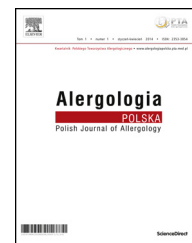


Dostępne online www.sciencedirect.com

ScienceDirect

journal homepage: www.elsevier.com/locate/alergo

Praca poglądowa/Review

Czy biurokracja ograniczy stosowanie immunoterapii alergenowej u dzieci?



Does bureaucracy restrict the use of allergen immunotherapy in children?

Ewa Cichocka-Jarosz *

Klinika Chorób Dzieci Katedry Pediatrii UJ CM, kierownik Katedry i Kliniki: prof. Przemko Kwinta, Kraków, Polska

INFORMACJE O ARTYKULE

Historia artykułu:

Otrzymano: 29.01.2016

Zaakceptowano: 07.04.2016

Dostępne online: 18.04.2016

Słowa kluczowe:

- wytyczne
- immunoterapia alergenowa
- dzieci
- plan badań pediatrycznych

Keywords:

- Recommendations
- Allergen immunotherapy
- Children
- Pediatric investigational plan

A B S T R A C T

Guidelines (recommendations) created by scientific societies or panels of experts do not have the strength of regulations, but as they rely on current evidence based medicine, they are the source of important medical knowledge in every day practice. Guidelines should be discriminated from standards, which are legal regulations being an area of responsibility of ministry of health. Allergen immunotherapy is one of the fundamental procedures in allergology.

Current national and international guidelines critically review and up-date the knowledge addressed to allergen immunotherapy. For different reasons AIT is especially beneficial for children. In the European Union registration of allergen products for both diagnostic and treatment purposes is regulated by certain directives and is subject to supervision of European Medical Agency. For the purpose of performing high quality clinical trials with allergen immunotherapy in children, pediatric investigational plan was introduced. Its high requirements create a high-risk situation which may limit introduction of AIT in pediatric population. It arises concern of medical authorities.

© 2016 Polish Society of Allergology. Published by Elsevier Sp. z o.o. All rights reserved.

Wprowadzenie

Wysokie wymagania stawiane świadczeniodawcom usług medycznych, konieczność ciągłej edukacji i śledzenia postępu w medycynie powodują, że chętnie sięgamy do tzw. wytycznych (rekomendacji) opracowanych przez towarzystwa

naukowe lub zespoły ekspertów. Zalecenia te, pomimo że nie mają charakteru prawnego, bazują na aktualnej wiedzy klinicznej i tworzone są zgodnie z zasadami medycyny opartej na dowodach (Evidence Based Medicine; EBM – wykorzystywanie w postępowaniu klinicznym najbardziej wiarygodnych dowodów naukowych dotyczących bezpieczeństwa i skuteczności leczenia), sankcjonują podejmowanie określonych decyzji

* Adres do korespondencji: Klinika Chorób Dzieci Katedry Pediatrii UJ CM, ul. Wielicka 265, 30-663 Kraków, Polska. Tel.: +48 12 6582011 wew. 1655.

Adres email: mijarosz@cyf-kr.edu.pl.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.alergo.2016.04.002>

2353-3854/© 2016 Polish Society of Allergology. Published by Elsevier Sp. z o.o. All rights reserved.

diagnostycznych lub leczniczych i stanowią niezwykle ważne wskazówki merytoryczne w codziennej praktyce lekarskiej.

W polskim prawodawstwie od pojęcia wytycznych należy odróżnić pojęcie standardów medycznych, rozumianych jako umocowane prawnie akty normatywne odnoszące się do określonych działań diagnostycznych, leczniczych, profilaktycznych, organizacyjnych czy kontrolnych w służbie zdrowia. Standardy te mają charakter obowiązujących, opartych na przepisach prawa norm postępowania, a odstępstwo od nich pociąga konsekwencje prawne. Podstawowym aktem prawnym odnoszącym się do standardów medycznych w Polsce jest art. 22 punkt 5 Ustawy o działalności leczniczej z dnia 15.04.2011 (Dz.U 2011 Nr 112 poz. 654), z którego wynika, że określanie wiążących prawnie standardów medycznych pozostaje w gestii ministra zdrowia („minister właściwy do spraw zdrowia może określić, w drodze rozporządzenia, standardy postępowania medycznego w wybranych dziedzinach medycyny lub w określonych podmiotach wykonujących działalność leczniczą, kierując się potrzebą zapewnienia odpowiedniej jakości świadczeń zdrowotnych”).

