

Egypt J Pediatr Allergy Immunol 2020;18(1):11-24.

## 2019 ARIA Care pathways for allergic rhinitis – Egypt

**Authors:** YM El-Gamal, RH El-Owaidy, SS El-Sayed, ZA El-Sayed, EM Hossny, SM Reda, C Bachert, WJ Fokkens, T Haahtela, PH Hellings, L Klimek, N Papadopoulos, N Pham-Thi, O Pfaar, A Valiulis, MT Ventura, G Onorato, W Czarlewski, A Bedbrook, J Bousquet

**طرق رعاية مرضى حساسية الأنف: حساسية الأنف وأثرها على الربو الشعبي ٢٠١٩ - جمهورية مصر العربية**

يحيى الجمل، رشا العويضي، شيرين السيد، زينب السيد، إلهام حسنى، شيرين رضا، كلاوس باخرت، ويتسكى فوكينز، تارى هاتيللا، بيتر هيلينجز، لودجر كلبيك، نيكوس بابادوبولوس، نهان فام - تى، أوليفير بفار، أروناس فالويليس، ماريا تيريزا فينتورا، جابرييل أونوراتو، فينيا زارليفيسكى، أنا بيدروك، جون بوسكى

عنوان المراسلة:

الأستاذ الدكتور يحيى الجمل

وحدة حساسية ومناة الأطفال - مستشفى الأطفال جامعة عين شمس، شارع رمسيس، العباسية، القاهرة ١١٥٦٦ - مصر

Yehia.elgamal@med.asu.edu.eg; Yehia.elgamal@gmail.com

## المقدمة

ان العبء الناتج عن امراض الحساسية وما تسببه من تكاليف يزداد بسرعة في كل المجتمعات مما يستوجب تغيير استراتيجيات ادارة الازمة لدعم التحول في نظام الرعاية الصحية للرعاية المتكاملة (١). لقد تم عقد اجتماع عن رعاية الامراض المزمنة في الثالث من ديسمبر ٢٠١٨ في باريس لرعاية الامراض المزمنة (٢) نظمه شبكة المحمول الحارسة للجهاز التنفسي MASK (٣،٤) وكذلك POLLAR (تأثير تلوث الهواء على الربو الشعبي والتهاب الأنف) والمعهد الاوروي للتجديد والتكنولوجيا الصحة EIT Health (٥) بالتنسيق مع منظمات المهنيين والمرضى في مجال الحساسية وأمراض الجهاز التنفسي (انظر صورة ١). لقد تم التوصية على تقييم سبل الحياة الواقعية للرعاية المتكاملة (ICPs) لاستخدامها في الرعاية المتكاملة الشخصية والمتاحة رقميا للتعدد المرضي لالتهاب الأنف والربو الشعبي مع ادماج التعرض البيئي (٣)

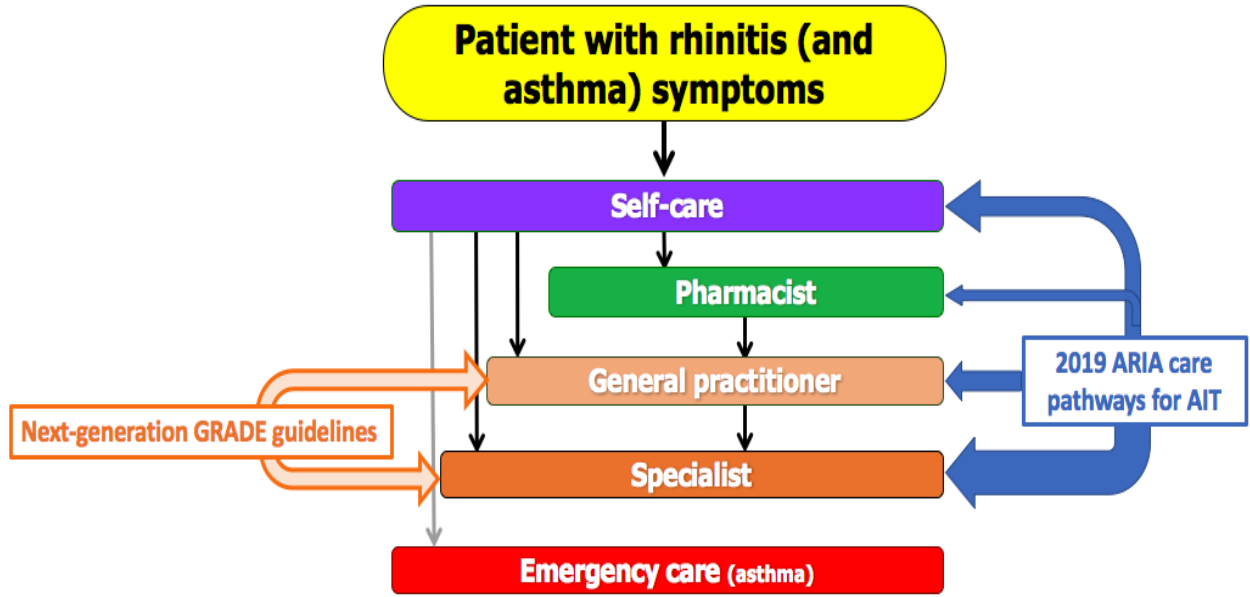
## صورة ١: المنظمات الراعية للاجتماع



إن سبل الحياة الواقعية للرعاية المتكاملة (ICPs) هي عبارة عن خطط منظمة متعددة التخصص تعرض تفاصيل الخطوات الرئيسية لرعاية المرضى (٦). انها تشجع على ترجمة توصيات الخطوط الاسترشادية الى بروتوكولات محلية وتطبيقها في الممارسة الاكلينيكية (٧،٨). ولعل سبل الرعاية المتكاملة لأمراض الجهاز التنفسي (٩) هي اولي الخطوات نحو الرعاية المتكاملة للتعدد المرضي لالتهاب الأنف والربو الشعبي (١٠-١٢)

وبالنسبة لحساسية الأنف فهناك حاجة ملحة لتطوير جيل جديد للعلاج الدوائي وسبل للرعاية المتكاملة (ICPs) للعلاج المناعي باللايرجينات (AIT). لقد تم نشر ورقة عقب اجتماع باريس (١٣) وتم عرض ملخص تنفيذي في هذا البحث (شكل ٢). سوف يتم تعديلها في الدول والاقاليم المختلفة بحيث تكيف التوصيات لتناسب الاستخدام المحلي والمنظومة الصحية.

صورة ٢: مسارات رعاية ARIA من الجيل التالي التي تم بحثها في الورقة (١٢)



#### ١. الوضع في الدولة (مصر):

١.١. الانتشار وعبء المرض: معدلات انتشار المرض في مصر تصل إلى حوالي ٢٠٪ وهي من أكثر أنواع الحساسية انتشارا مما يمثل مشكلة صحية جديرة بالاهتمام.

١.٢. عوامل الخطورة الخاصة بمجتمعنا تشمل على تلوث البيئة وخصوصا الهواء الجوي وانتشار بعض مسببات الحساسية التنفسية مثل عتة الغبار المنزلي وفي بعض المناطق الحشرات المنزلية مثل الصرصور. نقص الوعي بالمرض وطرق السيطرة عليه يمثل معاملا خطورة أيضا. المشكلة الأكبر هي ندرة المتخصصين في الحساسية والمناعة بالنسبة لمعدلات انتشار المرض مما يتطلب الاهتمام بتوعية وتدريب أطباء الأسرة وممارسي العموم على التعامل مع حساسية الأنف وتأثيرها على الربو الشعبي.

١.٣. النظام الصحي في مصر له عدة أوجه. الأول هو نظام التأمين الصحي الذي يغطي كل طلاب المدارس والجامعات والعاملين بمؤسسات الدولة. مستشفيات الجامعات المصرية ومستشفيات وزارة الصحة تقدم الخدمات الصحية للمواطنين. يوجد أيضا القطاع الطبي الخاص والذي يرتاده المقدرين ماديا والمرضى يعالجون به على نفقتهم الخاصة.

١.٤. الأنشطة المتعلقة بالتوعية بحساسية الأنف وعلاقتها بالربو الشعبي ARIA: الوحدات المتخصصة في الحساسية والمناعة والجمعيات الأهلية المعنية بهذا التخصص تقوم بإقامة مؤتمرات وورش عمل لنشر الوعي بهذا الموضوع. على سبيل المثال وحدة حساسية ومناعة الأطفال بجامعة عين شمس تقيم ورش عمل عن حساسية الجهاز التنفسي يحضرها أطباء من كل أنحاء الجمهورية المصرية وتقوم بتدريس الخطوط الإرشادية ARIA لطلبة كلية الطب وطلبة الدراسات العليا والمتدربين بالوحدة. أيضا الجمعية المصرية لحساسية ومناعة الأطفال تقيم ندوات وورش عمل بهذا الخصوص وتقوم بنشر كل ما يرتبط بتوصيات ARIA بما في ذلك المقالات

المترجمة باللغة العربية على موقعها <http://www.espai-eg.org>

#### ٢. الجيل الثاني من القواعد الإرشادية لحساسية الأنف وأثرها على الربو الشعبي ARIA-GRADE (١٢)

اختيار العلاج الدوائي لمرضى حساسية الأنف يستهدف التحكم في المرض (١٤) طردية GRADE (تدرج التوصيات- التقييم- التطور والتقييم) تأخذ في الاعتبار جميع أنواع النماذج الدراسية ولكن واضعو القواعد الإرشادية يفضلون دوماً أن تقتصر القواعد الإرشادية على المحاولات العشوائية المنضبطة. كما أن GRADE تأخذ في الاعتبار أيضا الدليل للقيمة والأفضليات والتقبل وتناول أو توجيه النتائج.

