



Immunoterapia Specifica. Oltre i prodotti registrati. Focus sugli NPP

a cura della Commissione
Immunoterapia Specifica
della SIAIP

Guglielmo Scala¹

Diego Peroni²

Giovanni Traina³

Massimo Landi⁴

Giovanna De Castro⁵

Claudia Angelucci²

Annalisa di Coste⁵

Salvatore Barberi⁶ (coordinatore)

¹ UOSD Allergologia Loreto Crispi, Napoli; ² U.O. Pediatria, Azienda Ospedaliero-Universitaria Pisana, Scuola di Specializzazione in Pediatria, Università di Pisa;

³ ASST-Melegnano-Martesana (Milano) U.O.C. di Pediatria e Neonatologia di Melzo e Cernusco sul Naviglio; ⁴ Pediatra di famiglia - Torino, Collaboratore di ricerca Allergologia e Pneumologia Pediatrica IBIM CNR Palermo;

⁵ Allergologia e Immunologia Pediatrica, Dipartimento di Pediatria e NPI, Policlinico Umberto I, Sapienza Università di Roma;

⁶ ASST Fatebenefratelli-Sacco, Milano

Parole chiave:

Immunoterapia specifica, AIT, NPP

Corrispondenza

Guglielmo Scala

UOSD Allergologia Loreto Crispi, Napoli

E-mail: guglielmoscala@gmail.com

Abstract

L'immunoterapia allergene-specifica (AIT) è l'unica terapia etiologica delle allergopatie respiratorie e la sola che abbia un effetto *disease-modifying*. A differenza della farmacoterapia, l'effetto dell'AIT persiste anche dopo la sospensione del trattamento. L'AIT riduce la probabilità di sviluppare asma nei soggetti con rinite allergica e riduce il rischio di nuove sensibilizzazioni. Le vie di somministrazione più spesso impiegate sono la via sottocutanea (SCIT) e la sublinguale (SLIT). L'AIT prodotta per il singolo paziente è detta NPP (Named Patient Product). La qualità degli estratti disponibili ha subito negli anni un deciso e sostanziale miglioramento, anche se ogni azienda produttrice utilizza dei criteri di standardizzazione in-house, il che rende non confrontabili tra loro estratti di aziende diverse.

Oggi sono in commercio in Italia due estratti registrati di graminacee, dispensati dal SSN con piano terapeutico, mentre un estratto di Acari Dermatofagoidi è in corso di registrazione. La maggioranza delle prescrizioni di AIT tuttavia resta nell'ambito NPP. Nei prossimi mesi l'AIFA procederà ad una progressiva regolamentazione dei prodotti NPP.

Introduzione

L'immunoterapia allergene-specifica (AIT) è l'unica terapia etiologica delle allergopatie respiratorie e la sola che abbia un effetto *disease-modifying*, la capacità cioè di incidere favorevolmente sulla storia naturale della malattia¹⁻¹³. L'AIT è utilizzata nei pazienti affetti da rinocongiuntivite allergica e asma bronchiale e può essere somministrata per via iniettiva sottocutanea (SCIT) o per via sublinguale (SLIT). Vie alternative di somministrazione quali quella epicutanea e intralinfatica e indicazioni diverse, quali la dermatite atopica e l'allergia alimentare, esulano dal tema di questa review. A differenza della farmacoterapia, l'effetto dell'AIT persiste anche dopo la sospensione del trattamento. L'AIT riduce la probabilità di sviluppare asma nei soggetti con rinite allergica e riduce il rischio di nuove sensibilizzazioni^{7,8}.

Nonostante i benefici dimostrati nel trattamento delle allergopatie respiratorie, l'AIT è molto sottoutilizzata. Questo può essere dovuto alla complessità degli schemi terapeutici e al timore di possibili reazioni avverse, almeno per quanto riguarda la forma iniettiva¹⁴.

