

Alergénová imunoterapia v liečbe alergickej rinokonjunktivitídy u detí

MUDr. Zuzana Abaffyová¹, MUDr. Zuzana Rennerová, PhD.²

¹Imuline, s. r. o., Ambulancia klinickej imunológie a alergológie, Bratislava

²Klinika detskej pneumológie a ftizeológie LF SZU a NÚDCH; Bratislava, Pneumo-Alergo Centrum, člen skupiny Falck Healthcare, a. s., Bratislava

Alergénová imunoterapia (AIT) predstavuje jedinú dostupnú liečebnú metódu liečby IgE mediovaných alergických ochorení, ktorá zasahuje do patofyziológie a modifikuje priebeh ochorenia. Európska akadémia alergie a klinickej imunológie nedávno publikovala praktické odporúčania, ako uskutočňovať špecifickú imunoterapiu založenú na dôkazoch.

Kľúčové slová: alergénová imunoterapia, alergická rinitída, subkutánna špecifická imunoterapia, sublinguálna špecifická imunoterapia

Allergen immunotherapy in the treatment of allergic rhinoconjunctivitis in children

Allergen immunotherapy (AIT) represents the only currently available treatment for IgE-mediated allergic diseases that targets the underlying pathophysiology and has a disease-modifying effect. The recently published European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI) clinical practice guidelines provide evidence-based recommendations for AIT.

Key words: allergenic immunotherapy, allergic rhinitis, subcutaneous specific immunotherapy, sublingual specific immunotherapy

Pediatr. prax, 2019;20(1):7-10

Úvod

História alergénovej imunoterapie (AIT) sa začala písať pred viac ako sto rokmi, keď v roku 1911 v časopise Lancet publikoval doktor Noon prvú detailnú odbornú správu o možnej modifikácii alergického ochorenia. Pacientom s polinózou podával subkutánne injekcie s extraktmi trávového peľu (1). Táto práca bola inšpiráciou pre následný výskum, ako aj klinickú prax v oblasti alergénovej imunoterapie. Svetová zdravotnícka organizácia (WHO) v roku 1998 vydala prvé písomné stanovisko k alergénovej imunoterapii (Position Paper on Allergen Immunotherapy), v ktorom potvrdzuje bezpečnosť a účinnosť subkutánnej imunoterapie (2). Odvtedy sa publikovalo viac dokumentov týkajúcich sa aj iných aplikačných foriem alergénovej imunoterapie (sublinguálne kvapky, lyofilizované tablety). Vďaka rozsiahlemu klinickému výskumu, lepšiemu porozumeniu imunitných mechanizmov a používaniu štandardizovaných alergénových extraktov uznali túto liečbu odborné kruhy, ako aj regulačné úrady ako modernú, účinnú a bezpečnú liečbu hlavne stredne ťažkých a ťažkých respiračných alergií (3). V roku 2017 vydala Európska akadémia alergie a klinickej imunológie (EAACI) smernice alergénovej imunoterapie,

ktoré predstavujú systémový prehľad, metaanalýzu a sú akousi „bibliou“ špecifickej imunoterapie. Táto publikácia sa zaoberá nielen využitím tejto liečby pri respiračných alergiách, ako je alergická rinokonjunktivitída a astma, ale aj prevenciou alergických ochorení, a taktiež jej využitím v liečbe alergie na jed hmyzu, ako aj potravinovej alergie, ktoré však nie sú predmetom tohto článku (4). V decembri 2017 vydala Európska alergologická spoločnosť súhrnný dokument najnovších poznatkov a odporúčaní alergénovej imunoterapie v prevencii alergických ochorení (5). V apríli 2018 vyšli v časopise Allergy smernice ohľadom tejto formy liečby v terapii alergickej rinokonjunktivitídy (6). V roku 2018 sa špecifická alergénová imunoterapia uvádza prvýkrát ako súčasť štandardných terapeutických postupov v liečbe astmy (4).

V súčasnosti prípravky AIT vyžadujú dôkaz účinnosti pretrvávajúcej minimálne 2 roky po skončení špecifickej imunoterapie. Z tohto dôvodu sú dôkazy obmedzené len na najčastejšie senzibilizujúce alergény, ako sú peľ tráv, roztoče. Informácie získané pri konkrétnom alergéne nie je možné zovšeobecniť na iné alergény. Taktiež jednotlivé prípravky sa od seba odlišujú množstvom a zlo-

žením alergénov, formou podávania, a preto sa konkrétne odporúčania pre jednotlivé formy uvádzajú samostatne.

