

PARTICULARITĂȚILE CLINICO-EVOLUTIVE ALE RINITEI ALERGICE

Olesea Nalbuș

(Conducător științific Mihail Maniuc, doctor habilitat, profesor universitar)
Catedra Otorinolaringologie, USMF „Nicolae Testemițanu”

Summary

Allergic Rhinitis Clinico-Evolutive Particularities

Allergic rhinitis is a global problem which affects the life quality of the population. Recently, the number of cases has been increasing due to a variety of triggers, including iatrogenic factors. This fact determines the complex treatment of allergic rhinitis.

The understanding of the mechanism of rhinitis development can provide the basis for future therapy specifically the target treatment of this disease.

Rezumat

Rinita alergică este o problemă globală, care afectează calitatea vieții populației. În ultimii ani numărul de cazuri cu rinită alergică crește, datorită diversilor factori ce o declanșează, inclusiv factorii iatrogeni. Acest fapt determină tratamentul complex al rinitei alergice.

Înțelegerea mecanismului de dezvoltare al rinitelor, poate oferi baza terapiei de viitor și anume a tratamentului țintit al acestei maladii.

Actualitatea temei

Rinita alergică (RA) este o entitate patologică care se dezvoltă încă din copilărie și este cauzată de o reacție prin intermediul IgE către o diversitate de alergeni, la nivelul mucoasei nazale. Cei mai frecvent întâlniți alergeni sunt: animalele de companie, acarienii, gândacii de bucătărie, polenul și mucegaiurile [12]. Deși RA este o boala comună, impactul asupra vieții de zi cu zi nu poate fi subestimată. Unii pacienți compară RA cu astmul sever, din cauza simptomaticei deranjante. Angajații cu alergii netratate sunt raportați cu 10% mai puțin productivi decât colegii fără alergii [3, 6]. Acest lucru sugerează că medicamentele eficiente pot reduce costul total de scădere a productivității muncii. Cu toate acestea în primăvara anului 2013, Food and Drug Administration (FDA) aprobă carbinoxamina maleat, o suspensie orală pentru RA în pediatrie. Este prima formă medicamentoasă în stare lichidă, indicată pentru tratamentul rinitei alergice sezoniere și perene la copii, începând cu vârsta de 2 ani. Alte indicații a acestui medicament sunt: tratamentul simptomatic al rinitelor vasomotorii, al conjunctivitei alergice, urticariei, angioedemului, dermatozei și reacțiilor anafilactice [3, 6].

Obiectivele lucrării

Studierea particularităților clinice ale rinitei alergice.

Material și metode de cercetare

În baza literaturii disponibile și a materialelor din internet, publicate referitor la afecțiunea studiată.

Rezultate și discuții

Inflamația mucoasei nazale cauzată de alergeni, asociată cu unul sau mai multe dintre simptomele următoare: obstrucție nazală, rinoree, strănut, prurit nazal sau hiposmie, constituie RA.

Rinitele acute și cronice sunt entități patologice cu o frecvență înaltă la copii. RA se prezintă de obicei în copilăria timpurie, cauzată de sensibilizarea la alergeni din aerul liber, poate să se dezvolte la copiii cu vârsta mai mare de 2 ani, cu toate acestea, sensibilizarea la copiii cu vârsta de 4-6 ani este mult mai comună. Sensibilizarea semnificativă clinic la alergeni de interior poate apărea la copiii mai mici de 2 ani. Acest lucru este de obicei asociat cu expuneri

semnificative la alergenii din interior (ex. animalele cu blană, gândacii de bucătărie, acarienii). Simptome asemănătoare RA (rinoree, nas înfundat, strănut), pot fi prezente încă de la vârsta de 18 luni. Într-un raport al poluării și riscului pentru astm: un studiu efectuat pe sugari cu vârsta cuprinsă între 3 luni-2 ani (Paris, 2009), 9,1% din 1859 copii din cohorta de studiu au raportat simptome alergice, inclusiv rinita la vârsta de 18 luni [3, 9].

Incidența continuă să crească până la vârsta de 40 de ani, atunci când simptomele încep să diminueze în intensitate, cu toate acestea, persoanele fizice pot dezvolta simptome la orice vârstă.

RA nu are nici o predilecție de sex și rasă, dar totuși sa constatat că rasele negroide au nevoie de asistență medicală, mai frecvent decât alte rase [3].