وهناك اتجاه متزايد لاستعمال دليل عالمي حقيقي RWE لتوضيح الممارسة الكليينكية (١٥). والأفضل أن يتم دمج كلا النوعين من الدليل. وخلال اجتماع باريس فإن الجيل التالي من القواعد الإرشادية للعلاج الدوائي لحساسية الأنف تم تطويره باستخدام قواعد تعتمد على GRADE الموجودة لحساسية الأنف (١٦-١٨) باستخدام دليل عالمي حقيقي (RWE) مقدم من تكنولوجيا محمولة (٣، ٥، ١٩، ٢٠) ودراسات غرف. وهذه التوصيات استخدمت لتجويد شبكة المحمول المعنية بالجهاز التنفسي MASK لعلاج حساسية الأنف الذي وضع بواسطة مجموعة متفقة من الباحثين (٢١).

٢. ١. الدليل الذي يؤخذ في الاعتبار لتطوير طرق رعاية متكاملة (ICPS) لحساسية الأنف وأثرها على الربو الشعبي

٢. ١. ١. منحنى MASK للعلاج الدوائي لحساسية الأنف

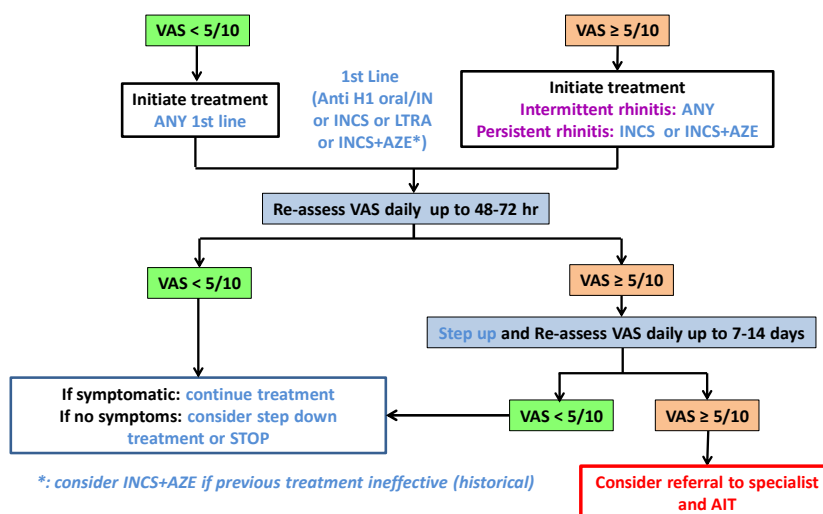
منحنى MASK الذي يعتمد على مقياس بصري (VAS) تم عمله (٢١) وتطويره (٢٢) ليؤدي إلى علاج تصاعدي أو تنازلي لحساسية الأنف ولكن يجب تقويمه اعتماداً على توفر الأدوية ومصادر التمويل في مختلف الدول (رسوم ٣ أ و ٣ ب)

رسم ٣ أ: المنحنى التصاعدي في المرضى غير المعالجين باستخدام المقياس البصري VAS في (المراهقين والكبار) (من ٢١)

المنحنى المقترح يراعي خطوات العلاج ومستوى VAS التفصيلي للمرضى. إذا استمرت الأعراض البصرية فلا بد من إضافة العلاج بالعين

**تقييم التحكم في المرضى بأعراض والغير معالجين**

### Assessment of control in untreated symptomatic patient

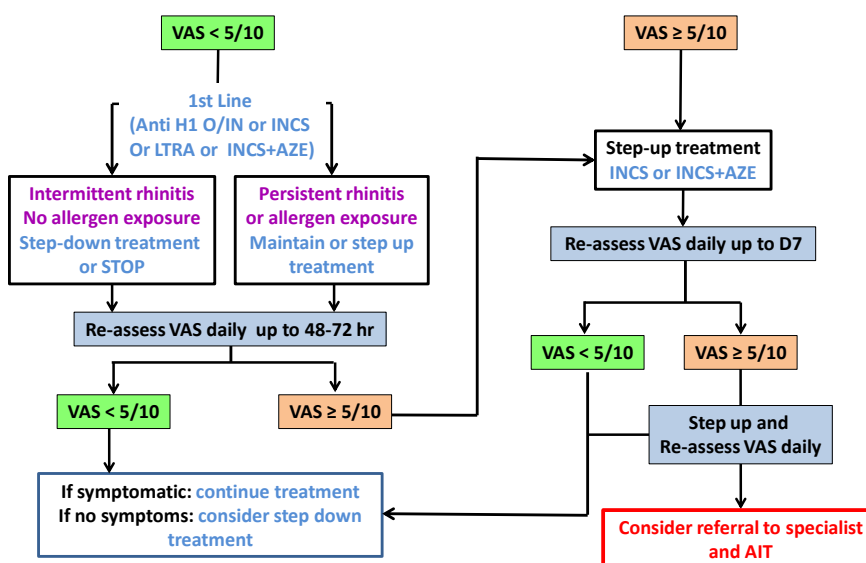


رسم ٣ ب: المنحنى التصاعدي في المرضى المعالجين باستخدام المقياس البصري VAS في (المراهقين والكبار) (من مرجع ٢١)

المنحنى المقترح يراعي خطوات العلاج ومستوى VAS التفصيلي للمرضى وإذا استمرت الأعراض البصرية يضاف العلاج بالعين

**تقييم التحكم في المرض بأعراض ويتلقون العلاج**

### Assessment of control in treated symptomatic patient



## ٢.١.٢. تنقيح آريا ٢٠١٠، ٢٠١٦ ومعايير الممارسة الأمريكية ٢٠١٧

على الرغم من قلة عدد المقارنات المباشرة بين الأدوية باستخدام الدراسات العشوائية المنضبطة (٢٣-٢٥)، إلا أنه تم اقتراح المقارنة بين علاجات الحساسية الأنفية من خلال المقالات المرجعية (١٤) والارشادات العلمية (١٦-١٨، ٢١). وخلص تقييم التكنولوجيا الصحية إلى أن معظم علاجات الحساسية النفية كان لها أثر مماثل (٢٦). غير أن هذه الدراسة استخدمت طريقة شديدة الصرامة ولم تمكن من التمييز بين الأدوية.

ولقد تطورت آريا نسخة ٢٠١٦ (١٧) ومعايير الممارسة الأمريكية ٢٠١٧ (١٨) بشكل مستقل واستخدمت نفس النهج المنهجي: GRADE. ومن المثير للاهتمام أن نفس الأسئلة قد تم تحليلها. وتم النظر في نتيجتين رئيسيتين في معالجة التهاب الأنف التحسسي المتوسط/شديد الحدة: الفعالية وسرعة العمل (الجدولان ١ و ٢) والتوصيات متشابهة.

### الجدول ١: التوصيات العامة الواردة في تقرير آريا ٢٠١٧ (من مرجع ١٧)

١. في مرضى الحساسية الأنفية الموسمية، نقترح إما الكورتيزون الأنفي + مضاد هيستامين بالفم أو كورتيزون أنفي فقط ولكن الفوائد الناتجة المحتملة قد لا تبرر إنفاق موارد إضافية.
٢. في مرضى الحساسية الأنفية المستديمة، ينصح باستخدام الكورتيزون الأنفي فقط عن استخدام مضاد الهيستامين بالفم مع الكورتيزون الأنفي
٣. في مرضى الحساسية الأنفية الموسمية، نقترح: إما الكورتيزون الأنفي + مضاد الهيستامين الأنفي أو كورتيزون أنفي فقط ولكن اختيار العلاج يعتمد على تفضيلات المرضى. وعند بدء العلاج (الأسبوعين الأولين)، يكون تأثير استعمال الكورتيزون الأنفي + مضاد الهيستامين الأنفي أسرع من الكورتيزون الأنفي وحده، وبالتالي قد يفضل بعض المرضى. وفي الحالات التي لا تكون فيها التكلفة الإضافية للعلاج المركب كبيرة، قد يكون العلاج المركب خيارا معقولا.
٤. في مرضى الحساسية الأنفية المستديمة، نقترح استخدام الكورتيزون الأنفي فقط أو الكورتيزون الأنفي + مضاد الهيستامين الأنفي وبالنسبة لجميع هذه التوصيات، كان مستوى الأدلة منخفضا (٢، ٣) أو منخفضا جدا (١، ٤).

### الجدول ٢: النصائح الاكلينيكية الرئيسية من معايير الممارسة الأمريكية (من مرجع ١٨)

بالإشارة إلى العلاج الأولي لأعراض الأنفية في مرضى الحساسية الأنفية الموسمية $\leq ١٢$ سنة من العمر، على الأطباء:
• أن يصفوا بشكل روتيني العلاج الأحادي مع تفضيل استخدام الكورتيزون الأنفي فقط عن استخدام مضاد الهيستامين الفموي مع الكورتيزون الأنفي
• أن يوصوا باستخدام الكورتيزون الأنفي عن استعمال مضادات مستقبلات الليكوتريينز (LTRA) للبالغين من العمر $\leq ١٥$ سنة.
• بالنسبة للأعراض المتوسطة إلى الشديدة، قد يوصى بالجمع بين الكورتيزون الأنفي ومضاد الهيستامين الأنفي
يستند تعديل آريا ٢٠١٦ ومعايير الممارسة الأمريكية لعام ٢٠١٧ بشكل أساسي على دعم الدراسات العشوائية المنضبطة وخوارزمية MASK.