Alergické ochorenia ako atopický ekzém, alergická rinitída (AR), rinokonjunktivitída, potravinová alergia, alergia na jed blanokridleho hmyzu patria medzi najčastejšie chronické ochorenia. Mnohí pacienti s AR a alergickou astmou dobre odpovedajú na farmakoterapiu, niektorí však vyžadujú liečbu viacerými liekmi. V liečbe AR a alergickej astmy máme veľa dôkazov o klinickom efekte AIT, ktorá vedie k redukcii klinických príznakov, ako aj k zníženiu potreby symptomatickej liečby (7).

Alergénová imunoterapia sa považuje za jedinú kauzálnu liečebnú metódu, ktorá zabraňuje rozvoju príznakov alergického ochorenia tým, že mení jeho prirodzený priebeh. Dlhoročnými skúsenosťami a množstvom štúdií sa dokázalo, že imunoterapia v subkutánnej forme, ktorá sa používala v praxi skôr ako sublinguálna a neskôr aj sublinguálna forma špecifickej alergénovej imunoterapie, zmierňuje klinické príznaky ochorenia a potrebu symptomatickej liečby. Alergénová imunoterapia zasahuje do rovnováhy Th1 a Th2 lymfocytov, čím mení mediátorové spektrum, ovplyvňuje produkciu špecifického IgE

a špecifického IgG4. Dochádza k zmene v prospech blokujúcich a antiidiotypových protilátok. Znižuje sa počet efektorových buniek (mastocytov, eozinofilov...) v tkanive, znižuje sa množstvo prozápalových mediátorov ako histamín, prostaglandíny a leukotriény po provokácii alergénom. Výsledkom tejto liečby je zníženie intenzity alergického zápalu, ako aj zmiernenie tkanivového poškodenia.

Indikácie špecifickej imunoterapie podľa odporúčaní EAACI z roku 2018 (6)

AIT je odporúčaná u pacientov s IgE mediovanou alergickou rinitídou (s alebo bez konjunktivitídy,) ktorí sú senzibilizovaní jedným alebo viacerými relevantnými alergénmi, a to u pacientov so stredne ťažkými klinickými príznakmi napriek pravidelnej symptomatickej liečbe a vyhýbaniu sa kontaktu s alergénmi. AIT je možné tiež zvážiť u pacientov s alergiou na trávy, ktorí majú mierne prejavy alergickej rinitídy, u ktorých využívame dlhodobý efekt AIT na prejavy alergickej rinitídy a tiež preventívny efekt pri vývoji astmy. Krátkodobý účinok AIT bol potvrdený tak pri subkutánnej špecifickej imunoterapii (SCIT), ako aj sublinguálnej špecifickej imunoterapii (SLIT), či už v tabletkovej, alebo kvapkovej forme. Dlhodobý vplyv na prejavy alergickej rinitídy sa dostatočným počtom štúdií potvrdil pri kontinuálnom podávaní SCIT pri alergii na peľ trávy.

Liečba sa indikuje u detí od veku 5 rokov. U detí vo veku 2 – 5 rokov sa pri rozhodovaní o liečbe AIT pri AR musia zvážiť riziká a benefity individuálne. Však podľa súhrnu charakteristických vlastností lieku (SPC) je to možné až od 5 rokov.

AIT môže byť odporúčená aj u starších inak zdravých pacientov s AR, ak ich symptómy nie sú dostatočne kontrolované symptomatickou liečbou. So špecifickou imunoterapiou sa neodporúča začínať v období tehotenstva. V prípade už pokračujúcej AIT, ak je dobre tolerovaná, sa môže pokračovať aj počas tehotenstva a dojčenia.

Výber špecifickej imunoterapie

Rozhodovaniu lekára o indikácii špecifickej imunoterapie predchádza

Tabuľka 1. Výhody a nevýhody sublinguálnej a subkutánnej špecifickej imunoterapie (6)

