

LISOWSKA, Aleksandra, ŻABA, Ziemowit, ŻOŁYNIAK, Wojciech, WARZYSZAK, Paweł, MILCZEK, Maria, MAŁEK, Róża, HAWRANIK, Izabela, TOMASIK, Mikołaj, NISKI, Szymon & SKRZYPEK, Mateusz. Allergic rhinitis - a review on recent advances in characteristics, diagnostic and treatments. *Journal of Education, Health and Sport*. 2023;13(2):177-182. eISSN 2391-8306. DOI <https://dx.doi.org/10.12775/JEHS.2023.13.02.025>
<https://apcz.umk.pl/JEHS/article/view/41363>
<https://zenodo.org/record/7490463>

The journal has had 40 points in Ministry of Education and Science of Poland parametric evaluation. Annex to the announcement of the Minister of Education and Science of December 21, 2021. No. 32343.
Has a Journal's Unique Identifier: 201159. Scientific disciplines assigned: Physical Culture Sciences (Field of Medical sciences and health sciences); Health Sciences (Field of Medical Sciences and Health Sciences).
Punkty Ministerialne z 2019 - aktualny rok 40 punktów. Załącznik do komunikatu Ministra Edukacji i Nauki z dnia 21 grudnia 2021 r. Lp. 32343. Posiada Unikatowy Identyfikator Czasopisma: 201159.
Przypisane dyscypliny naukowe: Nauki o kulturze fizycznej (Dziedzina nauk medycznych i nauk o zdrowiu); Nauki o zdrowiu (Dziedzina nauk medycznych i nauk o zdrowiu).
© The Authors 2022;
This article is published with open access at Licensee Open Journal Systems of Nicolaus Copernicus University in Torun, Poland
Open Access. This article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Noncommercial License which permits any noncommercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author (s) and source are credited. This is an open access article licensed under the terms of the Creative Commons Attribution Non commercial license Share alike.
(<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>) which permits unrestricted, non commercial use, distribution and reproduction in any medium, provided the work is properly cited.
The authors declare that there is no conflict of interests regarding the publication of this paper.
Received: 11.12.2022. Revised: 21.12.2022. Accepted: 29.12.2022.

Allergic rhinitis - a review on recent advances in characteristics, diagnostic and treatments

Aleksandra Lisowska

Uniwersytet Medyczny w Lublinie
ORCID 0000-0003-0009-8995
<https://orcid.org/0000-0003-0009-8995>
e-mail: alisowska8@wp.pl

Wojciech Żołyński

Centrum Medyczne w Łańcucie Sp. z o.o.
ORCID 0000-0002-3709-4018
<https://orcid.org/0000-0002-3709-4018>
e-mail: wojtesk995@gmail.com

Ziemowit Żaba

1 Wojskowy Szpital Kliniczny z Polikliniką SPZOZ w Lublinie
ORCID 0000-0001-9476-1166
<https://orcid.org/0000-0001-9476-1166>
e-mail: piast753@gmail.com

Paweł Warzyszak

1 Wojskowy Szpital Kliniczny z Polikliniką SPZOZ w Lublinie
ORCID 0000-0003-2023-7980
<https://orcid.org/0000-0003-2023-7980>
e-mail: warzyszakpawel@gmail.com

Róża Małek

1 Wojskowy Szpital Kliniczny z Polikliniką SPZOZ w Lublinie
ORCID 0000-0003-3606-0067
<https://orcid.org/0000-0003-3606-0067>
e-mail: rozamalek192@gmail.com

Maria Milczek

1 Wojskowy Szpital Kliniczny z Polikliniką SPZOZ w Lublinie
ORCID 0000-0002-4204-5632
<https://orcid.org/0000-0002-4204-5632>
e-mail: Maria@milczek.com

Izabela Hawranik

1 Wojskowy Szpital Kliniczny z Polikliniką SPZOZ w Lublinie
ORCID 0000-0002-7329-8595
<https://orcid.org/0000-0002-7329-8595>
e-mail: hawranik14@gmail.com