Ancora oggi, benché l'AIT sia utilizzata da oltre un secolo, l'atteggiamento del mondo scientifico nei confronti di questo trattamento non è univoco. Convinti sostenitori e strenui detrattori continuano a confrontarsi sulle riviste scientifiche e nelle sedi congressuali in interminabili "pro & cons". Le profonde differen-

ze che esistono tra i diversi prodotti rendono di fatto impossibile considerare le dimostrazioni di efficacia dell'AIT come un *unicum*, applicabile a qualsiasi paziente allergico. Così come per altre classi di farmaci, anche nel caso dell'AIT è opportuno che le valutazioni di efficacia, indicazioni e sicurezza, non siano tanto rivolte all'AIT nel suo complesso quanto in maniera specifica ad ogni singolo prodotto.

Nella maggioranza dei casi la prescrizione di AIT è specifica e nominale per il singolo paziente ed è spedita direttamente al domicilio, in un rapporto esclusivo azienda-paziente, mutuato e mediato dal medico prescrittore. Questo tipo di prodotto è chiamato Named Patient Product (NPP). Solo alcuni estratti sono invece stati registrati come "farmaci" e dispensati dal SSN in fascia A, con piano terapeutico.

Premesse storiche

L'AIT nasce oltre un secolo fa come terapia empirica dalle esperienze di Noon su pazienti pollinosici. Gli effetti clinici furono convincenti al punto da far decollare la produzione di estratti allergenici a livello industriale. Alla produzione dell'estratto di graminacee seguì quella di altri estratti rilevanti dal punto di vista epidemiologico quali i pollini di ambrosia (ragweed), di betulla, di olivo, di parietaria oltre ad estratti di muffe quali l'alternaria e di acari dermatofagoidi. La produzione industriale di estratti utilizzabili nella clinica richiedeva competenze profonde e diversificate. Entomologi, agronomi e microbiologi lavorarono per il perfezionamento delle metodiche di identificazione, titolazione e purificazione degli estratti rispettivamente di acari, di pollini e di miceti. La composizione proteica dei prodotti non era peraltro precisamente definita né dal punto di vista qualitativo (quali molecole fossero presenti nell'estratto) né quantitativo (le relative concentrazioni). Le procedure di estrazione possono modificare la composizione di un estratto crudo in base alle caratteristiche fisico-chimiche delle singole molecole che lo compongono (punto isoelettrico, peso molecolare, termolabilità). Anche nell'ambito della stessa azienda accadeva che lotti successivi non avessero caratteristiche identiche. Nella pratica clinica era, infatti, buona norma prudenziale dimezzare la prima dose quando si inaugurava un flacone nuovo nel corso di un mante-

nimento. Le prescrizioni erano fatte dagli allergologi, caso per caso, sulla base dell'esperienza personale, utilizzando talora anche miscele di allergeni.

Negli ultimi anni le procedure industriali di produzione e standardizzazione degli estratti sono andate incontro a un significativo miglioramento e, nell'ambito di ciascuna azienda produttrice, i diversi lotti sono oggi ritenuti omogenei per concentrazione proteica e potenza biologica. Purtroppo però ogni azienda continua a utilizzare criteri di standardizzazione interni (*in-house*). Ne deriva che estratti della stessa fonte allergenica provenienti da aziende diverse possono essere molto diversi tra loro, del tutto non comparabili¹⁵ con ovvie ricadute sia sulla pratica clinica che sulla valutazione dei dati scientifici.