Epidemiologie.

RA afectează aproximativ 20-40 milioane de oameni în SUA, iar incidența este în creștere, aproximativ 20% din cazuri sunt RA sezoniere, 40% din cazuri sunt rinite perianuale, și 40% din cazuri sunt mixte [1].

Frecvența: prevalența în SUA este de 10-20% [1,6]. Un studiu a demonstrat rate mai mari, de 38,2% atunci când pacienții au fost întrebați dacă au suportat mai mult de 7 zile simptome alergice. Când RA a fost definită ca simptom, care durează mai mult de 31 de zile, prevalența a scăzut la 17%. În zonele temperate din Europa și Asia, frecvența este similară cu cea din Statele Unite [1]. O frecvență atât de importantă la nivel global nu are nici o relevanță în ceea ce privește metodele sigure de prevenire sau combatere.

Mortalitatea conform literaturii de specialitate nu este asociată cu RA, însă morbiditatea este semnificativă. Anual, o valoare estimată de 824.000 zile de școală sunt pierdute, și o valoare estimată de 4.230.000 zile de reducere a funcțiilor calității vieții sunt raportate [3, 9].

Comorbiditățile altor boli atopice (astm, dermatita atopică) sau inflamarea căilor respiratorii superioare (sinuzita, otita medie) este semnificativă în RA. Persoanele cu RA au o frecvență mai mare a acestor condiții decât persoanele fizice, fără RA.

Costul financiar al RA este dificil de estimat. Pacienții cu autotratament sunt estimați în mediu la 56 de dolari pe an. Costurile directe a medicamentelor în baza prescripției medicale sunt mai mari de 6 mlrd de dolari pe an la nivel mondial, iar productivitatea pierdută este estimată la 1,5 mlrd de dolari pe an [1,3].

Fiziopatologia RA, mai ales a celei sezoniere este complexă. O alergie este răspunsul sistemului imunitar al organismului la o substanță în mod normal inofensivă, cum ar fi polenul, produsele alimentare, sau acarianul de praf. Corpul uman, prin intermediul sistemului imunitar le identifică drept o amenințare și produce o reacție automată inadecvată, în timp ce majoritatea oamenilor la aceste substanțe nu prezintă nici o acuză [12]. Răspunsul alergic apare în două faze, considerate "precoce" și "tardivă". Răspunsul fazei precoce are o durată de câteva minute de la expunerea la alergen și tinde să producă strănut, prurit, și rinoree clară; faza de răspuns tardiv apare de la 4 până la 8 ore, după expunerea la alergen și se caracterizează prin congestie, fatigabilitate, stare generală alterată, iritabilitate, și eventual, deficit neurocognitiv. IgE este cauza principală a rinitelor alergice perene. Anticorpi IgE circulanți se leagă de receptorii de mare afinitate a mastocitelor și bazofilelor. Astfel are loc inițierea secreției de mediatori proinflamatori, inclusiv histamina, leucotriene, și citokine care produc infiltrat celular la nivelul mucoasei nazale. Acești mediatori pot induce modificări acute și cronice, rezultându-se cu simptome de alergie [10]. RA este un exemplu clasic de afecțiune declanșată de interacțiunea factorului genetic și expunerea organismului la mediul extern [3,6,11].

Reacția ce apare în interiorul foselor nazale, atunci când iritanții din aer (alergenii) declanșează eliberarea de histamină, cauzează inflamarea și producerea de fluide în mucoasa nazală. Există, de obicei, un istoric familial de RA.

Pe lângă cauzele inflamației nazale de origine virală, există și cauze ce dezvoltă răspunsul alergic la alergenii din mediul extern. În unele cazuri organismul poate răspunde la existența acestora prin aceeași simptomatologie, fără ca inflamația să fie obligatorie. RA apare datorită

IgE, în rezultatul interacțiunii mucoasei nazale cu factorii trigger, la un pacient care deja este sensibilizat [12].

După evoluție, rinitele pot fi acute și cronice. Rinitele acute se clasifică în funcție de cauză în coriză (rinita acută banală) și rinita acută infecțioasă. Agenții infecțioși în majoritatea cazurilor o constituie virușii, mai puțin bacteriile. Cel mai frecvent întâlnite în căile respiratorii superioare sunt: Streptococul pneumoniae, Moraxela catarrhalis și Hemophilus influenzae, care determină administrarea antibioticelor cu acid clavulanic, din considerente că produc penicilinaza.