Mikołaj Tomasiak

1 Wojskowy Szpital Kliniczny z Polikliniką SPZOZ w Lublinie

ORCID 0000-0002-5489-0059

<https://orcid.org/0000-0002-5489-0059>

e-mail: mikolajt97@gmail.com

Szymon Niski

Wojewódzki Szpital Specjalistyczny im. Najświętszej Maryi Panny w Częstochowie

ORCID 0000-0001-6295-5783

<https://orcid.org/0000-0001-6295-5783>

e-mail: szymonniski96@gmail.com

Mateusz Skrzypek

Uniwersytet Rzeszowski, Kolegium Nauk Medycznych

ORCID 0000-0001-6767-3144

<https://orcid.org/0000-0001-6767-3144>

e-mail: mati.skrzypek@gmail.com

Abstract**Introduction:**

Allergic rhinitis is an inflammation of the nasal mucosa characterized by nasal discharge or down the back of the throat, sneezing, stuffy or itchy nose. Allergic rhinitis can be caused by various allergens - pollen, house dust mites, animal allergens, fungi. It can occur periodically or chronically, as a year-round allergic rhinitis. Allergic rhinitis (AR) is a common condition, epidemiological studies suggest that it affects 20–30% of adults and up to 40% of children.

Objective:

The purpose of this review is to analyze the latest information on the characteristics, diagnosis and treatment of patients with allergic rhinitis.

Material and methods:

This review was based on available data collected in the PubMed data base. The research was done by looking through key words such as: “allergic rhinitis”, “Local nasal allergy”, “diagnosis” and “treatment”.

State of knowledge:

The main challenges with allergic rhinitis relate to its treatment. Symptomatic and anti-inflammatory drugs are often used and are not fully effective. The diagnosis of allergic rhinitis can be diagnosed by history and physical examination, with testing reserved for treatment of nonresponders.

Summary:

Treatment should be comprehensive and take into account the environment, pharmacotherapy, allergen immunotherapy, if indicated. As a disease that affects many people and significantly reduces the quality of life, allergic rhinitis deserves a thorough understanding of its symptoms, diagnosis and treatment.

Key words: “allergic rhinitis”, “diagnosis”, “treatment”.

Wprowadzenie:

Alergiczny nieżyt nosa (ANN) jest częstym schorzeniem, częstość jego występowania jest bardzo zróżnicowana, ale badania epidemiologiczne sugerują, że dotyczy to 20–30% dorosłych i do 40% dzieci. [1] Objawy mogą mieć znaczący negatywny wpływ na jakość życia pacjentów, często obniżają czas snu i przyczyniają się do pogorszenia uwagi i koncentracji- co za tym idzie gorszych wyników w pracy czy w szkole.[2] Do najczęstszych czynników alergizujących zalicza się pyłki roślinne, roztocze kurzu domowego, zarodniki pleśni, sierść i naskórek zwierząt.[3], [4] Identyfikacja czynnika wywołującego nie zawsze jest konieczna do skutecznego leczenia ANN. [5] Jako podstawę w postępowaniu z pacjentem z objawami nieżyty nosa, klinicyści powinni odróżnić alergiczny nieżyt nosa od niealergicznego nieżyty nosa i objawów nosowych jako odpowiedzi na czynniki mechaniczne.[6] Ryzyko rozwoju alergicznego nieżyty nosa jest większe, jeśli ktoś w rodzinie chorował na alergiczny nieżyt nosa lub jeśli pacjent chorował na jakąś chorobę alergiczną –zwłaszcza alergię pokarmową w dzieciństwie.[5] Celem niniejszej pracy jest podsumowanie najnowszych informacji dotyczących występowania, diagnostyki, objawów oraz leczenia alergicznego nieżyty nosa.[7]

Diagnostyka:

Podstawą rozpoznania alergicznego nieżytu nosa jest wywiad naznaczony typowymi objawami alergicznymi. Diagnoza jest prawdopodobna jeśli wystąpią 2 lub więcej klasycznych objawów ANN związanych z: przekrwieniem błony śluzowej nosa, wodnistym wyciekami z nosa, kichaniem i świądem trwającym przez ponad godzinę. Objawem najlepiej różnicującym alergiczny nieżyt nosa od innych postaci nieżytu nosa jest alergiczne zapalenie spojówek. Zapalenie spojówek jest powiązane zarówno z bezpośrednim kontaktem alergenu z błoną śluzową spojówek oraz aktywacją odruchu nosowo-ocznego.[8], [9]

Typowe alergeny, które należy ocenić obejmują: pyłki roślinne, roztocze kurzu domowego, zarodniki pleśni, sierść i naskórek zwierząt. [10]Chociaż dokładny wywiad jest najważniejszy w diagnozowaniu ANN, badanie fizykalne jest przydatne, aby wykluczyć inne stany, a nawet współistniejącą patologię. Nosowy obrzęk błony śluzowej może prowadzić do dysfunkcji trąbki słuchowej, objawiającej się m.in. cofniętą nieruchomą błoną bębenkową.[11]

Zgodnie z wytycznymi opublikowanymi przez Amerykańską Akademię Otolaryngologii- Chirurgii Głowy i Szyi, testy alergiczne powinny być zarezerwowane dla pacjentów, którzy mają kliniczne rozpoznanie ANN, ale nie reagują na leczenie empiryczne lub wymagają identyfikacji określonego alergenu w ramach terapii celowanej.[12] Można wykonać testy alergiczne skórne lub oznaczyć poziom swoistych IgE w surowicy (SSiGE). Skórne testy punktowe (SPT) są uznawane za bezpieczny i skuteczny sposób diagnozowania alergii, umożliwiają ocenę wielu alergenów podczas jednego badania, jednak choroby współistniejące, takie jak niedobór odporności, cukrzyca lub nadciśnienie, mogą hamować odpowiedź immunologiczną. Testy śródskórne (IDT) opierają się na tych samych zasadach co SPT; jednak alergen jest wprowadzany do warstwy skóry właściwej za pomocą standardowej igły podskórnej i strzykawki. IDT, chociaż ogólnie bardziej czuły niż SPT, jest gorzej tolerowany, trwa dłużej i wiąże się z większą liczbą wyników fałszywie dodatnich. IDT zwykle jest wykonywany po ujemnym SPT. Jedynymi bezwzględnie przeciwwskazaniami do SPT i IDT jest niedawno przebyta anafilaksja, ciąża, niektóre leki i rozległa choroba skóry.

Alternatywą dla testów skórnych jest oznaczenie poziomu IgE w surowicy. Jedną z zalet testów SSiGE jest brak interferencji z lekami przeciwhistaminowymi. Niedogodności obejmują konieczność pobrania krwi, koszty i opóźnienia w wynikach badań. W prospektywnym badaniu porównującym SPT z SSiGE dla 53 różnych alergenów wziewnych u pacjentów z przewlekłym nieżytem nosa wnioski wykazały, że badanie surowicy należy traktować jako uzupełnienie i nie jest równoważnościowe ze skórnymi testami punktowymi.

Po potwierdzeniu diagnozy ANN za pomocą połączenia wywiadu, badania fizykalnego i testów diagnostycznych, ważne jest, aby właściwie określić stopień zaawansowania choroby, ponieważ jest to istotne do ustalenia leczenia.[13]

Objawy:

Obraz kliniczny ANN jest konsekwencją jego patofizjologii jako klasycznej reakcji alergicznej. Mediatory zapalne, takie jak komórki tuczne, makrofagi, eozynofile i limfocyty, dostają się do błony śluzowej nosa po prezentacji antygeny. Klinicznie nieżyt nosa charakteryzuje się jednym lub więcej z następujących objawów: świądem nosa (często także spojówek, uszu, podniebienia lub gardła), kichaniem, niedrożnością nosa, przekrwieniem błony śluzowej nosa, wodnistym wyciekami z nosa oraz czasami osłabieniem zmysłu węchu (hiposmia) i przewlekłym kaszlem.[14]