Farmaci e "non farmaci"

Dal 2006, sono stati pubblicati una serie di studi effettuati su grandi numeri di pazienti adulti e pediatrici (*big trials*), allergici alle graminacee, in cui è stato utilizzato, come estratto terapeutico, sia il polline della sola codolina (*Phleum Pratense*) (ALK Abellò)¹⁶⁻¹⁹ sia di una miscela di cinque graminacee, mazzolina (*Dactylis glomerata*), paleo odoroso (*Anthoxanthum odoratum*), logliarello (*Lolium perenne* L.), erba dei prati (*Poa pratensis*) e codolina (*Phleum pratense*) (Stallergenes)²⁰⁻²¹. La forma farmaceutica di entrambi i prodotti è quella di compresse sublinguali (*tablets*). Si tratta di un estratto completo, contenente quindi tutte le proteine (allergeniche e non) della fonte primaria, ma per la prima volta l'estratto è titolato in maniera univoca su una molecola specifica (Phl p5), sensibilizzante primario della Codolina, espressa in microgrammi. Questi prodotti sono entrati a pieno titolo nella fascia di prescrivibilità con lo status di "farmaci" e sono dispensati dal SSN in fascia "A", con piano terapeutico. Oltre al polline di graminacee è entrato in commercio in Italia l'estratto di Dermatofagoidi, già presente sul mercato in diverse nazioni europee. Nel frattempo l'FDA ha autorizzato il commercio negli USA delle *tablet* di graminacee, ambrosia (*ragweed*) e dermatofagoidi.

La presenza sul mercato di prodotti per AIT registrati e quindi considerati "farmaci", ha inevitabilmente riaperto la discussione sugli NPP, considerati, per contrasto, "non farmaci" ma che ciononostante continuano a

Tabella I. Confronto tra prodotti registrati e NPP.

	Registrati	NPP
Scheda tecnica ufficiale	Sì	No
Controllo del prezzo	Sì	No
Obbligo di studi registrativi	Sì	No
Attività di farmacovigilanza obbligatoria	Sì	Sì
Definizione chiara indicazioni terapeutiche	Sì	Sì
Posologia modificabile	No*	Sì§
Modifiche in scheda tecnica	No*	Sì§

* previa approvazione AIFA; § a discrezione del produttore

essere largamente utilizzati. In linea teorica un prodotto non registrato è più difficile da valutare in quanto i regolamenti europei fanno riferimento solo ai prodotti registrati (Tab. 1). Non esiste però un'equazione che legghi la registrazione alla "qualità" del prodotto. La grande maggioranza degli studi disponibili sono stati effettuati con prodotti NPP. Basti ricordare, per esempio, gli estratti terapeutici per allergie a veleno di imenotteri che rientrano appunto tra gli NPP e che rappresentano una terapia salvavita e obbligatoria nei pazienti a rischio di anafilassi e sono stati il punto di riferimento storico per lo studio dell'AIT sia per quanto riguarda gli studi sull'efficacia clinica che per la comprensione dei meccanismi immunologici.

I primi cosiddetti *big trials* registrativi sono stati eseguiti su pazienti allergici alle graminacee. Questo è dovuto a diversi fattori: i pollini di graminacee sono ubiquitari e la stagione pollinica è breve ed è di solito lontana dalle epidemie virali dei mesi freddi. Quindi nell'arco di pochi mesi si riesce ad avere un quadro chiaro sull'efficacia di un trattamento, sempre che la stagione pollinica nell'anno dello studio sia stata adeguata ad evocare sintomi. Al contrario, gli studi sugli allergeni perenni, come gli acari, sono mediamente più costosi e indaginosi. Il sovrapporsi, ai sintomi dovuti all'allergia, di quelli legati alle malattie da raffreddamento, inevitabili nei mesi autunnali e invernali, rende più complessa la valutazione statistica dei dati. Questo è ovviamente tanto più vero per gli studi effettuati in età pediatrica.

