

Hodnocení efektu alergenové imunoterapie v rámci léčby respiračních alergií

Jiří Nevrlka

Farmakologický ústav LF MU Brno, Ústav laboratorní medicíny a Klinika nemocí plicních a tuberkulózy FN Brno, UPIRA s. r. o. (Úspěšná péče o imunitu, respiraci a alergie) Brno

Specifická alergenová imunoterapie představuje účinnou metodu léčby respiračních alergií s možností přetrvávání efektu i mnoho let po ukončení terapie. Pro dosažení tohoto dlouhodobého efektu se podává minimálně 3 roky kontinuálně, nebo opakovaně pre/ko-sezonně. Správné a včasné vyhodnocení jejího efektu už po prvním roce či sezoně léčby je klíčové pro identifikaci non-respondérů, optimalizaci péče a minimalizaci zbytečných nákladů. Hodnocením efektu alergenové imunoterapie a jeho standardizací se zabývají doporučení Evropské akademie alergologie a klinické imunologie EAACI z let 2014 a 2023. Mezi klíčové metody patří kombinované skóre příznakové a lékové CSMS, vizuální analogové škály VAS, počítání „dobrých a špatných dnů“ a různé validované dotazníky. V případě astmatu se hodnotí počet a tíže exacerbací, možnost redukce kontrolující léčby a zohledňuje funkční vyšetření plic (spirometrie, FeNO). Provokační a expoziční testy (nazální, konjunktivální, bronchiální) představují velmi dobrý parametr pro hodnocení efektu alergenové imunoterapie, avšak nejsou pro běžnou praxi dostupné. Laboratorní biomarkery jako specifické IgG4 protilátky mají zatím pouze pomocný význam. Nejkomplexnější obraz efektu alergenové imunoterapie v léčbě respiračních alergií poskytuje kombinace klinických skóre, validovaných patientských dotazníků a některých objektivních testů.

Klíčová slova: AIT hodnocení, alergenová imunoterapie, alergická rýma, astma bronchiale.

Evaluation of the effect of allergen immunotherapy for practice

Specific allergen immunotherapy represents an effective treatment modality for respiratory allergies with the potential for sustained effects persisting many years after cessation of therapy. To achieve this long-term benefit, it is administered continuously for a minimum of 3 years or repeatedly in pre/co-seasonal regimens. Proper and early evaluation of its efficacy after the first year or season of treatment is crucial for the identification of non-responders, optimization of care, and minimization of unnecessary costs. The assessment of allergen immunotherapy efficacy and its standardization are addressed in the European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI) recommendations from 2014 and 2023. Key methodologies include the Combined Symptom and Medication Score (CSMS), Visual Analog Scales (VAS), counting „good and bad days,” and various validated questionnaires. In the case of asthma, the evaluation focuses on the number and severity of exacerbations, the possibility of reducing controller therapy, and incorporates pulmonary function testing (spirometry, FeNO). Provocation and exposure tests (nasal, conjunctival, bronchial) represent excellent parameters for assessing allergen immunotherapy efficacy; however, they are not available for routine clinical practice. Laboratory biomarkers such as specific IgG4 antibodies currently have only supportive significance. The most comprehensive assessment of allergen immunotherapy efficacy in treating respiratory allergies is provided by combining clinical scores, validated patient questionnaires, and selected objective tests.

Key words: AIT evaluation, allergen immunotherapy, allergic rhinitis, bronchial asthma.

Úvod

Alergická onemocnění dýchacích cest, tj. sezonní a perenniální alergická rýma (AR) a alergické bronchiální astma (AB), představují významnou zátěž pro pacienty i zdravotní systém. Zatímco standardní farmakoterapie (antihistaminika, bronchodilatancia, intranazální a inhalační kortikosteroidy) řeší inhalační alergie pouze symptomaticky, specifická alergenová imunoterapie (AIT) je chorobu modifikující léčba s potenciálem navození dlouhodobé až celoživotní imunotolerance. Pro navození dlouhodobého efektu po ukončení terapie i dalších potenciálních kauzálních efektů (jako prevence vzniku astmatu na terénu AR nebo rozšiřování počtu aktivních alergenů) se prodlužuje podávání AIT na řádově 3 až 5 let. Účinek AIT však není univerzální. Přibližně 15–30 % pacientů nereaguje na tuto léčbu dostatečně. Identifikace těchto tzv. non-respondérů a včasné ukončení nedostatečně efektivní AIT léčby je proto nezbytné (1).