PRE		PROTI
Pred-/kosezónna a kontinuálna SCIT sú efektívne z krátkodobého hľadiska liečby sezónnej a pereniálnej AR Pred-/kosezónna SCIT je kratšia, ale kontinuálna SCIT môže byť efektívnejšia 3-ročná kontinuálna SCIT je efektívna v zmysle dlhodobej liečby AR spustenej alergiami tráv	SCIT	Potreba opakovaného podávania injekcií v ordinácii lekára Nutnosť observácie aspoň 30 min po jej podaní Závažná, resp. systémová reakcia (1 z 2 000 podaných injekcií, menej v prípade podania alergoidov) Pomerne častý výskyt lokálnej nežiaducej reakcie
Pred-, pred-/kosezónna a kontinuálna SLIT vo forme orodispergovateľných tabliet alebo kvapiek je efektívna z krátkodobého hľadiska liečby sezónnej AR Kontinuálna SLIT vo forme tabliet je efektívna z krátkodobého hľadiska liečby celoročnej AR 3-ročná kontinuálna SLIT (tablety alebo kvapky) je efektívna z dlhodobého hľadiska v prípade alergie na trávy, v prípade alergie na prach bytových roztočov (tablety) Nie je potreba podávania injekcií Po podaní prvej dávky observácia v ambulancii, následné dávky sa môžu podávať v domácom prostredí	SLIT	Nutnosť observácie v ambulancii po podaní prvej dávky Zriedkavý výskyt stredne ťažkých až ťažkých systémových reakcií (< 1 : 500 počas 3-ročného podávania) Častejší výskyt miernych lokálnych nežiaducich reakcií Potreba denného podávania dávky v domácom prostredí

podrobné vyšetrenie pacienta. Veľmi dôležitá je podrobná anamnéza, v ktorej sa zameriavame hlavne na obdobie maxima klinických ťažkostí. Nie vždy je jednoduché aj pre skúseného alergológa vybrať správny hlavný kauzálny alergén spôsobujúci klinické ťažkosti u pacienta, najmä v prípade polysenzitizovaných pacientov. Opierame sa o výsledok kožných testov a v súčasnosti by štandardom pred začatím špecifickej imunoterapie mali byť aj výsledky odberu špecifických IgE, ako aj rekombinantných alergénov. Pomocou moderných molekulových diagnostických metód je možné z viacerých pozitívnych alergií vyšpecifikovať 2 – 3 rozhodujúce a určiť alergén vhodný pre alergénovú imunoterapiu.

Ďalším nemenej dôležitým faktom je rozhovor s pacientom, respektíve rodičmi detí a vysvetlenie efektu liečby, jej výhod, nevýhod, ale aj oboznámenie s možnými nežiaducimi účinkami. Dôležitý je tiež výber vhodnej pacientmi, respektíve rodičmi preferovanej aplikáčnej formy. Pri niektorých typoch špecifickej imunoterapie máme viac možností, akým spôsobom ju môžeme aplikovať, či subkutánne, alebo sublinguálne (vo forme sublinguálnych kvapiek

alebo orodispergovateľných tablietiek). Tieto možnosti sú vždy iné a menia sa v závislosti od dostupnosti tejto liečby na našom trhu. Niektorým pacientom vyhovuje viac subkutánna aplikácia špecifickej imunoterapie, iní, hlavne detskí pacienti preferujú sublinguálnu formu podávania liečby. Nemenej dôležitým faktom pri jej výbere je aj cena doplatku za liečbu. Niektoré druhy AIT sa podávajú celoročne, iné predsezónne, v závislosti od obsahu alergénov v prípravku. Napríklad prípravok na liečbu alergie na trávy, ktorý obsahuje 5 druhov tráv, je určený na pred- a kosezónne podávanie. Ďalší prípravok na našom trhu obsahujúci 1 druh trávy je nutné podávať celoročne. Častým problémom liečby je adherencia k liečbe, hlavne z dôvodu, že liečba prebieha aj mimo sezóny, v čase keď pacient nemá žiadne klinické prejavy. Kvapky pre sublinguálnu aplikáciu sa uskladňujú v chlade, čo býva často problémom, hlavne u pacientov, ktorí cestujú. Nevýhodou subkutánneho podávania je potreba opakovanej návštevy lekára a následnej observácie po podaní špecifickej imunoterapie, čo vyžaduje nemalý časový priestor, vynechanie vyučovania, respektíve vymieškanie z práce.