Evidenze per gli NPP

Nei trial che utilizzano NPP gioca un ruolo chiave la qualità del prodotto utilizzato che può condizionare pesantemente i risultati. Per esempio, in uno studio recente, un gruppo olandese ha valutato la SLIT nel trattamento della rinite da acari in età pediatrica. Tra il gruppo trattato e il gruppo placebo non sono state identificate differenze significative. Gli autori hanno concluso che la "SLIT" in quanto tale si è rivelata non efficace nell'allergia agli acari²². A questa affermazione è stato obiettato che il dato negativo è da riferirsi esclusivamente al prodotto utilizzato (o ad altre variabili proprie di quello specifico studio) e non esportabile *tout court* all'AIT nel suo complesso²³. Ancora, in una review sull'asma lieve, pubblicata sul NEJM nel 2013, l'AIT era citata solo di sfuggita, senza tener conto di tutto il recente corpo sperimentale che andava in direzione opposta²⁴. Anche in questo caso la rivista ha ospitato un confronto di opinioni²⁵. Oggi l'AIT è stata inserita tra le strategie terapeutiche dell'asma bronchiale, anche moderato-severo, purché in fase di controllo clinico.

L'Evidenza in medicina è un concetto complesso. Al gradino più alto (1a) troviamo le metanalisi di studi randomizzati controllati (RCT) (Tab. II). È pacifico, tuttavia, che un'evidenza di efficacia ricavata da studi condotti su larghi gruppi di pazienti sarà applicabile al singolo individuo solo nei limiti una certa probabilità^{26 27}. Il compito del medico è applicare per il suo paziente quell'opzione che, alla luce delle migliori evidenze disponibili, ha le maggiori probabilità di essere la migliore. Nella scelta finale sono da considerare ovviamente anche le preferenze del paziente e la propria personale esperienza.

Tabella II. Livelli di evidenza.

IA	Evidence from meta-analysis of randomized controlled trials
IB	Evidence from at least one randomized controlled trial
IIA	Evidence from at least one controlled study without randomization
IIB	Evidence from at least one other type of quasi-experimental study
III	Evidence from non-experimental descriptive studies, such as comparative studies, correlation studies, and case-control studies
IV	Evidence from expert committee reports or opinions or clinical experience of respected authorities, or both

Una recente revisione sistematica della letteratura ha preso in considerazione solo prodotti NPP (SCIT e SLIT) in età pediatrica per il trattamento della rinite e dell'asma bronchiale allergico. Sono stati selezionati 13 studi per la SCIT per un totale di 920 pazienti trattati e 18 studi per la SLIT con 1583 pazienti. Gli autori hanno considerato che a causa dell'elevata eterogeneità tra gli studi, una metanalisi dei dati numerici non fosse attendibile. Le conclusioni degli autori sono per una evidenza da moderata a forte di efficacia sia della SLIT che della SCIT nei confronti dell'asma e della rinite. Dall'esame dei tre lavori in cui erano confrontati i due sistemi di somministrazione risultava una efficacia lievemente maggiore della SCIT sulla SLIT. La SLIT viceversa presentava un miglior profilo di sicurezza²⁸. Nel caso dell'AIT, le metanalisi si sono spesso rivelate una lama a doppio taglio. Se da un lato ne hanno consacrato l'efficacia (evidenze Ia), al tempo stesso sono spesso gravate da limiti che ne hanno in un certo senso inficiato il valore. I risultati dei diversi studi sono difficilmente confrontabili per numerosi parametri, quali l'età e il numero dei pazienti studiati, il disegno dello studio, gli allergeni utilizzati (pollini, acari, muffe) la via di somministrazione (iniettiva, orale, sublinguale), i criteri d'inclusione e di esclusione dei pazienti, gli outcome primari, la durata e gli schemi di trattamento (pre-costagionale, perenne), la quantità totale di allergene somministrata, e, ovviamente, le aziende produttrici (*brand*). Di conseguenza l'eterogeneità tra gli studi si è spesso rivelata molto alta²⁹.