Wytyczne dotyczące immunoterapii alergenowej

Immunoterapia alergenowa (*allergen immunotherapy*; AIT) jest jedną z podstawowych procedur alergologicznych, której historia liczy 105 lat w odniesieniu do leczenia drogą podskórną, a 25 lat w odniesieniu do leczenia podjęzykowego [1]. Mechanizmy immunotolerancji uruchomiane przez swoistą immunoterapię prowadzą do zmniejszenia stanu zapalnego w chorobach atopowych oraz obniżenia ryzyka anafilaksji w alergii na jad owadów. Mechanizmy oddziaływania AIT zostały dobrze zdefiniowane na poziomie wczesnej desensytyzacji z obniżeniem aktywacji komórek efektorowych (mastocytów i bazofilów), wczesnej indukcji tolerancji poprzez wzrost ekspresji Treg, Breg i supresję Th2, Th1, oraz późnej desensytyzacji mastocytów tkankowych i eozynofili z ograniczeniem uwalniania ich mediatorów oraz późnej modyfikacji odpowiedzi humoralnej (obniżenie stężenia swoistych IgE w krwi, obniżenie reaktywności skóry w testach skórnych, wzrost stężenia IgG4) [2].

Adresatami AIT są pacjenci od 5. roku życia (dopuszczalne obniżenie granicy do 3. roku życia w uzasadnionych przypadkach), bez innych ograniczeń wiekowych. Uważa się, że u dzieci efekty leczenia są lepsze niż u dorosłych – okres przewlekłego zapalenia alergicznego trwa relatywnie krótko, układ immunologiczny dobrze odpowiada na leczenie immunomodulujące, a wcześniej rozpoczęte leczenie zapobiega nabywaniu uczulenia na nowe alergeny oraz progresji choroby, stanowiąc prewencję astmy u dzieci z alergicznym nieżytem nosa. Z tego powodu AIT właśnie u dzieci odgrywa szczególną rolę w modyfikacji przebiegu choroby alergicznej [3]. Obowiązujące krajowe i międzynarodowe wytyczne aktualizują dostępną wiedzę na temat zasad stosowania immunoterapii alergenowej. Tylko na przestrzeni ostatnich 5 lat ukazały się wytyczne amerykańskich towarzystw naukowych (*American Academy of Allergy, Asthma and Immunology*, *American College of Allergy, Asthma and Immunology*, *Joint Council of Allergy, Asthma and Immunology*; AAAAI/

ACAAI/JCAAI) [4], wspólne wytyczne brytyjskiego towarzystwa alergologii i immunologii klinicznej (*British Society of Allergy Clinical Immunology*; BSACI) i komitetu ds. standardów w opiece (*Standards of Care Committee*; SOCC) [5], wytyczne światowej organizacji alergii (*World Allergy Organization*, WAO) [6], wspólne wytyczne niemieckojęzycznych towarzystw naukowych (niemieckiego towarzystwa alergologii i immunologii klinicznej – DGAKI, towarzystwa alergologii dziecięcej i medycyny środowiskowej – GPA, medycznego stowarzyszenia alergologów niemieckich – AeDA, austriackiego towarzystwa alergologii i immunologii – ÖGAI, szwajcarskiego towarzystwa alergologii i immunologii – SGAI, niemieckiego towarzystwa dermatologicznego – DDG, niemieckiego towarzystwa otorynolaryngologii, chirurgii głowy i szyi – DGHNO-KHC, niemieckiego towarzystwa pediatrii i medycyny młodzieży – DGKJ, towarzystwa pulmonologii dziecięcej – GPP, niemieckiego towarzystwa oddechowego – DGP, niemieckiego stowarzyszenia chirurgów ucha, nosa i gardła – BV-HNO, zawodowej federacji pediatrów i młodych lekarzy – BVKJ, krajowego stowarzyszenia pulmonologów – BDP, niemieckiego stowarzyszenia dermatologów – BVDD) [7] oraz wspólne międzynarodowe stanowisko ICON (*International Consensus Allergen Immunotherapy*) [8], którego autorzy są przedstawicielami największych krajowych i międzynarodowych towarzystw naukowych. Większość z tych opracowań odwołuje się do badań klinicznych randomizowanych; tylko wytyczne WAO dotyczące immunoterapii podjęzykowej bazują na badaniach randomizowanych z placebo przeprowadzonych metodą podwójnie ślepej próby. AIT jako metoda leczenia chorób alergicznych jest także rekomendowana przez programy edukacyjne implementujące EBM w alergologii jak ARIA (*Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma*) [9], GA2LEN/EAACI [10] oraz GINA (*Global Initiative for Asthma*) [11].