Principy hodnocení efektu AIT

Hodnocení efektu AIT se opírá především o klinický stav pacienta, který můžeme vyjádřit ve třech souvisejících kategoriích: tíže klinických příznaků, spotřeba protialergické medikace a kvalita života pacienta. V případě bronchiálního astmatu zahrnujeme do hodnocení také srovnání plicních funkcí (spirometrie, event. impulzní oscilometrie) a biomarkeru FeNO (frakční exhalovaný oxid dusnatý, fractional exhaled nitric oxide, FeNO). V současné době se nemůžeme spolehnout na nepřímé laboratorní biomarkery, které tak mají jen pomocný význam a často se v praxi ani nestanovují. V každém případě žádný současný laboratorní biomarker není klinicky plně validován pro rutinní hodnocení efektu AIT. Naopak velmi dobrý obraz o efektu AIT a o stavu alergické reaktivity pacienta by přinášely provokační testy (nazální, konjunktivální, bronchiální) a expoziční alergenové testy, které však nejsou pro běžnou praxi metodicky a/nebo přístrojově dostupné a jejich použití se tak omezuje spíše jen na klinické studie (2, 3).

Klinické hodnocení efektu AIT – praxe a požadavky

Klinické hodnocení tíže alergické rýmy a astmatu a jejího vývoje, resp. efektu AIT, se v praxi často děje empiricky či lépe řečeno expertním posouzením lékaře na základě ad hoc sdělovaných údajů ze strany pacienta. Tato metoda může uspět, pokud je rozdíl mezi stavem před AIT a za AIT léčby jasně markantní. V mnoha případech tomu ale takto není. Pro tyto případy je vhodné použít standardizované parametry. Standardizace usnadňuje také porovnání výsledků napříč klinickými pracovišti i výzkumnými studiemi. Pro naši praxi je vhodné vyjít z dokumentů Evropské akademie alergologie a klinické imunologie (European Academy of Allergy & Clinical Immunology, EAACI) z roku 2014 „Recommendations for the standardization of clinical outcomes used in allergen immunotherapy trials for allergic rhinoconjunctivitis: an EAACI Position Paper“ (Pfaar O, et al. 2014) (2) a navazujícího dokumentu z roku 2023 „Standardization of clinical outcomes used in allergen immunotherapy in allergic asthma: An EAACI position paper“ (Kaapen J, et al. 2023) (4). Požadavek na standardizaci a objektivizaci v hodnocení AIT zahrnují i současná česká doporučení „Průvodce alergenovou

imunoterapií: doporučení České společnosti alergologie a klinické imunologie ČLS JEP“ (Rybníček O et Seberová E, 2021) (5).

Klinické hodnocení efektu AIT – možnosti

Subjektivní pohled pacienta i lékaře na stav choroby, její dopady a efekt léčby redukuje princip evaluace pomocí standardizovaných klinických kritérií a dotazníků. Dokumenty EAACI jako primární hodnotící cíl stanovují pro alergickou rýmu kombinované skóre příznakové a lékové (CSMS, Combined Symptom and Medication score), jako sekundární použití vizuální analogové škály (VAS, Visual Analog Scale), počítání tzv. dobrých a špatných dnů nebo využití různých validovaných příznakových dotazníků a dotazníků na spokojenost pacienta s léčbou a na kvalitu jeho života. V případě alergického astmatu do hry vstupuje jako primární hodnotící cíl počet a tíže astmatických exacerbací (Exacerbation rate) a možnost redukce kontrolující léčby, resp. doba od plného vysazení kontrolující léčby inhalačními kortikosteroidy do první exacerbace (2, 4).

Kombinované skóre příznakové a lékové (Combined Symptom and Medication score, CSMS)

Je doporučeno EAACI jako primární cíl pro hodnocení efektu AIT v léčbě AR pro klinické studie, ale je dobře použitelné i pro běžnou praxi. Integrovaně hodnotí intenzitu různých příznaků alergické rýmy (respektive u sezonní pylové alergie současně alergické konjunktivitidy) a objektivní potřebu úlevových léků. Skóre se počítá jako průměr denního symptomového skóre (daily Symptom score, dSS) ve stupních 0 až 3 a denního lékového skóre (daily Medication score, dMS) podle typu aplikovaných léků opět ve stupních 0 až 3, jejichž součtem vzniká konečná hodnota 0 až 6 (podrobněji tabulka 1). Za klinicky významné považujeme snížení CSMS v prvním roce léčby o $\geq 30\%$ (2, 6). Nevýhodou je požadavek na větší spolupráci pacienta, aby byly parametry zaznamenány denně po dostatečně dlouhou dobu. Ze strany lékaře je pak třeba zvolit adekvátní datový interval pro meziroční hodnocení a „odstínit rušící vlivy“ (například vliv kontaktu s nehdnoce-

