapy (AIT): a prototype of Precision Medicine. *World Allergy Organ J* 2015; 8: 31.
100. Canonica GW, Ansotegui IJ, Pawankar R, et al. A WAO-ARIA-GA(2)LEN consensus document on molecular-based allergy diagnostics. *World Allergy Organ J* 2013; 6: 17.
101. Lee J, Kronborg C, O'Hehir RE, Hew M. Who's at risk of thunderstorm asthma? The ryegrass pollen trifecta and lessons learnt from the Melbourne thunderstorm epidemic. *Respir Med* 2017; 132: 146-8.
102. O'Hehir RE, Varese NP, Deckert K, et al. Epidemic thunderstorm asthma protection with five-grass pollen tablet sublingual immunotherapy: a clinical trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2018; 198: 126-8.
103. Pitsios C, Demoly P, Bilo MB, et al. Clinical contraindications to allergen immunotherapy: an EAACI position paper. *Allergy* 2015; 70: 897-909.
104. Global Strategy for Asthma Management and Prevention (2018 update). *wms-GINA-2018-report-V13-002pdf*. 2018.
105. Summary of product characteristics. Acarizax 12 SQ-HDM oral lyophilisate. European Medicines Agency. https://mriacts-mrpeu/Human/Downloads/DE_H_1947_001_FinalSPCpdf. 2016.
106. Amaral R, Fonseca JA, Jacinto T, et al. Having concomitant asthma phenotypes is common and independently relates to poor lung function in NHANES 2007-2012. *Clin Transl Allergy* 2018; 8: 13.
107. Raciborski F, Bousquet J, Namyslowski A, et al. Correction to: Dissociating polysensitization and multimorbidity in children and adults from a Polish general population cohort. *Clin Transl Allergy* 2019; 9: 2
108. Masuyama K, Okamoto Y, Okamiya K, et al. Efficacy and safety of SQ house dust mite sublingual immunotherapy-tablet in Japanese children. *Allergy* 2018; 73: 2352-63.
109. Penagos M, Eifan AO, Durham SR, Scadding GW. Duration of allergen immunotherapy for long-term efficacy in allergic rhinoconjunctivitis. *Curr Treat Options Allergy* 2018; 5: 275-90.
110. Valovirta E, Petersen TH, Piotrowska T, et al. Results from the 5-year SQ grass sublingual immunotherapy tablet asthma prevention (GAP) trial in children with grass pollen allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2018; 141: 529-38e13.
111. Moller C, Dreborg S, Ferdousi HA, 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.
112. Kristiansen M, Dhamsi S, Netuveli G, et al. Allergen immunotherapy for the prevention of allergy: a systematic review and meta-analysis. *Pediatr Allergy Immunol* 2017; 28: 18-29.
113. Bozek A, Kolodziejczyk K, Kozłowska R, Canonica GW. Evidence of the efficacy and safety of house dust mite subcutaneous immunotherapy in elderly allergic rhinitis patients: a randomized, double-blind placebo-controlled trial. *Clin Transl Allergy* 2017; 7: 43.
114. Bousquet J, Arnavielhe S, Bedbrook A, et al. The Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) score of allergic rhinitis using mobile technology correlates with quality of life: the MASK study. *Allergy* 2018; 73: 505-10.
115. Pfaar O, Demoly P, Gerth van Wijk R, et al. Recommendations for the standardization of clinical outcomes used in allergen immunotherapy trials for allergic rhinoconjunctivitis: an EAACI Position Paper. *Allergy* 2014; 69: 854-67.