Obiektywizacja wyników

Rosnące wymagania stawiane badaniom naukowym mają na celu krytyczną ocenę jakości danych i klasyfikację siły zaleceń. Stosowane na przestrzeni lat przez autorów metody obiektywizacji wyników badań w odniesieniu do wytycznych AIT są w pewnym zakresie zbliżone i obejmują metodę Paula Shekelle, metodę Delphi oraz system GRADE (*Grades of Recommendation, Assessment, Development*). Ten ostatni wykorzystywany jest m.in. w przeglądach systematycznych niezależnej międzynarodowej organizacji *Cochrane Collaboration*, brytyjskiego *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE), *Scottish Intercollegiate Guidelines Network* (SING) czy Polskiego Instytutu *Evidence Based Medicine* [12]. Grupa Robocza GRADE powstała w wyniku współpracy osób zainteresowanych rozwiązaniem problemu niedociągnięć aktualnych systemów klasyfikacji zaleceń. System GRADE opracowany przez tę grupę roboczą umożliwia dokonywanie oceny jakości danych oraz bilansu korzyści i szkodliwości w sposób bardziej powtarzalny, a przejrzyste opisanie tego procesu i jego wyników może sprzyjać podejmowaniu lepiej uzasadnionych decyzji w opiece zdrowotnej. Przy zastosowaniu systemu GRADE praca przebiega etapowo od ustalenia hierarchii problemu aż do oceny przestrzegania zaleceń.

Pierwszy etap obejmuje sprecyzowanie problemu zgodnie z akronimem PICO: P – pacjenci/populacja, których oceniano określoną metodą postępowania, I – interwencja, którą zastosowano, C (*comparison*) – porównanie z efektem interwencji w grupie kontrolnej, O (*outcome*) – sposoby mierzenia efektu interwencji, czyli tzw. punkty końcowe. Ocenie podlega jakość danych uzyskanych ze wszystkich klinicznych badań naukowych zgodnie z ich malejącą hierarchią: meta-analizy badań z randomizacją, badania z randomizacją, badania eksperymentalne z grupą kontrolną bez randomizacji, badania kohortowe, badania kliniczno-kontrolne, badania przekrojowe oraz opis przypadku/serii przypadków. Dodatkowo uwzględnia się inne czynniki podwyższające (silny związek pomiędzy interwencją a punktem końcowym, wykazanie zależności efektu od dawki) lub obniżające jakość danych (np. nieprecyzyjne oszacowanie efektów lub zbyt mała liczba danych). Kolejny etap polega na dokonaniu szeregu subiektywnych ocen (np. bilansu korzyści i szkodliwości związanych ze stosowaniem określonych metod leczenia) i ich syntezie w formie zalecenia, odzwierciedlającego także stopień przekonania niezależnych autorów, że postępowanie zgodnie z tym zaleceniem jest wskazane i korzystne (siła zalecenia) dla pacjenta. W przypadku silnej rekomendacji opartej na dowodach wysokiej jakości interwencja jest zalecana bez zastrzeżeń w zdecydowanej większości przypadków. Odmienne, słaba rekomendacja oznacza, że należy rozważyć rozwiązanie alternatywne [13, 14].