Tabuľka 2. Absolútne a relatívne kontraindikácie liečby AIT**Absolútne kontraindikácie liečby AIT**

1. nekontrolovaná alebo ťažká bronchiálna astma
2. aktívne systémové autoimunitné ochorenie
3. aktívna malignita
4. začatie liečby počas gravidity

Relatívne kontraindikácie AIT

AIT sa môže začať, len ak benefity prevažujú nad potenciálnym rizikom u individuálneho pacienta

1. parciálne kontrolovaná astma
2. liečba lokálnymi a systémovými betablokátormi
3. závažné kardiovaskulárne ochorenia
4. systémové autoimunitné ochorenie v remisii, resp. orgánovo-sPECIFICKE autoimunitné ochorenie (vždy nutné zvážiť individuálne)
5. závažné psychiatrické ochorenia
6. nízka adhérenca k liečbe
7. primárne a sekundárne imunodeficiencie
8. anamnéza závažnej systémovej reakcie pri AIT

O adhérencii k sublinguálnej liečbe napriek tomu, že poskytuje benefit vyššej bezpečnosti, okrem samotnej schémy podávania často rozhoduje aj výskyt lokálnych nežiaducich účinkov v ústnej dutine, najmä počas prvých týždňov liečby. U niektorých pacientov môžu tieto nežiaduce účinky viesť k ukončeniu liečby ešte v iniciálnej fáze jej podávania. Subkutánne prípravky aj napriek vyššiemu riziku celkovej reakcie preferujú mnohí pacienti. Väčšinou pacienti skôr dodržia liečebný režim pri subkutánnej schéme liečby a aj lekár dokáže lepšie odkontrolovať počet podaných dávok. Dôležité je začatie alergénovej imunoterapie včas pri dodržaní všetkých zásad, vtedy existuje väčšia šanca na jej dostatočný efekt. Pre a proti SCIT, respektíve SLIT uvádza tabuľka 1 (6).

Kontraindikácie špecifickej imunoterapie

Aj napriek očakávanému účinku špecifickej imunoterapie u konkrétného pacienta musí lekár ordinujúci špecifickú imunoterapiu pred jej indikáciou vyhodnotiť relatívne, ako aj absolútne kontraindikácie tejto liečby (tabuľka 2).

Rizikové faktory systémovej reakcie počas AIT

Lekári indikujúci špecifickú imunoterapiu musia pri jej podávaní zhodnotiť všetky rizikové faktory, ktoré by mohli byť príčinou zhoršenia, prípadne vyvolania nežiaducich reakcií pri jej podávaní. K takýmto faktorom patria zhoršenie

alergických symptómov a potenciálna expozícia alergénom, vysoký stupeň senzibilizácie na podávaný alergén. Ďalšími rizikovými faktormi sú súčasne prebiehajúca infekcia, mastocytóza, v minulosti sa vyskytujúca systémovej reakcia na SCIT, SLIT, nekontrolovaná ťažká astma, súčasná liečba betablokátormi, vysoká miera fyzického zaťaženia. Aby sa predišlo novej nežiaducej reakcii, je dôležité dodržiavanie odporúčaných odstupov medzi jednotlivými dávkami a v prípade vynechania dávky z rôznych dôvodov jej redukcia podľa jednotlivých odporúčaní výrobcov. Treba myslieť tiež na iné kofaktory, ako napríklad inú medikáciu používanú pacientom (protizápalová, analgetická liečba). Taktiež v prípade vyčerpania organizmu (napríklad po nočnej službe) treba podanie SCIT radšej odložiť.

Pred podaním špecifickej imunoterapie sa odporúča premedikácia antihistaminikami, nakoľko zredukuje frekvenciu a závažnosť lokálnych a systémových reakcií, aj keď neeliminuje riziko anafylaxie.

V každom prípade po podaní SCIT pacient ostáva v sledovaní ambulancie aspoň 30 minút. Aj prvé podanie SLIT by malo prebiehať pod dohľadom lekára, s následnou observáciou pacienta 30 minút. Podávanie by malo byť v rukách odborníka, ktorý má skúsenosť s touto liečbou, a tím ambulancie by mal byť trénovaný na zvládnutie prípadnej závažnej systémovej reakcie. Rovnako ambulancia musí disponovať príslušným vybavením a medikamentmi na zvládnutie takejto situácie. Následne by mal byť každý pacient, ktorý užíva SLIT, informovaný, ako rozpoznať a riešiť nežiaduce účinky liečby v domácom prostredí.