Rinitele cronice pot fi infecțioase (atrofică, hipertrofică, catarală, alergică și specifică) și non-infecțioase (vasomotorie, hormonală, medicamentoasă, de stres și iatrogenă).

RA se clasifică în funcție de sensibilitate la alergenii care apar sezonier (ex. polenul), numite sezoniere sau intermitente, și la alergenii prezenți pe tot parcursul anului (ex. acarienii, părul de animale etc.) numite persistente, perene sau perianuale.

În funcție de durata simptomelor se disting formele: intermitentă-maximum 4 zile în săptămână și persistentă-minimum 4 zile în săptămână. Severitatea maladiei determină cele 2 forme de rinită: ușoară și moderat-severă.

Simptomele dominante sunt: obstrucție nazală, nas înfundat, rinoree, strănut excesiv, frecvent repetitiv, mâncărime nazală și/sau a palatului moale, sforăit în timpul somnului, tuse sau cefalee, totodată pot fi și simptomele cele mai deranjante [3,6]. Pacienții cu alergii la polen acuză, de obicei, strănut, uneori extenuant, rinoree, iar pacienții cu alergii la alergenii pereni frecvent acuză obstrucție, episodic asociat cu strănut și/sau rinoree.

Obiectiv se constată congestie nazală, oculară, „salutul alergic”, liniile Morgan-Dennie (creșteri transversale la nivelul pleoapelor inferioare, produse de spasmul mușchiiului Muller), colorația violacee a pleoapelor inferioare (stază venoasă), cute transversale în treimea inferioară a nasului, produse în rezultatul „salutului alergic”. Pruritul nazal, ocular și al palatului moale sunt mai frecvente în caz de RA, în timp ce alte simptome, cum ar fi obstrucția nazală, strănutul și rinoreea pot fi comune atât pacienților cu RA, cât și celor cu rinită non-alergică [3,7,9].

Expunerea la alergeni poate provoca inflamația căilor respiratorii inferioare, ceea ce semnifică, că pot fi implicați atât nasul cât și plămânii. Mulți experți sunt de părere că căile respiratorii a pacientului trebuie să fie evaluate ca o entitate totală, nu ca piese individuale. Studiile au demonstrat că majoritatea pacienților cu astm prezintă și RA [3].

Durata manifestărilor clinice a rinitei, este în funcție de originea etiopatogenetică a ei. Rinita virală are o durată de maximum 10 zile. În rinita de scurtă durată (de la 7 până la 10 zile), uneori, este dificil de depistat cauzele posibile ale bolii, atunci când simptomele generale de infecție, lipsesc. În rinita de durată lungă, esențial este să se facă diferență între originea infecțioasă, alergică, rinita alergică neinfecțioasă, și rinosinusitele cronice.

Rinita alergică sezonieră (RAS) este foarte ușor de identificat, deoarece are debut rapid și productibil a simptomelor, în asociere cu expunerea la polen. Rinitele alergice perene (RAP) sunt adesea mai dificil de diagnosticat decât cele sezoniere din cauza suprapunerii cu sinuzite, infecții respiratorii, și rinite vasomotorii. RAP este valabilă atunci când durează aproximativ 9 luni pe parcursul unui an.

RA rar este autolimitantă și poate contribui la complicații medicale grave, cum ar fi sinuzita și otita.

Fiind o afecțiune inflamatorie cu mecanism imunologic de producere, realizat prin medierea IgE specifice, este totuși o dereglare heterogenă care în pofida prevalenței înalte deseori este nedagnosticată. Reacțiile alergice au nevoie de expunere și apoi de sensibilizare la alergeni. Pentru a fi sensibilizat, pacientul trebuie să fie expus la alergeni pentru o anumită perioadă de timp. Sensibilizarea la alergenii de interior, poate să se dezvolte la copiii mai mici de 2 ani. Sensibilizarea la alergenii din aerul liber, de obicei, apare atunci când un copil este mai mare de 3-5 ani [3,11].