Immunoterapia alergenowa – korzyści i ograniczenia

Zapadalność na choroby alergiczne na całym świecie jest bardzo wysoka i przewiduje się dalsze narastanie ich częstości, między innymi, wskutek globalnego ocieplenia powodującego wzrost pylenia roślin oraz potencjalizację właściwości alergogennych pyłku przez skażenie środowiska [15]. Aktualnie dotknięte alergią jest ok. 10–50% populacji. W skali Europy oznacza to 30–150 milionów ludzi. W Polsce choroby alergiczne dotyczą ok. 30% mieszkańców, co odpowiada populacji 12,5 miliona [16]. Dane te czynią szczególnie poszukiwaną metodę leczenia modyfikującą przebieg choroby i chroniącą przed progresją alergii. Kryteria te spełnia właśnie immunoterapia alergenowa.

Międzynarodowe stanowisko ICON, analizując miejsce AIT w programach opieki medycznej, wskazuje na cztery obszary określone akronimem SWOT (*strenghts, weaknesses, opportunities, threats*) [8]. Do atutów (*strenghts*) AIT należą: długofalowa redukcja kosztów opieki zdrowotnej, efekt modyfikujący przebieg choroby, długotrwały efekt leczenia z możliwością całkowitej remisji objawów, dobrze zdefiniowane mechanizmy immunomodulujące oraz dostępność ekstraktów alergenowych spełniających kryteria dobrej praktyki lekarskiej (*good medical practice*; GMP). Do słabych stron (*weaknesses*) AIT należą: początkowo wysokie koszty leczenia (często wysoki koszt ekstraktu alergenowego oraz konieczność kontynuowania konwencjonalnej farmakoterapii we wstępnej fazie AIT), czasochłonność leczenia wynikająca z wymaganego długiego (3–5 lat) okresu jego trwania, występujące regionalne różnice postępowania w codziennej

praktyce. Możliwości (*opportunities*), jakie stwarza AIT, to szersza jej aplikacja prowadząca do redukcji chorobowości i wynikających z niej kosztów oraz poprawa jakości życia chorych. Dodatkowo niewątpliwy postęp technologiczny stwarza coraz lepsze możliwości leczenia, a w wybranych przypadkach połączenie AIT z leczeniem biologicznym (np. anty-IgE) może zwiększać bezpieczeństwo i skuteczność leczenia. Z kolei zagrożeniem (*threats*) dla szerszej aplikacji AIT jest niska świadomość płatników, ubezpieczycieli i organów regulacyjnych co do potencjału ekonomicznego (redukcja kosztów) i niedoceniające korzystnego wpływu na jakość życia chorych leczonych tą metodą [8].

Regulacje dotyczące ekstraktów do immunoterapii u dzieci

Na całym terytorium Unii Europejskiej nadrzędną instytucją zapewniającą koordynację oceny i nadzoru produktów leczniczych stosowanych u ludzi i do celów weterynaryjnych jest Europejska Agencja Leków (*European Medicines Agency*; EMA), odpowiednik Amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (*Food and Drug Administration*; FDA) w Stanach Zjednoczonych. EMA opiniuje jakość, bezpieczeństwo i skuteczność danego produktu leczniczego, co jest warunkiem niezbędnym do uzyskania licencji handlowej. Stosowanie produktów alergenowych zarówno do diagnostyki, jak i do leczenia, reguluje Dyrektywa 2001/83/WE Parlamentu Europejskiego z dnia 6 listopada 2001 r. (Dz.U. L 311 z 28.11.2001, str. 67). W 2007 roku utworzono Komitet Pediatryczny (*Pediatric Committee*; PDCO) dla celów nadzorowania badań w pediatrii. We wrześniu 2011 roku podczas spotkania przedstawicieli PDCO, EMA, Europejskiej Akademii Alergologii i Immunologii Klinicznej (EAACI) oraz komisji bioetycznej szczegółowo określono plan badań pediatrycznych (*pediatric investigational plan*; PIP) wymagany do zaopiniowania produktu leczniczego przeznaczonego dla dzieci [3]. Ostatnia aktualizacja PIP z dnia 16.02.2015 opracowana przez EMA/PDCO (http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Regulatory_and_procedural_guideline/2009/11/WC500015814.pdf) określa warunki przeprowadzenia badań z użyciem ekstraktów alergenowych do AIT u dzieci w wieku 3–18 lat z alergią typu I. Wymaganym minimalnym standardem jest co najmniej jedno badanie typu „podwójnie zaślepienie, randomizowane, z placebo” (*double blind placebo controlled, randomised*; DBPCR) na odpowiednio skalkulowanej wielkości próby prowadzone na grupach równoległych, z okresem randomizacji wynoszącym 1 rok, leczeniem kontynuowanym łącznie przez 3 lata, po którym następuje 2-letni okres obserwacyjny efektów odległych. Argumentem za przyjęciem takich wymogów jest słaba siła dowodów (wynikająca z mniejszej niż u dorosłych liczby badań) na skuteczność i bezpieczeństwo AIT u dzieci oraz wątpliwości, czy wyniki badań u dorosłych można ekstrapolować na dzieci.