Špecifiká alergénovej imunoterapie u detských pacientov

Ako sme už spomenuli, podobne ako u dospelých, AIT je určená na liečbu alergickej rinitídy, rinokonjunktivitídy s diagnózou IgE senzibilizácie. Jej použitie u detí mladších ako 5 rokov limituje počet štúdií, aj keď nachádzame práce, ktoré dokázali jej efekt a bezpečnosť aj u detí mladších ako 5 rokov (8). V našich podmienkach podľa SPC je podá-

vanie možné od 5 rokov. Problémom SCIT u detí je stres pri opakovanom injekčnom podávaní. Štúdie ohľadom SCIT sú staršieho dát a zahŕňajú relatívne malý počet detských pacientov. Kontinuálna pred- a pred-/kosezónna SCIT sa odporúča deťom so sezónnou AR. Kontinuálna SCIT pri celoročnej AR sa tiež môže indikovať, avšak u pediatrických pacientov je na jej podávanie menej dát. V súvislosti s podávaním SLIT existuje viac pediatrických štúdií. Pred-, kosezónna a kontinuálna SLIT tabletková/kvapková sa na liečbu AR odporúča. Existuje štúdia podporujúca dlhotrvajúci efekt trávovej tabletky v redukcii astmatických symptómov (9). SCIT zlepšuje prejavy bronchiálnej astmy u detí a znižuje medikáciu u pacientov (10). Nie sú však k dispozícii dostatočné dáta odporúčajúce SLIT v kvapkovej forme na celoročnú alergickú rinitídu. Tabletková SLIT na liečbu alergickej rinitídy je efektívna v zmysle krátkodobého účinku v štúdiách u adolescentov (11).

Imunoterapia a prevencia alergických ochorení

Deti s AR majú trojnásobne vyššie riziko vzniku bronchiálnej astmy (12). Deti s AD a AR majú vyššie riziko incidence, ale aj perzistencie atopickej astmy v dospelosti (8).

Základným odkazom dokumentu Európskej alergologickej spoločnosti ohľadom využitia špecifickej imunoterapie v prevencii alergických ochorení z roku 2017 je odporúčanie, v ktorom sa uvádza, že 3-ročný liečebný režim subkutánnej alebo sublinguálnej AIT sa môže využiť u detí a adolescentov so stredne ťažkou až ťažkou alergickou rinitídou spôsobenou trávovými, brezovými alergénmi v prevencii bronchiálnej astmy. Účinok na prevenciu bronchiálnej astmy okrem samotného efektu pri liečbe symptómov alergickej rinitídy pretrváva 2 roky po špecifickej imunoterapii. Dôkazy preventívneho účinku AIT, aj keď sú potrebné ďalšie vysoko kvalitné klinické štúdie, existujú u pacientov s alergickou rinitídou vyvolanou alergénmi roztočov a inými alergénmi, pri prevencii iných alergických komorbidít, respektíve pri chorobe modifikujúcom efekte (5).

Tabuľka 3. Efekt špecifickej imunoterapie v prevencii alergických ochorení (5)

- 3-ročná liečba AIT (SCIT alebo SLIT) je vhodná u detí so stredne ťažkou/ťažkou AR na trávové/brezové alergény, ktorá nie je dostatočne kontrolovaná optimálnou farmakoterapiou
- AIT zohráva úlohu v oddialení/prevencii progresie sezónnej alergickej rinitídy/rinokonjunktivitídy do astmy, preto by sa deti s týmito prejavmi mali odosielať na odborné vyšetrenie a po individuálnom zhodnotení všetkých diagnostických možností, zvážení všetkých benefitov, rizík, ceny AIT by sa im táto liečba v indikovaných prípadoch mala ponúknuť
- AIT sa indikuje v liečbe celoročnej roztočovej rinitídy, avšak v zmysle prevencie a oddialenia progresie do astmy sú nutné ďalšie vysoko kvalitné štúdie
- U detí/dospelých s AR a/alebo astmou, t. č. sa AIT (SCIT/SLIT) neodporúča ako prevencia vývoja nových senzibilizácií
- AIT sa neodporúča ako preventívny spôsob liečby v prípade, ak by alergickí rodičia mali záujem o prevenciu vývoja alergie u ich detí, takisto sa neodporúča u zdravých nealergických detí a detí s atopickou dermatitídou a/alebo potravinovou alergiou

U detí s atopickou dermatitídou nemáme v súčasnosti odporúčania na podporu, ale ani zákaz podávania AIT v prevencii vývoja, prípadne neskorších manifestácií alergických ochorení (14). Čo sa týka detí s atopickou dermatitídou a potravinovou alergiou, existuje len málo štúdií, ktoré by sledovali efekt AIT na vývoj ich ďalších alergických ochorení. Preto v súčasnosti ani neexistujú odporúčania na použitie AIT pri potravinovej alergii a atopickej dermatitíde (5).