Tab. 1. Kombinované skóre příznakové a lékové (Combined Symptom and Medication Score, CSMS – přeloženo a upraveno z publikace 2)

Příznakové skóre (Symptom score, SS)		
Nosní příznaky	Svědění nosu	0–3
SAR/PAR	Kýchání	0–3
	Sekrece z nosu	0–3
	Obturacy nosu	0–3
Oční příznaky	Svědění/zarudnutí očí	0–3
(SAR)	Slzení očí	0–3
dSS – Daily Symptom score		0–3
Lékové skóre (Medication score, MS)		
Úlevový lék	H1A (H1 antihistaminikum tbl. / topické)	1
	IKS (intranazální kortikoid), event. + H1A	2
	SKS (kortikoid tbl.), event + H1A, + IKS	3
dMS – Daily Medication score		0–3
Kombinované skóre (Combined Symptom and Medication score, CSMS)		
CSMS	dSS (0–3) + dMS (0–3)	0–6
0 – žádné; 1 – mírné (minimálně obtěžující); 2 – středně těžké (obtěžující); 3 – těžké (těžko tolerovatelné, narušující denní aktivity/spánek)		

nými alergeny nebo vliv respiračních infekcí). Praktickému vyhotovení může velmi napomoci zapojení informačních technologií. V současnosti existuje několik softwarových aplikací s možností záznamu parametrů pro CSMS včetně lokalizovaných pro češtinu. Tyto aplikace usnadňují sběr dat a mohou zvýšit přesnost hodnocení (7).

Kombinované skóre příznaků a medikace lze vyjádřit také s odlišnou vahou pro hodnocení jednotlivých parametrů, jak vidíme u některých dřívějších klinických studiích (například Average Adjusted Symptom Score ARTSS). Používané je například hodnocení s výrazně vyšší vahou pro příznaky AR, kde dSS odpovídá nikoli průměru, ale prostému součtu hodnocení jednotlivých příznaků (tj. celkově pro sezonní AR 0 až 18 a pro perenniální AR 0 až 12) a kombinované skóre (Total Combined Score, TCS) tak nabývá hodnot 0 až 21, resp. při perenniální AR 0 až 15.

Vizuální analogová škála (Visual Analog Scale, VAS)

VAS je rychlý a jednoduchý způsob subjektivního hodnocení symptomů. V našem případě na grafice VAS pacient hodnotí globálně intenzitu příznaků AR na škále obvykle 0 až 10. Z tohoto typu hodnocení vychází i aktuální podoba základních mezinárodních doporučení pro diagnostiku a léčbu alergické rýmy dle expertní skupiny ARIA (Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma), které bychom v souladu s doporučeními našich odborných společností měli zrcadlit i v české praxi (8). K dispozici jsou pro českou praxi i odpovídající pomůcky (Obr. 1). V klinických studiích se nicméně můžeme setkat i s jiným škálováním, například 0 až 100, kde vizuální odečet umožňuje manipulace v odpovídající softwarové aplikaci. Obdobné principy lze samozřejmě použít i v hodnocení tíže AB.

Hodnocení „dobrých a špatných dnů“ (Well Days, WDs a Severe Days, SDs)

Pacient určí počet odpovídajících dnů v rámci pylové sezony nebo jinak určeného intervalu. Obvyklá definice „dobrého“ dne odpovídá dni s plnou kontrolou choroby, kdy je symptomové skóre ≤ 1 , a to bez užití úlevové medikace. Naopak za „špatný“ den se považuje takový, kdy přes aplikaci úlevové medikace dosahuje některý z příznaků vysoce obtěžující intenzity (stupeň 3 na běžné stupnici 0 až 3). Bohužel v klinických studiích se můžeme setkat i s odlišným vymezením těchto parametrů a také dokument EAACI z roku 2014 neurčuje jejich definici zcela arbitrárně (9).