Cheia diagnosticului de RA este conștientizarea semnelor și simptomelor existente. Diagnosticul este corect dacă se efectuează o anamneză detaliată (familii cu fundal alergic, dezvoltarea rinitei într-o anumită perioadă a anului, sau agravarea simptomelor nazale într-un mediu tipic alergen, ș.a.). Anamneza poate fi simplă (existența unui animal de companie sau simptome care au variație clinică în concordanță cu sezonul din acel moment). Examenul de laborator este necesar atunci când anamneza pacientului este confuză. Depistarea eozinofilelor în frotiul nazal indică de obicei alergie. Dacă în hemograma completă valoarea eozinofilelor se încadrează în limitele normei, aceasta nu exclude RA. Conform studiului efectuat de Г.Н.Гарюк, Е. И. Бодня, И. В. Филатова și А. Н. Головки pe un număr de 76 copii, cu diagnosticul de trimitere de vegetații adenoide, rinosinuzite cronice, cu vârsta cuprinsă între 3-14 ani, care anterior au fost tratați medicamentos (de la 2 până la 6 cure de tratament), însă fără însănătoșire. După ce s-au investigat, sa depistat un nivel înalt de IgE (fără eozinofilie în sângele periferic) la 28 de copii, ce alcătuiau 36,8% din totalul investigațiilor. Din ei, Ac către diferiți paraziți s-au depistat la 19 copii (25%) și rezultat nesigur încă la 3 copii [8]. De aceea este mai rațional de apreciat nivelul IgE, dar și a Ac IgM și IgG anti-leamblii, toxocarii și ascaride.

Testele cu anticorpi IgE pentru decelarea alergenilor specifici sunt „standartul de aur” folosite în prezent, cu toate acestea, diagnosticul trebuie confirmat cu o anamneză pozitivă și demonstrarea că simptomele sunt rezultatul inflamației mediate de IgE.

La testarea cutanată cu alergeni pacienții pot fi sensibili la un nivel molecular, înainte ca răspunsul IgE să fie exprimat clinic. Acest fapt poate fi un prim pas spre o mai bună imunoterapie individualizată în viitor [11].

Confirmarea prin demonstrarea sensibilității la anumiți alergeni - testul prick, relatează extreme de sensibilitate și specificitate a prezenței anticorpilor IgE în serul pacientului, pentru aeroalergeni.

Testarea cu radioalergosorbent (RAST) poate fi utilizată în cazul suspiecției unui anumit alergen. Dacă sunt prezenți mai mulți alergeni, atunci nu este eficientă din cauza posibilității de rezultate fals positive. Efectul este mai mare în cazul alergiilor alimentare [7].

Examinarea histologică a amigdalelor care sunt hipoplastice sau atrofiate, a vegetațiilor adenoide, și a ganglionilor limfatici care au în structura lor limfocite B, sugerează de obicei diagnosticul [3].

Este necesar de a exclude alte maladii (exema, astmul bronșic, fibroza chistică), printr-o examinare completă, iar datorită infecțiilor respiratorii frecvente, bolilor autoimune sau a celor pulmonare cronice este nevoie de a efectua consultații la medicii specialiști: pulmonolog, reumatolog, medicul de boli infecțioase, alergolog, pe lângă otolaringolog.

Rinoscopia este utilă pentru examinarea directă a căilor respiratorii superioare pentru a identifica o eventuală obstrucție. În timpul examinării, se pot vizualiza cornete hipertrofiate, edem, mici cheaguri de sânge, mucoasa nazală palidă, cu secreții clare, albe sau gălbui-vierzui. Examenul imagistic (radiografia, CT și RMN) este nespecific în diagnosticul RA, poate fi indicat numai în cazul suspiecției sinuzitelor sau a altor complicații.

Strategii terapeutice.

Deciziile terapeutice în RA trebuie individualizate în funcție de: vârsta pacientului; frecvența, severitatea și simptomele predominante (obstrucția sau rinoreea); pattern-ul expunerii la alergen; prezența comorbidităților; răspunsul la terapiile anterioare; preferințele pacientului sau/și a părinților; complianța terapeutică și costurile terapiei. Se evită pe cât posibil polipragmazia.

Tratamentul RA include 4 direcții: evitarea alergenilor sau controlul de mediu; tratamentul medicamentos; imunoterapia alergen specifică; educarea pacientului sau a părinților [2,4,13].

Principala direcție în tratament o reprezintă decelarea factorilor trigger, care au o contribuție primordială în dezvoltarea și evoluția clinică, dar și răspunsul la tratament.