Tabuľka číslo 3 sumarizuje prehľad najdôležitejších efektov špecifickej imunoterapie v prevencii alergických ochorení (5).

Záver

Alergénová imunoterapia prechádza neustálym vývojom. Ostáva jedinečnou metódou liečby alergického ochorenia a na rozdiel od klasickej farmakoterapie dokáže zmeniť prirodzený vývoj alergického ochorenia, priaznivo ovplyvňuje klinické symptómy ochorenia (alergickej rinitídy, rinokonjunktivitídy, bronchiálnej astmy) a jej efekt pretrváva aj po ukončení liečby. V prípade sezónnej alergickej rinitídy, rinokonjunktivitídy spôsobenej peľmi tráv, brezy znižuje riziko vývoja bronchiálnej astmy.

V budúcnosti je potrebné realizovať ďalšie štúdie aj s inými alergénmi ako peľ tráv, brezy, roztoče. Ďalej štúdie, ktoré by porovnávali rôzne protokoly schém podávania pred sezónou, k sezónne a celoročne a štúdie porovnávajúce jednodruhové a viacdruhové zloženie AIT.

Literatúra

1. Noon L, Cantab BC. Prophylactic inoculation against hay fever. *Lancet*. 1911;4:1572.
2. Bousquet J, Lockey RF, Malling H-J. WHO Position Paper – Allergen immunotherapy: therapeutic vaccines for allergic diseases. *Allergy*. 1998;53(Suppl. 44):1-42.
3. Durham SR, Leung DYM. One hundred years of allergen immunotherapy: Time to ring the changes. *J. Allergy Clin Immunol*. 2001;127(1):3-7.

4. Pedersen S, Bateman E, Boulet LP, Crus A, et al. Global initiative for asthma. Pocket guide for implementing asthma management strategies into health care systems 2018. 14. Available from: <<https://ginasthma.org/2018-gina-report-global-strategy-for-asthma-management-and-prevention/>>.
5. Halken S, et al. EAACI guidelines on allergen immunotherapy: Prevention of allergy. *PAI*. 2017;28(8):728-745.
6. Roberts G, et al. EAACI Guidelines on Allergen Immunotherapy: Allergic rhinoconjunctivitis. *Allergy*. 2018;73(4):765-798.
7. Dhami S, Kakourou A, Asamoah F, et al. Allergen immunotherapy for allergic asthma: a systematic review and meta-analysis. *Allergy*. 2017. <https://doi.org/10.1111/all.13201>.
8. Shao J, Cui YX, Zheng YX, Zheng YF, et al. Efficacy and safety of sublingual immunotherapy in children aged 3–13 years with allergic rhinitis. *Am J Rhinol Allergy*. 2014;28(2):131-139.
9. Valovirta E, Petersen TH, Piotrowska T, et al. GAP Investigators. 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(2):529-538.
10. Rice JL, Diette GB, Suarez-Cuervo C, Brigham EP, Lin SY, Ramanathan M Jr. Robinson KA, Azar A. Allergen-Specific Immunotherapy in the Treatment of Pediatric Asthma: A Systematic Review. *Pediatrics*. 2018;141(5). *Pediatrics*. 2018 May;141(5). pii: e20173833. doi: 10.1542/peds.2017-3833. Epub 2018 Mar.
11. Nolte H, Bernstein DI, Nelson HS, et al. Efficacy of house dust mite sublingual immunotherapy tablet in North American adolescents and adults in a randomized, placebo-controlled trial. *J Allergy Clin Immunol*. 2016;138(6):1631-1638.
12. Rochat MK, Illi S, Ege MJ, et al. Allergic rhinitis as a predictor for wheezing onset in school-aged children. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;126(6):1170-1175.
13. Martin PE, Matheson MC, Gurrin L, et al. Childhood eczema and rhinitis predict atopic but not nonatopic adult asthma: a prospective cohort study over 4 decades. *J Allergy Clin Immunol*. 2011;127(6):1473-1479.
14. Holt PG, Sly PD, Sampson HA, et al. Prophylactic use of sublingual allergen immunotherapy in high-risk children: a pilot study. *J Allergy Clin Immunol*. 2013;132(14):991-993.

MUDr. Zuzana Abaffyová

Imuline, s. r. o., Ambulancia klinickej imunológie a alergológie
Kudláková 7, 841 04 Bratislava
abaffyovaz@centrum.sk