Hodnocení míry exacerbací (Exacerbation rate) a potřeby kontrolující medikace v rámci astmatu

V případě alergického astmatu navrhuje dokument EAACI 2023 jako primární hodnoticí cíl počet a charakter astmatických exacerbací a sekundárně posouzení potřeby astma kontrolující medikace, resp. možnosti redukce dávky inhalačních kortikosteroidů (například jako doba od plného vysazení kontrolující léčby inhalačními kortikosteroidy do relapsu, resp. první exacerbace). Oba návrhy vychází ze zkušeností z klinických studií zkoumající standardní farmakoterapii AB, ale i studií, které přinesly pozitivní data o účinnosti léčby roztočovým tabletovým alergenem (4).

Validované dotazníky pro (alergickou) rýmu

Mimo koncept CSMS existují různé validované dotazníky na tíži příznaků a event. i další parametry alergické rýmy (například Rhinitis Control Assessment Test, RCAT, Allergic Rhinitis Control Test ARCT). Využít lze také dotazníky neurčené specificky pro alergickou rýmu, ale pro rýmu jako takovou, například u ORL specialistů oblíbený dotazník

Obr. 1. Příklad pomůcky pro aplikaci VAS v hodnocení alergické rýmy (poskytnuto farm. firmou Mylan)



pro hodnocení chronické rhinosinuitidy zahrnující i otázky na kvalitu života SNOT-22 (Sino-Nasal Outcome Test) (10).

Dalším typem hodnocení jsou validované dotazníky určené primárně pro hodnocení kvality života při alergické rýmě. Nejpoužívanějším je patrně dotazník RQLQ (Rhinoconjunctivitis Quality of Life Questionnaire), který existuje i v českém znění a ve formě zkrácené mini-RQLQ a určené pro děti Paediatric RQLQ a dospívající Adolescent RQLQ. V základní formě obsahuje 28 otázek ze 6 okruhů, s hodnocením 0 až 6, tj. rozmezím 0–168 bodů (11) (Obr. 2). Využit by šlo i obecné dotazníky na kvalitu života a její vybrané oblasti, například WPAI-GH (Work Productivity and Activity Impairment – General Health), které postrádají specifické zaměření na diagnózu AR.

Validované dotazníky pro (alergické) astma bronchiale

Existují různé validované dotazníky na tíži příznaků a event. i další parametry bronchiálního astmatu. V České republice je rutinně v praxi astmatologů používán dotazník TPA (Test kontroly astmatu, resp. v anglické verzi ACT Asthma Control Test). Existují i jiné validované dotazníky (například Asthma Control Questionnaire ACQ) a dotazníky spojující problematiku alergické rýmy a komorbidního astmatu (například RhinAsthma Patient Perspective RAPP nebo Control of Allergic Rhinitis and Asthma Test CARAT) (12).

V rámci validovaných dotazníků pro hodnocení kvality života při astmatu je nutno podtrhnout dotazník AQLQ (Asthma Quality of Life Questionnaire), který existuje i v českém znění a je často používán v praxi pneumologů. V základní formě obsahuje 32 otázek ze 7 okruhů, s hodnocením 0 až 6, tj. rozmezím 0–224 bodů (13) (Obr. 2). Existují ale také jiné validované dotazníky včetně zohledňujících komorbidní AR a AB, například RHINASTHMA.

Validované dotazníky pro hodnocení efektu léčby a spokojenosti pacienta

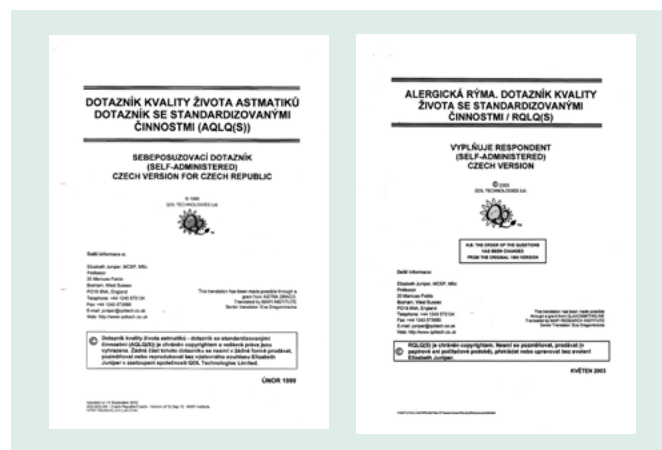
K dispozici jsou také dotazníky zaměřené přímo na hodnocení efektu léčby z pohledu pacienta. Uvést je třeba dotazník ESPIA (The Satisfaction Scale for Patients Receiving Allergen Immunotherapy ESPIA questionnaire) s 16 otázkami nebo PBI-AR (Patient Benefit Index for Allergic Rhinitis) s 25 otázkami (14).