## ٢.١.٣. سرعة مفعول الأدوية

ثلاثة أنواع من الدراسات يمكنها تقييم بداية مفعول ادوية الحساسية الأنفية (٢٧، ٢٨): المرحلة القياسية الثالثة في الدراسات العشوائية المنضبطة-مزدوجة التعمية، دراسات وضعية الحدائق ودراسات غرف التعرض لمسببات الحساسية. وتوفر غرف التعرض لمسببات الحساسية بعض المزايا لتقييم بداية فعالية الأدوية كما يمكن إثباتها في خلال دقائق (٢٩).

وفي الدراسات التي أجريت في أونتاريو (٣٠-٣٣) وفيينا (٣٤-٣٦)، تم اختبار عدة أدوية فموية وأنفية. وقد بينت دراسات أونتاريو سرعة بدء الفاعلية للأزبلاستين ومركباته بما في ذلك MPazeFlu. أما مضادات الهيستامين الأخرى (مضادات HI) فهي أبطأ في بداية مفعولها.

الكورتيزونات الأنفية (وحدها أو مع مضادات الهيستامين HI الفموية) غير فعالة قبل مرور ساعتين على استخدامها (٣١). وأظهرت دراسات فيينا أن الأزبلاستين والليفوكاباستين هما الأسرع في بدء مفعولهما مقارنة بمضادات الهيستامين الفموية والكورتيزونات الأنفية.

## ٢.١.٤. الأدلة الواقعية الملموسة باستخدام تقنية المحمول

اختبرت الجيل التالي من إرشادات آريا توصيات GRADE باستخدام الأدلة الواقعية مستخدمة البيانات التي تم الحصول عليها بواسطة أدوات mHealth للتأكد منها أو تنقيحها وكذلك خوارزمية MASK وعلى الرغم من أن العديد من أدوات mHealth متوفرة للحساسية الأنفية

(٣٧)، إلا إن شبكة المحمول المعنية بصحة الجهاز التنفسي MASK وحدها أظهرت بيانات عن الأدوية التي يمكن استخدامها في الاستدلال الواقعي (٣، ٣٨). وقد وردت نتائج الدراسات في الجدول ٣.

### جدول ٣: نتائج الأدلة الواقعية في علاج الحساسية الأنفية

• لم يتبع المرضى المبادئ التوجيهية وكثيرا ما يعالجون أنفسهم بأنفسهم.
• كان الالتزام بالعلاج ضعيفا.
• يعالج المرضى أنفسهم كما يحتاجون اعتمادا على السيطرة على المرض ويزيدون من علاجهم عندما لا يكونون على ما يرام. ومع ذلك، فإن العلاج المشترك لا يحسن السيطرة على المرض.
• MPazeFlu يعتبر أفضل من الكورتيزون الأنفي والذي بدوره أفضل من مضادات الهيستامين الفموية.

على الرغم من استحالة اثبات الالتزام مباشرة حيث أن مستخدمي MASK لا يفيدون بالبيانات يوميا وقد لا يفيدون أيضا بجميع الأدوية المستخدمة، إلا أن الالتزام الثانوي الذي يقيم من خلال نسبة حيازة الدواء المعدلة (MPR) ونسبة أيام التغطية (PDC) وجد أنها أقل من 5% (٣٩).

**أوجه قصور التكنولوجيا المتقدمة:** كما في جميع الدراسات التي تستخدم بيانات المشاركة، تشمل التحيزات المحتملة: احتمالية التحيز في أخذ العينات، مشاكل نتائج التصنيف، وبسبب مشاكل أخلاقية، توافر معلومات قليلة جدا عن خصائص المريض (أو اليوم). ومستخدمي التطبيقات لا يمثلون جميع المرضى المصابين بحساسية الأنف.

ولقد استخدمت تقنية MASK الأيام في مستعرضة تحليله (٣) لأنه لا يوجد نمط واضح من العلاج ولم تكن الدراسة الطولية ممكنة حيث أن المستخدمين في الغالب يستخدمون التطبيق بشكل متقطع.

ولم يكن تشخيص الحساسية الأنفية مدعوم من قبل طبيب ولكن من المرجح أن معظم المستخدمين لديهم التهاب الأنف (التحسسي أو غير التحسسي) (٣).

وبالرغم من ذلك، فإن تكنولوجيا الهواتف النقالة أصبحت أداة هامة لفهم وإدارة الحساسية الأنفية بشكل أفضل وتضيف معلومات جديدة لم تكن متاحة بطرق أخرى (٣، ٤٠، ٤١).

**دراسات أخرى عن الأدلة الواقعية باستخدام تكنولوجيا الهاتف النقال:** في حد علمنا لا توجد دراسة mHealth أخرى قامت بتقييم فعالية الأدوية المختلفة على نطاق واسع.

#### ١,٢ .٥ . الانفصال بين وجهة نظر المريض والطبيب

وهناك انفصال تام بين وصف الطبيب وسلوك المريض في علاج الحساسية الأنفية الناجمة عن حبوب اللقاح. الغالبية العظمى من أخصائيي الحساسية يصفون أدوية للموسم بأكمله، ويوصون المريض باستعمالها بانتظام، حتى في الأيام قليلة الأعراض. ومن ناحية أخرى، فإن الغالبية العظمى من المرضى يستخدمون أدويتهم عند الحاجة عندما لا تكون الحساسية الأنفية لديهم خاضعة للسيطرة الجيدة ولا يتبعون المبادئ التوجيهية (٣، ٤٢). وعندما يكونون هم أنفسهم مرضى، يتصرف الأطباء مثل المرضى عندما يعالجون الحساسية الأنفية الخاصة بهم ولا يتبعون الوصفات التي كتبوها (٤٣).

#### ٢ .٢ . الجيل القادم من مبادئ آريا ARIA-GRADE التوجيهية

قدمت الخوارزمية المقترحة نهج متدرج لاختيار أدوية الحساسية الأنفية على أساس توصيات GRADE المنقحة مع الأدلة الواقعية ودراسات ما داخل الغرف (الجدول ٤).

جدول ٤ : الجيل القادم من مبادئ آريا التوجيهية

دراسات داخل الغرف	mHealth الأدلة الواقعية	توصيات GRADE	
	(٤٥، ٤٤)	(١٦)	مضادات الهيستامين H1 أقل فعالية من الكورتيزون الأنفي لكن العديد من المرضى يفضلون أدوية الفم
	(٤٥، ٤٤)	(١٦)	مضادات الهيستامين الأنفية (H1) أقل فعالية عن الكورتيزون الأنفي
(٣٤، ٣٠)		(١٦)	مضادات الهيستامين الأنفية (H1) فعالة في غضون دقائق
	(٤٥، ٢٠)	(١٨، ١٦)	الكورتيزون الأنفي علاج قوى
(٤٦، ٣٣)		(١٦)	بدء فاعلية الكورتيزون الأنفي يستغرق بضع ساعات إلى بضعة أيام (باستثناء السيكلوسونيد الذي هو أسرع فعالية)
	(٤٥، ٤٤)	(١٨، ١٧)	الجمع بين الكورتيزون الأنفي ومضاد الهيستامين الفموي لا يقدم ميزة على الكورتيزون الأنفي وحده
	(٤٥، ٤٤)	(١٨)	الجمع بين الكورتيزون الأنفي ومضاد الهيستامين الأنفي أقوى من الكورتيزون الأنفي وحده
(٣٣، ٣١) (٣٦)			الجمع بين الكورتيزون الأنفي ومضاد الهيستامين الأنفي فعال في غضون دقائق
		(١٨، ١٦)	مضادات مستقبلات اللي وكوتريبين أقل فاعلية من الكورتيزون الأنفي

ويؤكد النهج المقترح صحة معظم توصيات GRADE للحساسية الأنفية، ويسمح بأن تكون الأدلة المشروطة مدعومة بالأدلة الواقعية كما يقدم بعض الأفكار الجديدة. على وجه الخصوص،

- لم يتبين أن فعالية مادة مضاد الهيستامين الفموية - H1 مجتمعة مع الكورتيزون الأنفي أكثر فعالية عن الكورتيزون الأنفي وحده.