Z drugiej strony przyjęte regulacje budzą obawy, czy etyczne jest przy takiej konstrukcji badań pozbawianie dzieci z grupy kontrolnej możliwości korzystania z AIT na rzecz 3-letniego okresu leczenia placebo, a następnie pozostawienie ich bez leczenia przez kolejne dwa lata,

w momencie kiedy mechanizmy uruchamiane przez AIT są dobrze zdefiniowane, uniwersalne bez względu na kategorię wiekową, a AIT powszechnie jest lepiej tolerowana przez dzieci niż przez dorosłych chorych [17].

Wprowadzone regulacje wywołują znaczny opór środowisk pediatrów. Zachęcanie do udziału w wieloletnich badaniach z zastosowaniem placebo podważa zaufanie do lekarza i działa destrukcyjnie na relację lekarz-pacjent. Z przyczyn oczywistych, jest mało prawdopodobne, aby rodzice chorych dzieci wyrażali zgodę na udział w tak zaplanowanym eksperymencie medycznym. Problem nie dotyczy zresztą wyłącznie procedur alergologicznych. Z podobną sytuacją spotykamy się w np. w onkologii lub neonatologii, gdzie szereg leków stosowanych jest u dzieci „off-label” z braku wystarczającej liczby badań na tej grupie wiekowej. Czy to oznacza, że mamy tych leków nie stosować, jeśli okazują się skuteczne i bezpieczne?

Zawyżony pułap wymogów dla badań w pediatrii spowodował też niepokój Zarządu EAACI, skutkiem czego jest apel do Komisji Europejskiej o ich zmianę i odbiurokratyzowanie procedur. Jednocześnie zarówno we wcześniejszym dokumencie EAACI opracowanym na potrzeby planu Horyzont 2020, będącego największym w historii programem finansowania badań naukowych i innowacji w Unii Europejskiej [18], jak również w europejskiej deklaracji na temat immunoterapii [19] czy w ostatnio opublikowanym raporcie z europejskiego sympozjum medycyny precyzyjnej w alergii i chorobach dróg oddechowych [20], immunoterapia jest wymieniona wśród nowych strategii leczniczych oraz jako metoda leczenia prewencyjnego, co wskazuje na jej silną pozycję w armamentarium alergologów w najbliższych latach. Należy zatem mieć nadzieję, że gremia autorytetów medycznych oraz decydenci administracyjni spojrzą przez wspólny pryzmat i zjednoczą wysiłki aby uczynić życie pacjentów lepszym.

Konflikt interesu/Conflict of interest

Nie występuje.

Finansowanie/Financial support

Nie występuje.

Etyka/Ethics

Treści przedstawione w artykule są zgodne z zasadami Deklaracji Helsińskiej, dyrektywami EU oraz ujednoliconymi wymaganiami dla czasopism biomedycznych.