Mai multe studii științifice relevă că în contribuția apariției și dezvoltării bolii o au diverși factori declanșatori. Evidențierea acestor factori, care sunt cunoscuți au un rol important pentru eficacitatea tratamentului, nefavorabil este atunci când acești factori sunt criptogeni. Evitarea alergenilor, frecvent este dificil de realizat, de aceea tratamentul medical este de obicei necesar pentru ameliorarea simptomelor, și include soluții saline, antihistaminice din generația a II-a (desloratadina, levocetirizina), antihistaminice administrate intranasal (azelastina), anticolinergice, decongestionante (ipratropium), cromoglicat de sodiu, antileucotriene (montelukast) și corticosteroizi intranasali (mometazona, triamcinolona etc.), este probabil ca în viitor aceste medicamente să fie folosite profilactic înaintea sezonului de polen, cu scopul reducerii efectului activator. Opțiunile terapeutice de viitor mai includ modificatori de leucotriene și anticorpi anti-IgE [3,6]. Terapia poate fi orală sau intranasală, avantajul terapiei orale este utilizarea simplă, acceptată de mai mulți pacienți, iar avantajul terapiei intranasale este acțiunea directă asupra mucoasei nazale.

Diagnosticul precis și inițierea controlului mediului sunt măsuri pentru reducerea expunerii pacienților la factorii cauzali și ar trebui să însoțească inițierea tratamentului medicamentos. Controlul de mediu nu este acceptat sau nu este explorat adecvat, în majoritatea cazurilor, de către pacienți. Eliminarea factorilor trigger poate avea un efect dramatic, psihogen pentru mulți pacienți, deoarece această sursă de alergeni poate fi un animal de companie sau un loc de muncă. Există alergeni care sunt imposibil de evitat, de ex. polenul, în asemenea situație, pacientul individual poate reduce la maximum expunerea către acest tip de mediu.

Tratamentul nonfarmacologic include: soluțiile saline pentru irigare intranasală (eficiente în 50% de cazuri) și imunoterapia alergen-specifică [3].

Soluțiile saline pentru irigare intranasală prezintă un mecanism natural de înlăturare a alergenilor din pasajele nazale. Este contraindicată utilizarea apei din robinet deoarece este hipotonă și determină edem, ceea ce provoacă o congestie mai exprimată.

Imunoterapia este în continuare o componentă integrată în strategia de tratament. Extractele de alergeni standardizate de înaltă calitate cresc eficacitatea și siguranța tratamentului. Rezultatele clinice sunt mai tardive, după 6 luni de tratament. Imunoterapia sublingvală în prezent este disponibilă în SUA, dar și în alte țări ale lumii [4]. Avantajele acestei terapii sunt că tratamentul poate fi administrat în condiții de domiciliu și că sunt excluse injecțiile. În prezent, acest tip de terapie nu este aprobată de FDA deoarece nu a fost dovedit a fi eficientă în SUA. Cu toate acestea, s-a dovedit a fi eficace pentru anumiți alergeni din mai multe studii europene. Acest lucru se datorează, probabil, alergenilor diferiți și preparatelor utilizate în diferite țări. Un studiu recent a concluzionat că imunoterapia specifică poate fi recomandată pentru tratament, deoarece are o eficiență exprimată în reducerea simptomelor. Ea este indicată acelor pacienți care nu au răspuns la tratamentul medicamentos [1,2,4].

Tratamentul farmacologic include antihistaminicele intranasale, o alternativă a antihistaminicelor orale (în prezent azelastina și olopatadina sunt unicele disponibile în SUA), indicate pentru RAS; corticosteroizii intranasali (budesonida, beclometazona, mometazona etc.) sunt cea mai eficientă clasă de medicamente, reduc simptomele alergice în mai mult de 90% din cazuri; decongestionantele intranasale (clorhidrat de oximetazolină, bromura de ipratropiu) sunt eficiente pentru ameliorarea de scurtă durată a simptomelor; anticolinergicele sunt indicate în RA și rinita vasomotorie; antileucotrienele (montelukast a fost aprobat ca monoterapie pentru RA, aceasta a fost dovedit a fi cea mai eficientă la pacienții la care congestia este prima manifestare clinică [1,5].

Tratamentul chirurgical este necesar doar în unele situații, postintervențional cu scop paliativ, poate fi efectuată turbinectomia nazală sau polipectomia. Această opțiune de tratament este extrem de rezervată, indicată doar atunci când celelalte metode de tratament sunt fără eficiență [3,6].