Po ekspozycji na alergen objawy alergiczne nieżytu nosa pojawiają się w ciągu kilku minut i mogą trwać 1–2 godziny. [15] Alergiczne zapalenie spojówek charakteryzuje się intensywnym swędzeniem oczu, przekrwieniem, łzawieniem oraz czasami obrzękiem okołoooczodołowym, pojawia się on u około 50–70% osób z alergicznym nieżytem nosa. Osoby z alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa wywołanym przez pyłki (szczególnie pyłek brzozy) mogą rozwinąć powiązany zespół zmian alergicznych w obrębie jamy ustnej.[11] Typowe objawy u takich osób obejmują nadwrażliwość jamy ustnej i gardła (swędzenie, mrowienie, rumień i obrzęk naczynioruchowy języka, wargi i podniebienia miękkiego) po kontakcie ustnym ze świeżymi owocami i warzywami. [16], [17]

Leczenie:

Skuteczne podejście terapeutyczne do alergicznego nieżytu nosa powinno zawierać: edukację pacjentów, prewencję kontaktu z alergenem, farmakoterapię i rozważenie immunoterapii. [18] Najnowsze osiągnięcia w terapii obejmują donosowe leki przeciwhistaminowe i nowe metody podawania sterydów donosowych, które nadal są podstawą terapii. Donosowe leki przeciwhistaminowe, wprowadzone w USA w 2000 roku poszerzyły grono leków donosowych stosowanych w ANN.[19] Wykazano, że poprawiają całkowitą ocenę objawów nosowych (TNSS) dla kichania, wycieku z nosa, przekrwienia błony śluzowej nosa i świądu nosa z szybszym początkiem i podobną skutecznością w porównaniu ze steroidami donosowymi. [20]–[22]

Narażenie na odpowiednie alergeny i czynniki drażniące, takie jak roztocza, pleśnie, pyłki, zwierzęta domowe i dym tytoniowy powinny być zminimalizowane. Skuteczne strategie obejmują stosowanie pościeli

nieprzepuszczającej alergenów i utrzymywanie wilgotności względnej w pomieszczeniu poniżej 50%, aby zahamować wzrost roztoczy. Wykazano, że dostępne na rynku wysokowydajne filtry powietrza z cząstkami stałymi pozwalają zmniejszyć poziomy typowych czynników wyzwalających astmę i alergię w pomieszczeniach. Wczesne badania nie wskazywały na poprawę objawów, ale wiele badań prowadzonych od 2000 r. wykazało objawową korzyść zarówno w przypadku ANN, jak i astmy. Potrzebne są dalsze badania, aby wyraźnie określić wpływ filtracji powietrza na wyniki chorób alergicznych.[16], [17]

Nowe metody dostarczania sterydów donosowych obejmują donosowy preparat cyklezonidu, steroidowego proleku, który przekształca się w formę aktywną dopiero po dostarczeniu tkanki, wprowadzony w postaci wodnej w USA w 2006, preparat furoinianu flutikazonu, zatwierdzony przez Amerykańską Agencję ds. Żywności i Leków (FDA) w 2007 r.; oraz urządzenia aerozolowe wykorzystujące propelent hydrofluoroalkanu (HFA) do dostarczania beklometazonu i cyklezonidu, oba zatwierdzone przez FDA w 2012 roku. [18]

Doustne leki przeciwhistaminowe mają wieloletnią udowodnioną skuteczność w leczeniu ANN. Leki przeciwhistaminowe pierwszej generacji obejmują difenhydraminę i chlorfeniraminę, są powszechnie stosowane, zarówno bez recepty, jak i na receptę. Nie są jednak selektywne względem receptora H1. Przekraczają barierę krew-mózg i działają na receptory dopaminy, serotoniny i acetylocholino, dlatego mogą powodować wiele efektów ubocznych. Leki przeciwhistaminowe nowszej generacji obejmują cetyryzynę, desloratadynę

i feksofenadynę. Są one podobne pod względem skuteczności do leków pierwszej generacji, ale są korzystniejsze dzięki ulepszonemu profilowi bezpieczeństwa przy zmniejszonym działaniu na ośrodkowy układ nerwowy oraz zmniejszonej częstości występowania sercowo-naczyniowych działań niepożądanych, takich jak wydłużenie odstępu QT. [23]