- تبين أن كفاءة الجمع بين الكورتيزون الأنفي ومضاد الهيستامين الأنفي تعتبر أقوى من الكورتيزون الأنفي وحده.
- الأدوية الأنفية التي تحتوي على مضادات الهيستامين HI تكون فعالة في غضون دقائق.
- يمكن تقبل ارتفاع تكاليف التركيبات التي تجمع بين مضاد الهيستامين الأنفي والكورتيزون الأنفي في حالة عدم السيطرة على الأعراض بالطرق الأخرى (١٧).
- وعموماً، فإن المبادئ التوجيهية GRADE للحساسية الأنفية قد اتفقت على نقاط هامة معينة (١٦-١٨، ٢١) (صندوق ١):

#### صندوق ١: توصيات للعلاج الدوائي في حالة التهاب الأنف التحسسي:

- مضادات الهيستامين HI الأنفية أو الفموية تعتبر أقل فعالية عن الكورتيزون الأنفي للسيطرة على جميع أعراض التهاب الحساسية الأنفية (١٦، ٤٧-٤٩) ومع ذلك فهي فعالة في العديد من المرضى الذين يعانون من أعراض بسيطة/معتدلة، وكثير من المرضى يفضلون أدوية بالفم على الأدوية الأنفية
- تختلف المقارنات بين مضادات الهيستامين HI الفموية والأنفية بين التوصيات ولم يتم التوصل إلى استنتاجات محددة.
- في المرضى الذين يعانون من الحساسية الأنفية الشديدة، يمثل الكورتيزون الأنفي علاج الخط الأول. غير أنه يحتاج إلى بضعة أيام لكي يكون فعال تماماً.
- الجمع بين مضادات الهيستامين HI الفموية والكورتيزون الأنفي لا يعطي فعالية أفضل من الكورتيزون الأنفي وحده (١٧، ١٨) على الرغم من أن هذه الممارسة شائعة عالمياً.
- MPazeFlu ، المركب الأنفي المشترك المكون من فلوتيكازون وبروبيونات وأزيلاستين، هو أكثر فعالية من العلاج الأحادي وينصح به عندما يكون العلاج بالكورتيزون الأنفي غير كافي (١٨، ١٧، ٢٤، ٥٠-٥٣) بالنسبة للمرضى المصابين بالحساسية الأنفية الشديدة أو أولئك الذين يريدون التحسن السريع للأعراض (١٧، ١٨). وأكدت دراسة للغرفة سرعة بداية فاعلية هذا المركب (٣١، ٥٤).
- تعتبر جميع الأدوية الموصى بها آمنة في الجرعة المعتادة. الجيل الأول من مضادات الهيستامين HI الفموية لها تأثير مهدئ ومنوم وينبغي تجنبها (٥٥) بالإضافة إلى تجنب الاستخدام المطول لقايض الأوعية الأنفية.
- يحذر استخدام الحقن العضلي بالكورتيزون طويل المفعول في علاج الحساسية الأنفية

#### الاستنتاجات

تم اختبار خوارزمية آريا من خلال دراسات عشوائية منضبطة (RCTs)، ودراسات غرف الحساسية وبحوث الأدلة الواقعية. وقد تبين أن الخوارزمية العامة ملائمة ولم تكن هناك حاجة إلى أي تغيير. وستبلغ هذه المبادئ التوجيهية مسارات الرعاية المتكاملة وستدرج في الرعاية الصحية الفردية المتكاملة والممكنة. وهي تمثل استراتيجية إدارة التغيير للمرحلة الرابعة من آريا (١).

#### ٣. مسارات آريا للعناية بالعلاج المناعي للحساسية ٢٠١٩ (١١)

العلاج المناعي للحساسية يمثل خيار علاجي مثبت لعلاج الحساسية الأنفية و/أو الربو عن طريق الحقن تحت الجلد أو تحت اللسان (١٦، ٥٦-٦١). ولقد تأكدت الفاعلية التي ظهرت في التجارب السريرية العشوائية المنضبطة- مزدوجة التعمية من خلال الدراسات التي استخدمت قواعد بيانات الوصفات الطبية وتطبق على الواقع (٦٢). وفي معظم البلدان، يعتبر العلاج المناعي للحساسية أكثر تكلفة عن غيره من العلاجات الدوائية للحساسية الأنفية أو الربو (٦٣، ٦٤) ولذلك ينبغي النظر فيه في المرضى من خلال نهج طبي منظم (٦٥). وتم إصدار العديد من التوجيهات للعلاج المناعي للحساسية (١٦، ٥٦-٦١، ٦٦) ولكن تختلف الطرق القائمة على الأدلة، فكثيرة منها معقد ولا تقدم أي منها مسارات رعاية متكاملة. وقد أصدرت آريا ٢٠١٩ مسارات رعاية متكاملة للعلاج مناعي من خلال الحقن تحت الجلد أو تحت اللسان (١١) ملخصه هنا في هذه المقالة.

#### ٣.١. مسببات الحساسية المستخدمة

• **المستخلص ذو الصلة:** ينبغي أن يستند قرار وصف العلاج المناعي للحساسية إلى الأعراض أثناء التعرض للحساسية، وإثبات التحسس، وتوافر مستخلصات جيدة النوعية، وإذا أمكن تكون موحدة (٥٧، ٦٧)

#### • استقرار لمنتجات غير مجرب

يجب على المنتجات الخاصة بالعلاج المناعي للحساسية أن تظهر الكفاءة والسلامة تماشياً مع المتطلبات التنظيمية (٦٨-٧٠). ولا يمكن اعتبار مستخلصات مسببات الحساسية بمثابة العقارات الطبية العامة. ووفقاً للاتحاد الأوروبي يجب على كل منتج فردي (منتج فردي أو منتج خليط) أن يثبت فعاليته مع مراعاة بعض الاستثناءات التي وضعتها الوكالة الطبية الأوروبية أو معهد بول إريك (٦٨). وتتعلق بعض الاستثناءات بمجموعات متجانسة من مسببات الحساسية تتميز بتفاعل تبادلي إكلينيكي مؤثر (٦٨).

#### • خلط المستخلصات أو المستخرجات

لا يوجد دليل على أن مزج المواد المثيرة للحساسية المختلفة لها نفس التأثير كإعطاء كل مسبب للحساسية على حدة لأن مزجهم قد يؤدي إلى التخفيف من تأثير المادة أو إلى انحلالها. ولقد أوصت الوكالة الطبية الأوروبية بمزج فقط المنتجات الخاصة بمسببات الحساسية التي تنتمي إلى مجموعات متماثلة (٦٨). ولقد تناول تقرير صادر عن ورشة عمل دولية برعاية المعاهد الوطنية للصحة بخصوص العلاج المناعي لمسببات الحساسية عن طريق الجو المفاهيم الخاصة بالتجارب محاولة منها لتغطية هذه الفجوة المعرفية (٧١).

### • منتجات للمريض مسماه باسمه

في دول عديدة تستخدم منتجات للمريض مسماه باسمه وذلك لإضفاء الطابع الشخصي على العلاج ومع ذلك تحتاج هذه الممارسة للتجارب التأكيذية المناسبة والأدلة الواقعية. ومنتجات المريض المسماة باسمه تسوق على استثناء من التشريعات الأوروبية لمقتطفات مسببات الحساسية (٦٠، ٧٢).

### • مرضى متعددي التحسس

يعاني مرضى الحساسية من التحسس من كثير من المواد المثيرة للحساسية عن طريق الجلوبيولين المناعي ولكن ليس كل تحسس من مادة مثيرة للحساسية يؤدي إلى أعراض إكلينيكية ولذلك يجب مراعاة استخدام المقتطفات المثيرة للحساسية والتي تسبب فعلا أعراض الحساسية للمريض وليس فقط لمجرد وجود تحسس منها. وتعتبر المستخلصات الأحادية التكوين فعالة في المرضى متعددي التحسس (٧٣-٧٥).

### ٣. ٢. السلامة والأمان:

#### ٣. ٢. ١. العلاج المناعي تحت الجلد:

رد الفعل غالبا يكون موضعيا عادة في صورة احمرار وتورم في موضع الحقن ويظهر فوراً أو بعد عدة ساعات من الحقن (٧٦). في بعض الاحيان قد يحدث بعض ردود الأفعال العامة في صورة عطس متكرر، احتقان بالأنف أو الأرتيكاريا. وتعتبر ردود الأفعال الخطيرة للعلاج المناعي تحت الجلد نادرة الحدوث ولكنها تحتاج الى ملاحظة وعناية طبية فورية. ومعظم ردود الأفعال الخطيرة تظهر في خلال ٣٠ دقيقة بعد الحقن ولهذا يوصى دائما أن ينتظر المريض في عيادة أو مكتب الطبيب لمدة ثلاثون دقيقة بعد الحقن.

#### ٣. ٢. ٢. العلاج المناعي تحت اللسان:

مقتطفات مسببات الحساسية في صورة قطرات أو أقراص عادة ما تتمتع بقدر أعلى من السلامة والأمان مقارنة بالحقن. وهي يمكن إعطائها بالمنزل ولكن بعد إعطاء الجرعة الأولى تحت إشراف الطبيب المعالج. والغالبية العظمى من الأعراض الجانبية تكون أعراض موضعية في صورة حكة بالفم، تورم بالشفة وغثيان وكل هذه الأعراض تهدأ تلقائياً بعد مرور الأيام الأولى من إعطاء الجرعة. ويتم احتساب درجة الشدة لهذه الأعراض الجانبية الموضعية على حسب مدة استمرارها ومدى تأثيرها على جودة حياة المريض (٧٧). وفي بعض الدول باستثناء أوروبا تتضمن أقراص العلاج المناعي تحت اللسان تحذيرات بخصوص ردود الأفعال التحسسية الشديدة المحتملة ويوصى بتوفير الأدرينالين المخصص للحقن الذاتي بشكل روتيني.