O lacună enormă a ineficienței tratamentului o constituie: nivelul socio-economic scăzut, lipsa evidenței la medic a copiilor cu predispoziție genetică, diagnosticul incorect la primul examen medical. Diagnosticul diferențial al RA cu sindromul obstrucției nazale: pentru dezvoltarea RA este necesară prezența alergenilor, simptomele de intoxicație generală și de catar respirator lipsesc, rinoreea este apoasă și starea generală nealterată. Sindromul obstrucției nazale este cauzat de bacterii, viruși sau fungi. Simptomele de intoxicație generală sunt prezente (febră, greață, inapetență etc.), iar tusea și mialgiile sunt simptomele catarului respirator. Rinoreea este vâscoasă sau purulentă, iar starea generală este alterată.

Alte patologii pentru efectuarea diagnosticului diferențial sunt: bronșita acută și cronică, fibroza chistică și hipogamaglobulinemia tranzitorie din copilărie [6].

Concluzie

Rezumând asupra celor relatate din literatura de domeniu asupra RA se poate consemna, că pe lângă progresele care s-au realizat la acest capitol, RA în special pentru pediatri, rămâne încă o provocare nu doar terapeutică, dar în mare măsură și de imunopatogenie. Este necesar de a studia în continuare mecanismele de producere și evoluția clinică a maladiei pentru a constitui principalele direcții în implementarea criteriilor de tratament, a optimiza schemele terapeutice și profilaxia RA.

Bibliografie

1. Allergies in America. Allergies in America Executive Summary myallergiesinamerica. Available at Accessed June 2007.
2. [Best Evidence] Compalati E, Penagos M, Tarantini F, Passalacqua G, Canonica GW. Specific immunotherapy for respiratory allergy: state of the art according to current meta-analyses. *Ann Allergy Asthma Immunol*. Jan. 2009; 102 (1) : 22-8.
3. Brooks M. FDA OK carbinoxamine ER for allergic rhinitis in children. *Medscape Medical News* April 3, 2013. Accessed April 8, 2013.
4. Cox LS, Larenas Linnemann D, Nolte H, Weldon D, Finegold I, Nelson HS. Sublingual immunotherapy: a comprehensive review. *J Allergy Clin Immunol*. May 2006; 117 (5) : 1021-35.
5. Day J. Pros and cons of the use of antihistamines in managing allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol*. Mar. 1999; 103 (3 Pt 2) : S395-9.
6. FDA approves Tris Pharma's new drug application for Karbinal ER (carbinoxamine maleate) extended-release oral suspension [press release]. April 3, 2013. Accessed April 8, 2013.
7. Gendo K, Larson EB. Evidence-based diagnostic strategies for evaluating suspected allergic rhinitis. *Ann Intern Med*. Feb. 17 2004 ; 140 (4) : 278-89.
8. Гарюк Г.И., Бодня Е.И., Филатова И.В., Головки А.Н., "Паразитозы человека: Современные аспекты влияния на реактивность организма и актуальность при риносинуситах у детей". Жур. вушних, носових і горлових хвороб. 2009, № 4, с.72-75.
9. Herr M, Clarisse B, Nikasinovic L, et al. Does allergic rhinitis exist in infancy? Findings from the PARIS birth cohort. *Allergy*. Feb. 2011; 66 (2) : 2 14-21.
10. Plevkova J, Brozmanova M, Pecova R, Tatar M. Effects of intranasal histamine on the cough reflex in subjects with allergic rhinitis. *J Physiol Pharmacol*. Sep.2005; 56 Suppl. 4 : 185-95.
11. Söderström L, Lilja G, Borres MP, Nilsson C. An explorative study of low levels of allergen-specific IgE and clinical allergy symptoms during early childhood. *Allergy*. Aug. 2011; 66 (8): 1058-64.
12. Sublett JL. The environment and risk factors for atopy. *Curr Allergy Asthma Rep*. Nov. 2005; 5 (6) : 445-50.
13. Wahn U, Klimek L, Ploszczuk A, Adelt T, Sandner B, Trebas-Pietras E, et al. High-dose sublingual immunotherapy with single-dose aqueous grass pollen extract in children is effective and safe: A double-blind, placebo-controlled study. *J Allergy Clin Immunol*. Aug. 29. 2012.