Paraklinické vyšetřovací metody v hodnocení efektu AIT

Funkční vyšetření plic

U astmatiků se běžně provádí za ambulantních kontrol spirometrické vyšetření. Spirometrie je standardní metodou pro funkční posouzení plic. Hodnotíme zejména parametr FEV₁, resp. FEV₁/FVC, sekundárně PEF, FEF75 a FEF25-75 a další. Zlepšení $\geq 15\%$ od výchozí hodnoty lze považovat při léčbě AIT za významné (15). Alternativou pro spiometrii je méně využívaná impulzní oscilometrie. Výhodné je doplnit tyto metody vyšetřením exhalovaného oxidu dusnatého (FeNO), které je neinvazivní a dobře odráží aktivitu eozinofilního zánětu v dolních dýchacích cestách. Pokles FeNO o ≥ 20 ppb je obvykle korelován se zlepšením klinických parametrů a lze považovat za významný (16). Limitací tohoto typu objektivizace je omezený počet vyšetření vázaný na návštěvu v ambulanci lékaře, v praxi při relativně stabilním klinickém

Obr. 2. Úvodní strany české lokalizace validovaných dotazníků RQLQ a AQLQ pro hodnocení kvality života při alergické rýmě, resp. bronchiálním astmatu



stavu i jen 1x za sezonu. Za těchto okolností nelze obvykle přikládat meziročním rozdílům velkou váhu, přinejmenším pokud je nehodnotíme v komplexu klinického hodnocení astmatu za celé rozhodné období.

Provokační a expoziční testy

Stupeň reaktivity v provokačních testech se jeví jako velmi dobrý parametr pro hodnocení efektu AIT. Technicky lze provést následující vyšetření (s uvedenými praktickými limitacemi):

Nazální provokační testy (Nasal allergen Provocation Test, NPT): Test, při kterém je nosní sliznice vystavena alergenu za účelem sledování symptomů, jako jsou sekrece, iritace, obstrukce nosu a dalších doprovodných příznaků. Současně se hodnotí například změny v průtoku vzduchu nosní dutinou měřené rhinomanometrií. Limitováno je potřebou rhinomanometru, praktickou nedostupností schválených diagnostických reagentů a omezenými zkušenostmi většiny alergologů (17).

Konjunktivální provokační testy (Conjunctival Allergen Provocation Test, CPT): Spočívá v aplikaci alergenu na spojivku oka, což vyvolává místní alergickou reakci charakteristickou zarudnutím, otokem, slzením a svěděním. Provádíme zde skórování symptomů a případně okulomografické vyšetření. Limitováno je praktickou nedostupností schválených diagnostických reagentů i neaprobovaným vyšetřovacím protokolem v České republice (18).

Bronchiální provokační testy (Bronchial Provocation Test, BPT): Lze provést s alergenem, ale s limitacemi obdobnými výše zmíněným provokačním testům. Na druhou stranu jsou dostupné u mnoha pneumologů formou nespecifického metacholinového testu, kdy obecný pokles bronchiální reaktivity v čase lze interpretovat jako efekt léčby AIT (19).

Expoziční komory (Allergen Exposure Chambers, AEC): umožňují zcela standardizovanou aerosolizaci alergenu v kontrolovaném prostředí a jejich výstupy tak mají vysokou výpovědní hodnotu. Ale jde o drahá zařízení omezená pouze na několik evropských spíše výzkumných pracovišť a nejsou tedy dostupná pro běžnou praxi (20).

Laboratorní biomarkery

Určení vhodných biomarkerů pro hodnocení tíže AR a AB, potažmo hodnocení efektu AIT, je zatím stále předmětem výzkumu. V praxi se

někdy využívá stanovení pro hodnocení alergen specifických protilátek „ochranné“ třídy IgG4. Nárůst titru specifických IgG4 ukazuje na imunologickou odpověď při léčbě AIT, ale jeho přímá korelace s klinickým zlepšením AR a/nebo AB je variabilní (21). Podobné pro praxi ne zcela uspokojivé výsledky má stanovování vývoje indexů mezi celkovými a pro hodnocení alergen specifickými IgE protilátkami (cIgE/sIgE), indexu mezi specifickými protilátkami třídy IgE a IgG4 (sIgE/sIgG4) nebo srovnávání vývoje v odpovědi BAT testů (test aktivace bazofilů) pro hodnocení alergen.