Antagoniści receptora leukotrienowego: montelukast i zafirlukast, zapewniają jedynie minimalną poprawę przekrwienia błony śluzowej nosa.[24] Zostało to udowodnione przez przegląd systematyczny 20 badań z udziałem dorosłych leczonych montelukastem. Antagoniści receptora leukotrienowego, choć są lepsze niż placebo, są gorsze od donosowych kortykosteroidów i leków przeciwhistaminowych i powinny być stosowane jako opcja drugiej lub trzeciej linii.[25]

Immunoterapia alergenowa jest sprawdzoną długoterminową opcją leczenia ANN. [26] Ryzyko potencjalnie zagrażających życiu konsekwencji jest bardzo niskie. Alergeny podawane za pomocą immunoterapii podskórnej (SCIT) lub podjęzykowej (SLIT).[26] Dawki są powoli zwiększane co tydzień przez 6 do 8 miesięcy, aż zostanie osiągnięta tolerancja immunologiczna. Następnie podaje się zastrzyki podtrzymujące co 3-4 tygodnie od 3 do 5 lat przy maksymalnej tolerowanej dawce. [27] Dowody potwierdzają użycie immunoterapii w leczeniu alergii na pyłki i roztocza; alergię na pleśń i sierść zwierząt są mniej wrażliwe. [28] Przegląd Cochrane dotyczący SCIT z 2009 roku potwierdził jego skuteczność i niski profil skutków ubocznych. [29]

Alternatywne metody terapeutyczne obejmują akupunkturę, filtry powietrza do nosa czy celulozę donosową. Chociaż wiele z nich wykazało pozytywne wyniki w małych próbach, jednak nie zostały przyjęte do strategii leczenia alergicznego nieżyty nosa.[21], [22], [30]

Wnioski:

Jako najbardziej rozpowszechniony stan atopowy dotyczący ponad 20% populacji, alergiczny nieżyt nosa zasługuje na dogłębne zrozumienie jego objawów, rozpoznania i leczenia. Przez wielu jest to choroba lekceważona i odrzucana jako trywialna, jednak przyczynia się do znacznego obniżenia jakości życia milionów ludzi. Świadczeniodawcy podstawowej opieki zdrowotnej powinni rutynowo badać tę chorobę, ponieważ pacjenci mogą bagatelizować swoje objawy i uważać je za normę.

Disclosures: no disclosures

Financial support: No financial support was received.

Conflict of interest: The authors declare no conflict of interest.

Bibliografia:

- [1] E. Ridolo *et al.*, "Quality of sleep in allergic children and their parents," *Allergol Immunopathol (Madr)*, vol. 43, no. 2, pp. 180–184, Mar. 2015, doi: 10.1016/j.aller.2014.01.004.
- [2] B. Leynaert *et al.*, "Association between asthma and rhinitis according to atopic sensitization in a population-based study☆," *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, vol. 113, no. 1, pp. 86–93, Jan. 2004, doi: 10.1016/j.jaci.2003.10.010.
- [3] S. R. Durham *et al.*, "Long-term clinical efficacy in grass pollen-induced rhinoconjunctivitis after treatment with SQ-standardized grass allergy immunotherapy tablet," *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, vol. 125, no. 1, pp. 131-138.e7, Jan. 2010, doi: 10.1016/j.jaci.2009.10.035.
- [4] C. Rondón *et al.*, "Follow-up study in local allergic rhinitis shows a consistent entity not evolving to systemic allergic rhinitis," *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, vol. 133, no. 4, pp. 1026–1031, Apr. 2014, doi: 10.1016/j.jaci.2013.10.034.