#### ٣. ٣. آراء المرضى

علينا دائما أن نأخذ في الاعتبار انطباعات المريض وذلك للتمكن من صنع قرار مشترك. وهناك تناقض في دراسات الحياة الحقيقية لتقييم مستوى المعرفة والانطباع والتوقعات مع قياس مستوى الرضا للعلاج المناعي للحساسية (٧٨، ٧٩). ومع ذلك نجد أن نقص المعلومات لمريض الحساسية هو شيء شائع ولذلك يجب زيادة وسائل الاتصال وذلك حتى يتسنى زيادة مستوى المعرفة ونسبة الرضا عند المريض (٨٠، ٨١).

والالتزام المريض بالعلاج المناعي للحساسية أمر غاية في الأهمية لفعالية العلاج. عدم التزام المريض بجدول العلاج المناعي للحساسية مع التوقف المبكر عن مداومة العلاج أمور شائعة (٨٢). وهناك نتائج متناقضة حول معدلات الالتزام بالعلاج المناعي للحساسية ولكنها تشير إلى انخفاض نسبة الالتصاق بالعلاج (٨٣). ويوفر الجدول الزمنى المنظم تنظيماً جيداً والخاص باختصاصي علاج الحساسية ليس فقط الفرصة لزيادة معدلات الأمان والسلامة ولكنه يوفر أيضاً إمكانية المتابعة عن قرب ويزيد من التصاق المريض بالعلاج (٨٢). ويجب تطبيق منظومة القرار المشترك من منظور طبي قانوني وبالاستعانة بالمعلومات الطبية الجارية. بالإضافة إلى أنه يجب على الطبيب المعالج الالتزام بتعريف المريض بكافة الخيارات المتاحة للعلاج، كما يجب اطلاقه على كافة المخاطر والفوائد المقرونة بخطة العلاج وذلك وفقاً للمعايير المهنية (٨٤).

#### ٣. ٤. آراء الصيدلاني

معظم مرضى حساسية الأنف يقومون بإدارة ذاتية لخطة العلاج مع القيام بتفاعلات غير كافية مع طبيههم المعالج (٨٥). ويمثل الصيدالنة المخالطين بالمجتمع معظم المهنيين الصحيين الذين يسهل ويتيسر الوصول إليهم بالنسبة للجمهور. وتعتبر حساسية الأنف واحدة من الأمراض الأكثر شيوعاً التي يقوم بإدارة علاجها الصيدالنة (٨٦، ٨٧). وفي العديد من البلدان تتوفر منتجات العلاج المناعي في الصيدليات ويجب أن يتم إطلاع الصيدلاني اطلاقاً جيداً بهذه المنتجات. وقد يلعب الصيدلاني دوراً هاماً في تثقيف المرضى بخصوص الالتزام بالجدول الزمنى للعلاج والالتزامات المطلوبة للعلاج المناعي للحساسية وأيضاً الفوائد والمخاطر المرتبطة بهذا النوع من العلاج.

#### ٣. ٥. آراء الممارس العام

في العديد من البلدان يتم تشخيص وعلاج أمراض الحساسية بصورة شبه حصرية في مراكز الرعاية الأولية (٨٨، ٨٩). وتلعب مراكز الرعاية الصحية الأولية دوراً حيوياً في علاج حساسية الأنف وصنع قرار مشترك محوره المريض وذلك يرجع لاستمرارية هذه المراكز وسهولة الوصول إليها ودورها الشامل (٩٠، ٩١). ومع ذلك عدد قليل من الممارسين العاميين يتلقى تدريب رسمي خاص بأمراض الحساسية في المرحلة الجامعية أو مرحلة الدراسات العليا (٩٢). ويمكن إجراء العلاج المناعي تحت الجلد في مراكز الرعاية الصحية الأولية على الرغم من ارتباطها ببعض المخاطر ولكن يمكن التقليل من هذه المخاطر عن طريق إسناد مهمة إعطائها إلى ممارسين عاميين مدربين سوف يقوموا باختيار دقيق للمرضى في بيئة مناسبة مع وجود إمكانيات في مراكز الرعاية الأولية الصحية لعلاج تفاعلات الحساسية المفرطة (٩٣، ٩٤).

#### ٣. ٦. المنهج العملي للتطبيق وانتقاء المرضى بالنسبة للعلاج المناعي

يجب ان يحدد العلاج المناعي للحساسية عن طريق متخصص. وتطبيق منظومة القرار المشترك امر أساسي في العلاج المناعي للحساسية. ويعد العلاج المناعي للحساسية علاج باهظ الثمن في العديد من الدول ويجب اعطائه لمجموعة منتقاة من المرضى. بالإضافة الي أنه يجب إعلام المرضى سواء كان هذا العلاج المناعي مغطى بنظام التأمين الصحي أو بنظام شركات التأمين الطبي أو أنه سوف يقوم بتحمل إما جزء من التكاليف او تحمل تكاليف العلاج كاملة.

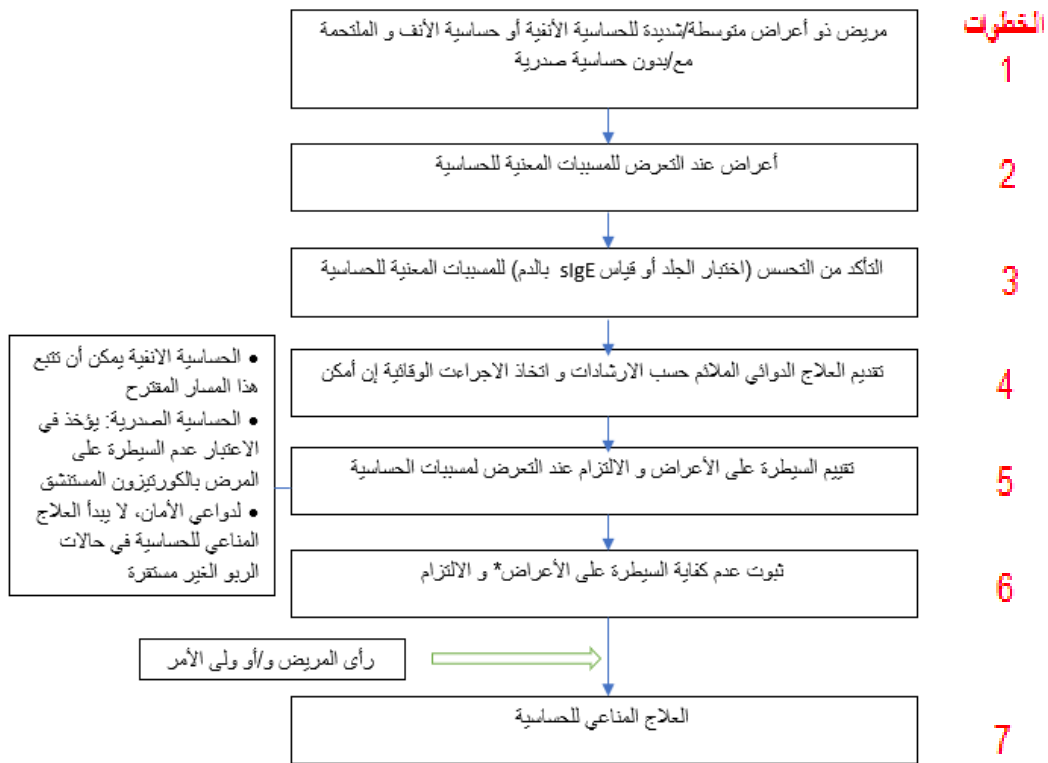
٣.٦.١. انتقاء مرضى الحساسية المناسبين للعلاج المناعي  
لقد تم اقتراح دور الأحكام الطبية في اختيار نظام العلاج المناعي وذلك في اجتماع لمجموعة خبراء (٩٥) (جدول ٥).

**جدول (٥): الأحكام الطبية في إشارة إلى العلاج المناعي للحساسية (معدل من المراجع رقم ٦٥ و ٩٥)**

١. التشخيص الدقيق مع أخذ التاريخ المرضي، اختبارات وخز الجلد و/ أو عمل اختبار الجلوبيولين المناعي E المتخصص وإذا لزم الأمر يمكن الاعتماد في التشخيص على التشخيص المختبري للعناصر المحللة وفي بعض الحالات النادرة قد نحتاج إلى اختبارات الإثارة.
٢. مؤشرات الإثبات: التهاب الأنف التحسسي والتهاب الملتحمة التحسسي و/ أو الربو الشعبي.
٣. أعراض الحساسية الناجمة غالباً عن التعرض لمسبب الحساسية ذو الصلة.
٤. تصنيف المرضى: السيطرة الضعيفة على الأعراض بالرغم من العلاج الملائم حسب القواعد الإرشادية العلمية مع الالتزام بالعلاج في أثناء موسم الحساسية و/ أو تغير التاريخ الطبيعي للحساسية. وقد تصبح التقنيات المحمولة ذات أهمية في تصنيف المرض mHealth biomarker
٥. توضيح فاعلية وأمان المنتج من خلال التجارب المعنية.
٦. المشاركة في اتخاذ القرار: تمثل رؤية المريض وولي الأمر عنصر رئيسي.

ولقد تم اقتراح اتخاذ نهج الطب الدقيق في أمراض الحساسية (الرسم ٤) (٦٥، ٩٥). ففي بعض الأحوال، يمكن تقديم العلاج المناعي لمرضى حساسية الأنف - المسيطر على مرضهم بالأدوية - في ظروف معينة مثل إصابتهم بالحساسية الصدرية المصاحبة للعواصف (٩٧، ٩٨). ويجب وضع العلاج المناعي للحساسية في الاعتبار حتى في الحالات المتوسطة الشدة من الحساسية الأنفية خاصة (وليس حصراً) في المرضى الذين يعانون من تهيج الحساسية الصدرية في موسم حبوب اللقاح ويتعرضون لمخاطر المناطق الجغرافية.