Závěr

Nejkomplexnější obraz efektu AIT poskytuje kombinace klinických skóre, validovaných patientských dotazníků a některých objektivních testů. Standardizace cílů klinického hodnocení podle dokumentů EAACI z roku 2014 a z roku 2023 má zajistit srovnatelnost klinických studií i klinické praxe. Implementace vhodných evaluačních metod do klinické praxe přispívá k včasné identifikaci non-respondérů, individualizaci léčby i úsporám ve zdravotnickém systému.

PROHLÁŠENÍ AUTORŮ: Prohlášení o původnosti: Publikace byla zpracována s využitím uvedené literatury a nebyla publikována ani zaslána k recenznímu řízení do jiného média. **Střet zájmů:** Žádný. **Financování:** Ne. **Poděkování:** Tato studie/publikace/výstup vznikl/a za podpory specifického vysokoškolského výzkumu (MUNI/A/1722/2024), kterou poskytlo MŠMT. **Registrace v databázích:** N/A. **Projednáni etickou komisí:** N/A.

LITERATURA

1. Canonica GW, et al. Efficacy of allergen immunotherapy: focus on nonresponder patients. *J Allergy Clin Immunol.* 2011;127(3):a-b.
2. Pfaar O, et al. Recommendations for the standardization of clinical outcomes used in allergen immunotherapy trials for allergic rhinoconjunctivitis: an EAACI Position Paper. *Allergy.* 2014;69(7):781-92.
3. Pfaar O, et al. Long-term outcomes and standardized endpoints in allergen immunotherapy. *Allergy.* 2023;78(2):271–83.
4. Kaapen J, et al. Standardization of clinical outcomes used in allergen immunotherapy in allergic asthma: An EAACI position paper. *Clin Transl Allergy.* 2023;13:e12108.
5. Rybníček O, Seberová E. Průvodce alergenovou imunoterapií: doporučení České společnosti alergologie a klinické imunologie ČLS JEP. Praha: Tigris; 2021. 72 stran. ISBN 978-80-87323-18-2.
6. Bousquet J, et al. Combined symptom–medication score for evaluating efficacy of allergy immunotherapy. *Clin Exp Allergy.* 2006;36(6):712-8.
7. Mosnaim G, et al. Digital health technology and immunotherapy adherence. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2022;10(5):1324-32.
8. Klimek L, et al. ARIA guideline 2019: treatment of allergic rhinitis in the precision medicine era. *Allergy.* 2019 Dec;74(12):2386-2398.
9. Tomazic PV, et al. Good day/bad day evaluation of allergic rhinitis. *Allergy.* 2015;70(1):57-63.
10. Schalek P. Česká verze dotazníku kvality života pro pacienty s chronickou rhinosinuitidou SNOZ-22 /sino-nasal outcome zes2). *Otorinolaryngol Foniatr.* 2010;59(3):149-152.
11. Juniper EF, et al. Development and validation of the Rhinoconjunctivitis Quality of Life Questionnaire. *J Allergy Clin Immunol.* 1991;88(1):47-52.
12. Sousa-Pinto B, Sa-Sousa A, Amaral R, et al. Assessment of the control of allergic rhinitis and asthma test (CARAT) using MASK-air. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2022;10(1):343-5 e2.
13. Juniper EF, et al. Development and validation of the asthma quality of life questionnaire. *Am J Respir Crit Care Med.* 1992 Apr;145(4):1321-7.
14. Mösges R, et al. Patient Benefit Index for Allergic Rhinitis (PBI-AR). *Allergy.* 2004;59(11):1194-202.
15. Pellegrino R, Viegi G, Brusasco V, et al. Interpretative strategies for lung function tests. *Eur Respir J.* 2021;57(4):2003753.
16. Dweik RA, et al. An official ATS clinical practice guideline: interpretation of exhaled nitric oxide levels (FeNO) for clinical applications. *Am J Respir Crit Care Med.* 2011;184(5):602-15.
17. Kanjanawasee D, et al. Nasal allergen provocation test: updated indications and methodology with recent advancements. *Allergy.* 2025; [online ahead of print].
18. Bielory L, et al. Conjunctival allergen challenge: methodology and applications. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2010;104(6):457-65.
19. Djukanović R, et al. Bronchial provocation testing in asthma management. *Eur Respir J.* 2007;29(6):1348-56.
20. Berings M, et al. Clinical experience with allergen exposure chambers in Europe. *Allergy.* 2017;72(7):1133-9.
21. Kleine-Tebbe J, et al. Immunoglobulin G4 as a biomarker for allergen immunotherapy. *Clin Exp Allergy.* 2019;49(5):558-67.