- [5] B. Sibbald and E. Rink, "Labelling of rhinitis and hayfever by doctors.," *Thorax*, vol. 46, no. 5, pp. 378–381, May 1991, doi: 10.1136/thx.46.5.378.
- [6] M. I. Asher *et al.*, "Worldwide time trends in the prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and eczema in childhood: ISAAC Phases One and Three repeat multicountry cross-sectional surveys," *The Lancet*, vol. 368, no. 9537, pp. 733–743, Aug. 2006, doi: 10.1016/S0140-6736(06)69283-0.
- [7] E. O. Meltzer, "Allergic Rhinitis," *Immunol Allergy Clin North Am*, vol. 36, no. 2, pp. 235–248, May 2016, doi: 10.1016/j.iac.2015.12.002.
- [8] M. D. Seidman *et al.*, "Clinical Practice Guideline," *Otolaryngology–Head and Neck Surgery*, vol. 152, no. 2, pp. 197–206, Feb. 2015, doi: 10.1177/0194599814562166.
- [9] L. Bielory *et al.*, "Ocular and nasal allergy symptom burden in America: The Allergies, Immunotherapy, and Rhinoconjunctivitis (AIRS) surveys," *Allergy Asthma Proc*, vol. 35, no. 3, pp. 211–218, May 2014, doi: 10.2500/aap.2014.35.3750.
- [10] M. Smith, L. Cecchi, C. A. Skjøth, G. Karrer, and B. Šikoparija, "Common ragweed: A threat to environmental health in Europe," *Environ Int*, vol. 61, pp. 115–126, Nov. 2013, doi: 10.1016/j.envint.2013.08.005.
- [11] B. Björkstén, T. Clayton, P. Ellwood, A. Stewart, D. Strachan, and the I. Phase III Study Group, "Worldwide time trends for symptoms of rhinitis and conjunctivitis: Phase III of the International Study of Asthma and Allergies in Childhood," *Pediatric Allergy and Immunology*, vol. 19, no. 2, pp. 110–124, Mar. 2008, doi: 10.1111/j.1399-3038.2007.00601.x.
- [12] J. L. Brożek *et al.*, "Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) guidelines—2016 revision," *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, vol. 140, no. 4, pp. 950–958, Oct. 2017, doi: 10.1016/j.jaci.2017.03.050.
- [13] J. R. Harkema, S. A. Carey, and J. G. Wagner, "The Nose Revisited: A Brief Review of the Comparative Structure, Function, and Toxicologic Pathology of the Nasal Epithelium," *Toxicol Pathol*, vol. 34, no. 3, pp. 252–269, Apr. 2006, doi: 10.1080/01926230600713475.
- [14] P. Small and H. Kim, "Allergic rhinitis," *Allergy, Asthma & Clinical Immunology*, vol. 7, no. S1, p. S3, Dec. 2011, doi: 10.1186/1710-1492-7-S1-S3.
- [15] M. S. Dykewicz and D. L. Hamilos, "Rhinitis and sinusitis," *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, vol. 125, no. 2, pp. S103–S115, Feb. 2010, doi: 10.1016/j.jaci.2009.12.989.
- [16] M. D. Scarupa and M. A. Kaliner, "Nonallergic Rhinitis, With a Focus on Vasomotor Rhinitis," *World Allergy Organization Journal*, vol. 2, no. 3, pp. 20–25, 2009, doi: 10.1097/WAO.0b013e318196ca1e.
- [17] J. Bousquet *et al.*, "Unmet needs in severe chronic upper airway disease (SCUAD)," *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, vol. 124, no. 3, pp. 428–433, Sep. 2009, doi: 10.1016/j.jaci.2009.06.027.
- [18] K. E. Hermelingmeier, R. K. Weber, M. Hellmich, C. P. Heubach, and R. Mösges, "Nasal Irrigation as an Adjunctive Treatment in Allergic Rhinitis: A Systematic Review and Meta-analysis," *Am J Rhinol Allergy*, vol. 26, no. 5, pp. e119–e125, Sep. 2012, doi: 10.2500/ajra.2012.26.3787.