**رسم ٤: مسار الطب الدقيق للعلاج المناعي (معدل من المراجع رقم ٦٥ و ٩٥)**



٣.٦.٢. حساسية الأنف وحساسية الأنف وملتحمة العين في المراهقين والبالغين  
عادة ما تقترح القواعد الإرشادية وتصريحات الخبراء في مجال العلاج الدوائي للحساسية الأنفية، النهج الملخص في صندوق ١ (١٦-١٨). وكل الأدوية المقترحة تعتبر آمنة في جرعاتها المعتادة، فيما عدا مضادات الهيستامين من الجيل الأول ومستودعات الكورتيزون العضلية والتي يجب تجنبها (٥٥).

لتصاعد أو تقليل العلاج توجد خطوط إرشادية أصدرتها MACVIA (رسم ٢ ب) (٢١)



### ٣.٦.٣ الحساسية الصدرية في المراهقين والبالغين

لا ينبغي اللجوء للعلاج المناعي للحساسية في حالات الحساسية الصدرية الشديدة و/أو غير المسيطر عليها (٩٩). العلاج البيولوجي في الحساسية الصدرية الشديدة والعلاج المناعي لأمراض الحساسية موجهان لقطاعات مختلفة ولا يوجد حتى الآن نهج علاجي للربو. ولقد أقرت GINA العلاج المناعي تحت اللسان (SLIT) للربو المسبب بعثة الفراش (١٠٠). و بالنسبة لأقرص العلاج المناعي لعثة الفراش (١٠١) المصحح بها: أ) يجب أن لا يكون المريض قد عانى من تهيج الحساسية الصدرية في الأشهر الثلاثة السابقة لبدء العلاج المناعي للحساسية، ب) في مرضى الحساسية الصدرية المصابين بحدوث حادة في الجهاز التنفسي، يتم تأخير البدء في العلاج المناعي لحين زوال هذه العدوى، ج) العلاج المناعي للحساسية لا يشار إليه في علاج حالات التهيج الحاد للحساسية الصدرية و في مثل هذه الحالات ينصح المرضى بالجوء للرعاية الطبية الفورية في حالة التدهور المفاجئ للحساسية الصدرية، د) يستعمل العلاج المناعي لحساسية عثة الفراش في البداية كعلاج اضافي للعلاج الدوائي المتحكم بالربو و يجب أن يكون تخفيض جرعات علاجات الحساسية الصدرية تدريجياً و تحت اشراف الطبيب حسب القواعد الإرشادية للعلاج. ولا يوجد علاج مناعي آخر مصرح به في أوروبا كعلاج أولي للحساسية الصدرية.

### ٣.٦.٤ تعدد الاعتلال

يعتبر تعدد الاعتلال – التواجد المتزامن لعدة أمراض حساسية في ذات الشخص - أمر شائع جدا في أمراض الحساسية وأكثر من ٨٥ % من مرضى الحساسية الصدرية عندهم أيضا حساسية أنفية. ومن ناحية أخرى فقط ٢٠ الى ٣٠ بالمائة من مرضى الحساسية الأنفية مصابون أيضا بالحساسية الصدرية. وتعدد الاعتلال مع الحساسية الصدرية يزيد من شدة الحساسية الصدرية (١٠٢). ويمكن للعلاج المناعي للحساسية السيطرة على تعدد الاعتلال بحساسية الأنف والملتحمة والحساسية الصدرية. وفي تلك الحالات مع الاقرار بأقرص العلاج المناعي تحت اللسان لحساسية عثة الفراش (١٠١)، يؤخذ بتعدد الاعتلال كمؤشر للعلاج المناعي لحساسية عثة الغبار المنزلي.

### ٣.٦.٥ الأطفال

علاج الحساسية المناعي فعال في الأطفال (١٠٣) وله تأثير طويل المدى بعد توقفه (١٠٤). وقد أشارت دراسة حديثة عن العلاج المناعي تحت اللسان (١٠٥) وأخرى سابقة عن العلاج المناعي تحت الجلد (١٠٦) وكذلك دراسة تحليلية (١٠٧) بخصوص حساسية حبوب لقاح الحشائش إلى وجود بعض الأدلة على أن العلاج المناعي يمكن أن يؤخر أو يمنع حدوث الحساسية الصدرية في الأطفال المصابين بالحساسية الأنفية. إلا أن الدراسة التحليلية بينت انخفاض محدود في الخطورة قصيرة المدى لحدوث حساسية الصدر مع عدم وضوح الفائدة على المدى الطويل (١٠٧). وبالتالي فإن العلاج المناعي للحساسية يمكن الأخذ به في الأطفال المصابين بالحساسية الأنفية المتوسطة الشدة/ الشديدة في حالة عدم السيطرة عليها بالعلاج الدوائي. في الأطفال غير المصابين بالحساسية الصدرية تؤخذ إمكانية منع حدوث الحساسية الصدرية في الاعتبار بالرغم أن الأمر يحتاج إلى العديد من الدراسات لتأكيد ذلك (٥٦).

### ٣.٦.٦ علاج الحساسية المناعي في البالغين الأكبر سنا

تختلف خصائص الحساسية والخصائص المناعية في كبار السن المصابين بالحساسية عن هؤلاء من متوسطي الأعمار. وقد اقترحت دراسات محدودة أن العلاج المناعي للحساسية يمكن أن يكون فعال في هذه الفئة العمرية (١٠٨)، لكن هناك الحاجة لمزيد من المعلومات.

### ٣.٧ نظام mHealth في نهج الطب الدقيق لعلاج الحساسية المناعي

**تصنيف المرضى** يمكن تسهيله باستخدام المفكرات الإلكترونية عن طريق الهواتف الخلوية (٢٠، ١٠٩) وأدوات mHealth الأخرى. وبعد سنة واحدة من الاستطلاع، يستطيع الأطباء تحديداً وجود الأعراض المتوسطة الشدة – الشديدة من عدمه، ب) احتمالية تزامن الأعراض مع موسم حبوب اللقاح أو عند التعرض لمسببات الحساسية الأخرى، ج) مدى الالتزام بالعلاج الدوائي، د) المدة الزمنية لعدم السيطرة على الأعراض، هـ) تأثير الانتاجية في العمل أو المدرسة. وقد يساعد في المستقبل نظام الكتروني للدعم في اتخاذ القرار الإكلينيكي لاختيار مرضى العلاج المناعي للحساسية (٢٢).

**متابعة المرضى الخاضعين للعلاج المناعي للحساسية:** يمكن اتخاذ نفس النهج لمتابعة المرضى الخاضعين للعلاج المناعي للحساسية لتقييم مدة فاعليته (١١٠).

### الخلاصة:

العلاج المناعي للحساسية هو علاج فعال لأمراض الحساسية الناجمة عن مسببات الحساسية المستنشقة. إلا ان استعماله يجب أن يكون مقصوراً على حالات مختارة بعناية وغير مستجيبة للعلاج الدوائي الملائم وحسب القواعد الإرشادية ولهؤلاء المتاح لهم العلاج المناعي الفعال مقارنة بالتكلفة.

## REFERENCES

1. Bousquet J, Hellings PW, Agache I, Amat F, Annesi-Maesano I, Ansotegui IJ, et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) Phase 4 (2018): Change management in allergic rhinitis and asthma multimorbidity using mobile technology. J Allergy Clin Immunol. 2019;143(3):864-79.
2. Bousquet JJ, Schunemann HJ, Togias A, Erhola M, Hellings PW, Zuberbier T, et al. Next-generation ARIA care pathways for rhinitis and asthma: a model for multimorbid chronic diseases. Clin Transl Allergy. 2019;9:44.
3. Bousquet J, Arnavielhe S, Bedbrook A, Bewick M, Laune D, Mathieu-Dupas E, 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.
4. Bousquet J, Bedbrook A, Czarlewski W, Onorato GL, Arnavielhe S, Laune D, et al. Guidance to 2018 good practice: ARIA digitally-enabled, integrated, person-centred care for rhinitis and asthma. Clin Transl Allergy. 2019;9:16.