PIŚMIENNICTWO / REFERENCES

- [1] Fitzhugh DJ, Lockey RF. History of immunotherapy: the first 100 years. *Immunol Allergy Clin North Am* 2011;31: 149-157.
- [2] Ozdemir C, Kucuksezer UC, Akdis M, Akdis CA. Mechanisms of Aeroallergen Immunotherapy: Subcutaneous Immunotherapy and Sublingual Immunotherapy. *Immunol Allergy Clin North Am* 2016;36:71-86.
- [3] Calderon MA, Gerth van Wijk R, Eichler I, Matricardi PM, Varga EM, Kopp MV, et al. Perspectives on allergen-specific immunotherapy in childhood: an EAACI position statement. *Pediatr Allergy Immunol* 2012;23:300-306.
- [4] Cox L, Nelson H, Lockey R, Calabria C, Chacko T, Finegold I, et al. Allergen immunotherapy: a practice parameter third update. *J Allergy Clin Immunol* 2011;127(1 Suppl):S1-S55.
- [5] Walker SM, Durham SR, Till SJ, Roberts G, Corrigan CJ, Leech SC, et al. Immunotherapy for allergic rhinitis. *Clin Exp Allergy* 2011;41:1177-1200.
- [6] Canonica GW, Cox L, Pawankar R, Baena-Cagnani CE, Blaiss M, Bonini S, et al. Sublingual immunotherapy: World Allergy Organization position paper 2013 update. *World Allergy Organ J* 2014;7:6.
- [7] 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 Allergy 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 (ÖGAI), 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 (DGHN-KHC), the German Society of Pediatrics and Adolescent Medicine (DGKJ), the Society for Pediatric Pneumology (GPP), the German Respiratory Society (DGP), the German Association of ENT Surgeons (BV-HNO), the Professional Federation of Paediatricians and Youth Doctors (BVKJ), the Federal Association of Pulmonologists (BDP) and the German Dermatologists Association (BVDD). *Allergo J Int* 2014;23:282-319.
- [8] Jutel M, Agache I, Bonini S, Burks AW, Calderon M, Canonica W, et al. International consensus on allergy immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 2015;136: 556-568.
- [9] Brożek 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;126:466-476.
- [10] Zuberbier T, Bachert C, Bousquet PJ, Passalacqua G, Canonica W, Merk H, et al. GA² LEN/EAACI pocket guide for allergen-specific immunotherapy for allergic rhinitis and asthma. *Allergy* 2010;65:1525-1530.
- [11] GINA Report, Global Strategy for Asthma Management and Prevention. http://www.ginasthma.org/local/uploads/files/GINA_Report_2015_Aug11.pdf
- [12] Mustafa RA, Wiercioch W, Santesso N, Cheung A, Prediger B, Baldeh T, et al. Decision-Making about Healthcare Related Tests and Diagnostic Strategies: User Testing of GRADE Evidence Tables. *PLoS One* 2015;10:e0134553.
- [13] Schünemann HJ, Oxman AD, Brozek J, Glasziou P, Jaeschke R, Vist GE, et al. Grading quality of evidence and strength of recommendations for diagnostic tests and strategies. *BMJ* 2008;336:1106-1110.
- [14] Brożek J. Ocena jakości danych i klasyfikacja siły zaleceń. *Medycyna Praktyczna* 2009;4:102-111.
- [15] Gawlik R. Przewidywany wzrost występowania chorób alergicznych spowodowany zmianami klimatycznymi. *Alergologia Polska* 2015;2:145-149.
- [16] Bousquet J, Schunemann HJ, Samolinski B, Demoly P, Baena-Cagnani CE, Bachert C, et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA): achievements in 10 years and future needs. *J Allergy Clin Immunol* 2012;130(5): 1049-1062.

-
- [17] Rose K, Kopp MV. Pediatric investigation plans for specific immunotherapy: questionable contributions to childhood health. *Pediatr Allergy Immunol* 2015;26:695-701.
- [18] Papadopoulos NG, Agache I, Bavbek S, Bilo BM, Braidó F, Cardona V, et al. Research needs in allergy: an EAACI position paper, in collaboration with EFA. *Clin Transl Allergy* 2012;2:21.
- [19] Calderon MA, Demoly P, Gerth van Wijk R, Bousquet J, Sheikh A, Frew A, et al. EAACI: A European Declaration on Immunotherapy. Designing the future of allergen specific immunotherapy. *Clin Transl Allergy* 2012;2:20.
- [20] Muraro A, Fokkens WJ, Pietikainen S, Borrelli D, Agache I, Bousquet J, et al. European Symposium on Precision Medicine in Allergy and Airways Diseases: Report of the European Union Parliament Symposium (October 14, 2015). *Allergy* 2015 Dec 10. <http://dx.doi.org/10.1111/all.12819>.