- [19] K. E. Hermelingmeier, R. K. Weber, M. Hellmich, C. P. Heubach, and R. Mösges, "Nasal Irrigation as an Adjunctive Treatment in Allergic Rhinitis: A Systematic Review and Meta-analysis," *Am J Rhinol Allergy*, vol. 26, no. 5, pp. e119–e125, Sep. 2012, doi: 10.2500/ajra.2012.26.3787.
- [20] C. Rondón *et al.*, "Efficacy and safety of *D. pteronyssinus* immunotherapy in local allergic rhinitis: a double-blind placebo-controlled clinical trial," *Allergy*, vol. 71, no. 7, pp. 1057–1061, Jul. 2016, doi: 10.1111/all.12889.
- [21] C. E. Lamb *et al.*, "Economic impact of workplace productivity losses due to allergic rhinitis compared with select medical conditions in the United States from an employer perspective," *Curr Med Res Opin*, vol. 22, no. 6, pp. 1203–1210, Jun. 2006, doi: 10.1185/030079906X112552.
- [22] M. D. Seidman *et al.*, "Clinical Practice Guideline," *Otolaryngology–Head and Neck Surgery*, vol. 152, no. 2, pp. 197–206, Feb. 2015, doi: 10.1177/0194599814562166.
- [23] B. Leynaert *et al.*, "Association between asthma and rhinitis according to atopic sensitization in a population-based study☆," *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, vol. 113, no. 1, pp. 86–93, Jan. 2004, doi: 10.1016/j.jaci.2003.10.010.
- [24] J. Grainger and A. Drake-Lee, "Montelukast in allergic rhinitis: a systematic review and meta-analysis," *Clinical Otolaryngology*, vol. 31, no. 5, pp. 360–367, Oct. 2006, doi: 10.1111/j.1749-4486.2006.01276.x.
- [25] H. Nolte *et al.*, "Epinephrine Use in Clinical Trials of Sublingual Immunotherapy Tablets," *J Allergy Clin Immunol Pract*, vol. 5, no. 1, pp. 84–89.e3, Jan. 2017, doi: 10.1016/j.jaip.2016.08.017.
- [26] O. A. Aboshady and K. M. Elghanam, "Sublingual Immunotherapy in Allergic Rhinitis: Efficacy, Safety, Adherence and Guidelines," *Clin Exp Otorhinolaryngol*, vol. 7, no. 4, p. 241, 2014, doi: 10.3342/ceo.2014.7.4.241.
- [27] A. S. Nayak, G. J. Atiee, E. Dige, J. Maloney, and H. Nolte, "Safety of ragweed sublingual allergy immunotherapy tablets in adults with allergic rhinoconjunctivitis," *Allergy Asthma Proc*, vol. 33, no. 5, pp. 404–410, Sep. 2012, doi: 10.2500/aap.2012.33.3605.
- [28] P. Demoly, W. Emminger, D. Rehm, V. Backer, L. Tommerup, and J. Kleine-Tebbe, "Effective treatment of house dust mite-induced allergic rhinitis with 2 doses of the SQ HDM SLIT-tablet: Results from a randomized,

- double-blind, placebo-controlled phase III trial,” *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, vol. 137, no. 2, pp. 444-451.e8, Feb. 2016, doi: 10.1016/j.jaci.2015.06.036.
- [29] C. Rondón *et al.*, “Specific immunotherapy in local allergic rhinitis: A randomized, double-blind placebo-controlled trial with *Phleum pratense* subcutaneous allergen immunotherapy,” *Allergy*, vol. 73, no. 4, pp. 905–915, Apr. 2018, doi: 10.1111/all.13350.
- [30] M. G. Stewart, “Epidemiology and burden of nasal congestion,” *Int J Gen Med*, p. 37, Feb. 2010, doi: 10.2147/IJGM.S8077.