5. Bousquet J, Anto JM, Annesi-Maesano I, Dedeu T, Dupas E, Pepin JL, 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.
6. Campbell H, Hotchkiss R, Bradshaw N, Porteous M. Integrated care pathways. *BMJ*. 1998;316(7125):133-7.
7. Hujala A, Taskinen H, Rissanen S. In: Richardson E, van Ginneken E, editors. How to support integration to promote care for people with multimorbidity in Europe? European Observatory Policy Briefs. Copenhagen (Denmark)2017.
8. Palmer K, Marengoni A, Forjaz MJ, Jureviciene E, Laatikainen T, Mammarella F, 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(1):4-11.
9. Bousquet J, Addis A, Adcock I, Agache I, Agusti A, Alonso A, et al. Integrated care pathways for airway diseases (AIRWAYS-ICPs). *Eur Respir J*. 2014;44(2):304-23.
10. Bosnic-Anticevich S, Costa E, Menditto E, Lourenco O, Novellino E, Bialek S, et al. ARIA pharmacy 2018 "Allergic rhinitis care pathways for community pharmacy". *Allergy*. 2019.
11. Bousquet J, Pfaar O, Togias A, Schunemann HJ, Ansotegui I, Papadopoulos NG, et al. 2019 ARIA Care pathways for allergen immunotherapy. *Allergy*. 2019.
12. Bousquet J, Schünemann H, Togias A, Bachert C, Erhola M, Hellings P, et al. Next-generation ARIA guidelines for allergic rhinitis based on GRADE and real-world evidence. *J Allergy Clin Immunol*. 2019;in press.
13. Bousquet J, Pham-Thi N, Bedbrook A, Agache I, Annesi-Maesano I, Ansotegui I, et al. Next-generation care pathways for allergic rhinitis and asthma multimorbidity: a model for multimorbid non-communicable diseases-Meeting Report (Part 1). *J Thorac Dis*. 2019;11(8):3633-42.
14. 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(4):682-8 e6.
15. Sherman RE, Anderson SA, Dal Pan GJ, Gray GW, Gross T, Hunter NL, et al. Real-World Evidence - What Is It and What Can It Tell Us? *N Engl J Med*. 2016;375(23):2293-7.
16. Brozek JL, Bousquet J, Baena-Cagnani CE, Bonini S, Canonica GW, Casale TB, et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) guidelines: 2010 revision. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;126(3):466-76.
17. Brozek JL, Bousquet J, Agache I, Agarwal A, Bachert C, Bosnic-Anticevich S, et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) Guidelines - 2016 Revision. *J Allergy Clin Immunol*. 2017;140(4):950-8.
18. Dykewicz MS, Wallace DV, Baroody F, Bernstein J, Craig T, Finegold I, et al. Treatment of seasonal allergic rhinitis: An evidence-based focused 2017 guideline update. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2017;119(6):489-511 e41.
19. Bousquet J, Devillier P, Anto JM, Bewick M, Haahtela T, Arnavielhe S, et al. Daily allergic multimorbidity in rhinitis using mobile technology: A novel concept of the MASK study. *Allergy*. 2018;73(8):1622-31.
20. Bousquet J, Devillier P, Arnavielhe S, Bedbrook A, Alexis-Alexandre G, van Eerd M, et al. Treatment of allergic rhinitis using mobile technology with real-world data: The MASK observational pilot study. *Allergy*. 2018;73(9):1763-74.
21. Bousquet J, Schunemann HJ, Hellings PW, Arnavielhe S, Bachert C, Bedbrook A, et al. MACVIA clinical decision algorithm in adolescents and adults with allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2016;138(2):367-74 e2.
22. Courbis AL, Murray RB, Arnavielhe S, Caimmi D, Bedbrook A, Van Eerd M, et al. Electronic Clinical Decision Support System for allergic rhinitis management: MASK e-CDSS. *Clin Exp Allergy*. 2018;48(12):1640-53.
23. Horak F, Bruttman G, Pedrali P, Weeke B, Frolund L, Wolff HH, et al. A multicentric study of loratadine, terfenadine and placebo in patients with seasonal allergic rhinitis. *Arzneimittelforschung*. 1988;38(1):124-8.
24. Hampel FC, Ratner PH, Van Bavel J, Amar NJ, Daftary P, Wheeler W, et al. Double-blind, placebo-controlled study of azelastine and fluticasone in a single nasal spray delivery device. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2010;105(2):168-73.
25. Kaszuba SM, Baroody FM, deTineo M, Haney L, Blair C, Naclerio RM. Superiority of an intranasal corticosteroid compared with an oral antihistamine in the as-needed treatment of seasonal allergic rhinitis. *Arch Intern Med*. 2001;161(21):2581-7.
26. Glacy J, Putnam K, Godfrey S, Falzon L, Mauger B, Samson D, et al. Treatments for Seasonal Allergic Rhinitis. AHRQ Comparative Effectiveness Reviews. Rockville (MD)2013.
27. "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.

28. 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.
29. 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(6):595-604.
30. 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(4):499-503.
31. Bousquet J, Meltzer EO, Couroux P, Koltun A, Kopietz F, Munzel U, 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(5):1726-32.
32. Patel P, Roland PS, Marple BF, Benninger PJ, Margalias H, Brubaker M, et al. An assessment of the onset and duration of action of olopatadine nasal spray. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2007;137(6):918-24.
33. Salapatek AM, Lee J, Patel D, D'Angelo P, Liu J, Zimmerer RO, Jr., 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(3):221-9.
34. Horak F, Zieglmayer UP, Zieglmayer R, Kavina A, Marschall K, Munzel U, 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(1):151-7.
35. Zieglmayer P, Zieglmayer R, Bareille P, Rousell V, Salmon E, Horak F. 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(6):1833-40.
36. Murdoch RD, Bareille P, Ignar D, Miller SR, Gupta A, Boardley R, 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(8):1346-55.
37. Sleurs K, Seys S, Bousquet J, Fokkens W, Gorris S, Pugin B, et al. Mobile health tools for the management of chronic respiratory diseases. *Allergy.* 2019.
38. Bousquet J, Hellings PW, Agache I, Bedbrook A, Bachert C, Bergmann KC, 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.
39. Menditto E, Guerriero F, Orlando V, Crola C, Di Somma C, Illario M, et al. Self-Assessment of Adherence to Medication: A Case Study in Campania Region Community-Dwelling Population. *J Aging Res.* 2015;2015:682503.
40. Bonini M. Electronic health (e-Health): emerging role in asthma. *Curr Opin Pulm Med.* 2017;23(1):21-6.
41. Pizzulli A, Perna S, Florack J, Pizzulli A, Giordani P, Tripodi S, et al. The impact of telemonitoring on adherence to nasal corticosteroid treatment in children with seasonal allergic rhinoconjunctivitis. *Clin Exp Allergy.* 2014;44(10):1246-54.
42. Price D, Scadding G, Ryan D, Bachert C, Canonica GW, Mullol J, et al. The hidden burden of adult allergic rhinitis: UK healthcare resource utilisation survey. *Clin Transl Allergy.* 2015;5:39.
43. Bousquet J, Murray R, Price D, Somekh D, Munter L, Phillips J, et al. The allergic allergist behaves like a patient. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2018;121(6):741-2.
44. Bousquet J, Arnavielhe S, Bedbrook A, Alexis-Alexandre G, Eerd Mv, Murray R, et al. Treatment of allergic rhinitis using mobile technology with real world data: The MASK observational pilot study. *Allergy.* 2018:sous presse.
45. Bedard A, Basagana X, Anto JM, Garcia-Aymerich J, Devillier P, Arnavielhe S, et al. Mobile technology offers novel insights into the control and treatment of allergic rhinitis: The MASK study. *J Allergy Clin Immunol.* 2019;144(1):135-43 e6.
46. Patel P, Patel D, Kunjibettu S, Hall N, Wingertzahn MA. Onset of action of ciclesonide once daily in the treatment of seasonal allergic rhinitis. *Ear Nose Throat J.* 2008;87(6):340-53.
47. Wallace DV, Dykewicz MS, Bernstein DI, Blessing-Moore J, Cox L, Khan DA, et al. The diagnosis and management of rhinitis: an updated practice parameter. *J Allergy Clin Immunol.* 2008;122(2 Suppl):S1-84.
48. Roberts G, Xatzipsalti M, Borrego LM, Custovic A, Halken S, Hellings PW, et al. Paediatric rhinitis: position paper of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology. *Allergy.* 2013;68(9):1102-16.
49. Scadding GK, Kariyawasam HH, Scadding G, Mirakian R, Buckley RJ, Dixon T, 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(7):856-89.

50. Carr W, Bernstein J, Lieberman P, Meltzer E, Bachert C, Price D, et al. A novel intranasal therapy of azelastine with fluticasone for the treatment of allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2012;129(5):1282-9 e10.
51. Meltzer EO. Pharmacotherapeutic strategies for allergic rhinitis: matching treatment to symptoms, disease progression, and associated conditions. *Allergy Asthma Proc.* 2013;34(4):301-11.
52. Seidman MD, Gurgel RK, Lin SY, Schwartz SR, Baroody FM, Bonner JR, et al. Clinical practice guideline: allergic rhinitis executive summary. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2015;152(2):197-206.
53. Seidman MD, Gurgel RK, Lin SY, Schwartz SR, Baroody FM, Bonner JR, et al. Clinical practice guideline: Allergic rhinitis. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2015;152(1 Suppl):S1-43.
54. 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.
55. Church MK, Maurer M, Simons FE, Bindslev-Jensen C, van Cauwenberge P, Bousquet J, et al. Risk of first-generation H(1)-antihistamines: a GA(2)LEN position paper. *Allergy.* 2010;65(4):459-66.
56. Halken S, Larenas-Linnemann D, Roberts G, Calderon MA, Angier E, Pfaar O, et al. EAACI guidelines on allergen immunotherapy: Prevention of allergy. *Pediatr Allergy Immunol.* 2017;28(8):728-45.
57. Bonertz A, Roberts G, Slater JE, Bridgewater J, Rabin RL, Hoefnagel M, 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(4):816-26.
58. Roberts G, Pfaar O, Akdis CA, Ansotegui IJ, Durham SR, Gerth van Wijk R, et al. EAACI Guidelines on Allergen Immunotherapy: Allergic rhinoconjunctivitis. *Allergy.* 2018;73(4):765-98.
59. Ryan D, Gerth van Wijk R, Angier E, Kristiansen M, Zaman H, Sheikh A, et al. Challenges in the implementation of the EAACI AIT guidelines: A situational analysis of current provision of allergen immunotherapy. *Allergy.* 2018;73(4):827-36.
60. Pfaar O, Bachert C, Bufe A, Buhl R, Ebner C, Eng P, 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(8):282-319.
61. Muraro A, Roberts G, Halken S, Agache I, Angier E, Fernandez-Rivas M, et al. EAACI guidelines on allergen immunotherapy: Executive statement. *Allergy.* 2018;73(4):739-43.
62. Zielen S, Devillier P, Heinrich J, Richter H, Wahn U. Sublingual immunotherapy provides long-term relief in allergic rhinitis and reduces the risk of asthma: A retrospective, real-world database analysis. *Allergy.* 2018;73(1):165-77.
63. 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(5):437-52.
64. Meadows A, Kaambwa B, Novielli N, Huissoon A, Fry-Smith A, Meads C, 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(27):vi, xi-xiv, 1-322.
65. Bousquet J, Khaltaev N, Cruz AA, Denburg J, Fokkens WJ, Togias A, 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.
66. Larenas-Linnemann DES, Antolin-Amerigo D, Parisi C, Nakonechna A, Luna-Pech JA, Wedi B, et al. National clinical practice guidelines for allergen immunotherapy: An international assessment applying AGREE-II. *Allergy.* 2018;73(3):664-72.
67. Bonertz A, Roberts GC, Hoefnagel M, Timon M, Slater JE, Rabin RL, et al. Challenges in the implementation of EAACI guidelines on allergen immunotherapy: A global perspective on the regulation of allergen products. *Allergy.* 2018;73(1):64-76.

68. 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.
69. Kowalski ML, Ansotegui I, Aberer W, Al-Ahmad M, Akdis M, Ballmer-Weber BK, et al. Risk and safety requirements for diagnostic and therapeutic procedures in allergology: World Allergy Organization Statement. *World Allergy Organ J.* 2016;9(1):33.
70. Bachert C, Larche M, Bonini S, Canonica GW, Kundig T, Larenas-Linnemann D, et al. Allergen immunotherapy on the way to product-based evaluation-a WAO statement. *World Allergy Organ J.* 2015;8(1):29.
71. Wheatley L, Wood R, Nadeau K, Liu A, Zoratti E, Bacharier L, et al. Mind the gaps: Clinical trial concepts to address unanswered questions in aeroallergen immunotherapy. An NIAID/AHRQ workshop. *J Allergy Clin Immunol.* 2019;in press.
72. Bousquet J, Lockey R, Malling HJ, Alvarez-Cuesta E, Canonica GW, Chapman MD, 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(5 Pt 1):401-5.
73. Didier A, Malling HJ, Worm M, Horak F, Jager S, Montagut A, 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(6):1338-45.
74. Nelson H, Blaiss M, Nolte H, Wurtz SO, Andersen JS, Durham SR. Efficacy and safety of the SQ-standardized grass allergy immunotherapy tablet in mono- and polysensitized subjects. *Allergy.* 2013;68(2):252-5.
75. Durham SR, Emminger W, Kapp A, de Monchy JG, Rak S, Scadding GK, 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(3):717-25 e5.
76. 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(3):569-74, 74 e1-74 e7.
77. Passalacqua G, Baena-Cagnani CE, Bousquet J, Canonica GW, Casale TB, Cox L, et al. Grading local side effects of sublingual immunotherapy for respiratory allergy: speaking the same language. *J Allergy Clin Immunol.* 2013;132(1):93-8.
78. Baiardini I, Puggioni F, Menoni S, Boot JD, Diamant Z, Braido F, et al. Patient knowledge, perceptions, expectations and satisfaction on allergen-specific immunotherapy: a survey. *Respir Med.* 2013;107(3):361-7.
79. 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.
80. Chivato T, Alvarez-Calderon P, Panizo C, Abengozar R, Alias C, Al-Baech A, 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.
81. Skoner DP, Blaiss MS, Dykewicz MS, Smith N, Leatherman B, Bielory L, et al. The Allergies, Immunotherapy, and Rhinoconjunctivitis (AIRS) survey: patients' experience with allergen immunotherapy. *Allergy Asthma Proc.* 2014;35(3):219-26.
82. Pitsios C, Dietis N. Ways to increase adherence to allergen immunotherapy. *Curr Med Res Opin.* 2018:1-9.
83. Bender BG, Lockey RF. Solving the Problem of Nonadherence to Immunotherapy. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2016;36(1):205-13.
84. 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.
85. Kuehl BL, Abdunour 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.
86. Bosnic-Anticevich S, Kritikos V, Carter V, Yan KY, Armour C, Ryan D, et al. Lack of asthma and rhinitis control in general practitioner-managed patients prescribed fixed-dose combination therapy in Australia. *J Asthma.* 2018;55(6):684-94.
87. Bosnic-Anticevich S, Costa E, Menditto E, Lourenco O, Novellino E, Bialek S, et al. ARIA pharmacy 2018 "Allergic rhinitis care pathways for community pharmacy". *Allergy.* 2018.
88. Jutel M, Papadopoulos NG, Gronlund H, Hoffman HJ, Bohle B, Hellings P, et al. Recommendations for the allergy management in the primary care. *Allergy.* 2014;69(6):708-18.
89. Finlay I, Egner W. Allergy--will we ever meet the unmet need? *J R Soc Med.* 2010;103(11):430-1.

90. Hellings PW, Fokkens WJ, Bachert C, Akdis CA, Bieber T, Agache I, 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(9):1297-305.
91. Pinnock H, Thomas M, Tsiligianni I, Lisspers K, Ostrem A, Stallberg B, et al. The International Primary Care Respiratory Group (IPCRG) Research Needs Statement 2010. *Prim Care Respir J*. 2010;19 Suppl 1:S1-20.
92. 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(1):16-21.
93. Alvarez-Cuesta E, Bousquet J, Canonica GW, Durham SR, Malling HJ, Valovirta E. Standards for practical allergen-specific immunotherapy. *Allergy*. 2006;61 Suppl 82:1-20.
94. Landi M, Meglio P, Praitano E, Lombardi C, Passalacqua G, Canonica GW. The perception of allergen-specific immunotherapy among pediatricians in the primary care setting. *Clin Mol Allergy*. 2015;13(1):15.
95. Canonica GW, Bachert C, Hellings P, Ryan D, Valovirta E, Wickman M, et al. Allergen Immunotherapy (AIT): a prototype of Precision Medicine. *World Allergy Organ J*. 2015;8(1):31.
96. Canonica GW, Ansotegui IJ, Pawankar R, Schmid-Grendelmeier P, van Hage M, Baena-Cagnani CE, et al. A WAO - ARIA - GA(2)LEN consensus document on molecular-based allergy diagnostics. *World Allergy Organ J*. 2013;6(1):17.
97. 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.
98. O'Hehir RE, Varese NP, Deckert K, Zubrinich CM, van Zelm MC, Rolland JM, et al. Epidemic Thunderstorm Asthma Protection with Five-Grass Pollen Tablet Sublingual Immunotherapy: A Clinical Trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2018;198(1):126-8.
99. Pitsios C, Demoly P, Biló MB, Gerth van Wijk R, Pfaar O, Sturm GJ, et al. Clinical contraindications to allergen immunotherapy: an EAACI position paper. *Allergy*. 2015;70(8):897-909.
100. Global Strategy for Asthma Management and Prevention (2018 update). *wms-GINA-2018-report-V13-002pdf*. 2018.
101. Summary of product characteristics. Acarizax 12 SQ-HDM oral lyophilisate. European Medicines Agency. [https://mriacts-mrpeu/Human/Downloads/DE\\_H\\_1947\\_001\\_FinalS PCpdf](https://mriacts-mrpeu/Human/Downloads/DE_H_1947_001_FinalS PCpdf). 2016.
102. Amaral R, Fonseca JA, Jacinto T, Pereira AM, Malinovsky A, Janson C, 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.
103. Masuyama K, Okamoto Y, Okamiya K, Azuma R, Fujinami T, Riis B, et al. Efficacy and safety of SQ house dust mite sublingual immunotherapy-tablet in Japanese children. *Allergy*. 2018.
104. 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(3):275-90.
105. Valovirta E, Petersen TH, Piotrowska T, Laursen MK, Andersen JS, Sorensen HF, 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(2):529-38 e13.
106. Moller C, Dreborg S, Ferdousi HA, Halken S, Host A, Jacobsen L, et al. Pollen immunotherapy reduces the development of asthma in children with seasonal rhinoconjunctivitis (the PAT-study). *J Allergy Clin Immunol*. 2002;109(2):251-6.
107. Kristiansen M, Dhimi S, Netuveli G, Halken S, Muraro A, Roberts G, et al. Allergen immunotherapy for the prevention of allergy: A systematic review and meta-analysis. *Pediatr Allergy Immunol*. 2017;28(1):18-29.
108. 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.
109. Bousquet J, Arnavielhe S, Bedbrook A, Fonseca J, Morais Almeida M, Todo Bom 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(2):505-10.
110. Pfaar O, Demoly P, Gerth van Wijk R, Bonini S, Bousquet J, Canonica GW, 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):854-67.