Una recentissima metanalisi sulla SLIT per la rinite allergica in età pediatrica³⁰ ha esaminato 26 lavori randomizzati e controllati per un totale 2922 bambini trattati. L'uso della SLIT è associato a una riduzione del 55% per lo *symptom score* (SMD -0,55 [95% CI, -0,86 to -0,25]; $p = 0,0003$) e per il *medication score* (SMD -0,67 [95% CI, -0,96 to -0,38]; $p = 0,00001$). Anche in questo caso però l'eterogeneità del dato è stata molto alta con $I^2 = 90\%$ e 83% rispettivamente, laddove il limite massimo, stabilito in via preliminare dagli autori stessi, era il 75%, già peraltro molto alto. Ventitrè lavori su 26 erano stati effettuati con prodotti NPP. Nella discussione gli autori portano l'attenzione sul fatto che molti studi erano poco chiari rispetto ai criteri di cecità e di randomizzazione e che quasi mai erano stati tenuti in considerazione fattori anche molto rilevanti quali ad esempio la temperatura ambientale, il tasso pollinico, il fumo passivo eccetera. Tra i risultati è da segnalare che i protocolli di trattamento continuativo e

pre-costagionale non differiscono tra loro per efficacia e che la SLIT si associa a risultati migliori nelle allergie stagionali (da pollini) rispetto alle perenni (da acari). Come già detto quest'ultimo dato probabilmente riflette la maggiore difficoltà di portare a termine studi per l'allergia agli acari in pediatria. Solo in tempi relativamente recenti, al fine di rendere sempre più omogenei, e quindi confrontabili, gli studi clinici di efficacia sull'AIT, l'EAACI ha emanato una serie di direttive con i criteri da rispettare nello svolgimento di trial clinici³¹. Gli RCT, benché indispensabili per la valutazione di determinati outcome, hanno dei limiti e sempre maggiore spazio è dato a studi di popolazione in aperto e "pragmatic trials", sia per i costi notevolmente più contenuti sia perché rispecchiano maggiormente il profilo del paziente "tipo" con una maggiore applicabilità dei dati nella "real life".

L'avvento della *Component Resolved Diagnosis* (CRD) ha permesso una tipizzazione più precisa a livello molecolare delle sensibilizzazioni allergiche. L'evoluzione delle conoscenze e delle tecniche diagnostiche consentirà di studiare l'efficacia dei vari prodotti per l'AIT in gruppi sempre più ristretti e omogenei, avvicinandosi sempre più a una terapia "sartoriale" (*tailored*) adatta al singolo paziente. Oggi si parla di medicina "personalizzata" o *precision medicine* che in definitiva altro non è che un'evoluzione dell'EBM parallela all'evolversi delle conoscenze.

Conclusioni

Oltre che per i prodotti registrati, anche per gli NPP, i "non farmaci", la qualità degli estratti è mediamente migliorata negli ultimi anni, e le prove di efficacia sono convincenti. L'AIT, anche attraverso i prodotti non registrati, si sta avvicinando al concetto di medicina personalizzata riuscendo far convergere la diagnostica allergologica, sempre più raffinata, con estratti sempre più purificati e meglio tipizzati.

La prescrizione di una AIT deve tener conto di tutta una serie di situazioni specifiche. È importante la selezione del paziente idoneo, alla luce della storia clinica, delle sensibilizzazioni, dell'età, e di tutti i possibili biomarkers di predittività. È importante valutare la probabilità di ottenere una buona aderenza e, non ultimo, la disponibilità economica. La scelta dello specifico "brand" deve essere orientata verso quel prodotto che abbia dato le migliori garanzie di efficacia e sicurezza.

Bibliografia

- 1 Jutel M, Agache I, Bonini S, et al. International consensus on allergy immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 2015;136:556-68.
- 2 Bousquet J, Van Cauwenberge P, Khaltaev N, et al. ARIA Workshop G, WHO. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2001;108(5 Suppl.):S147-S334.
- 3 Bousquet J, Khaltaev N, Cruz AA, et al. Allergic rhinitis and its impact on asthma (ARIA) 2008 update (in collaboration with the World Health Organization, GA(2)LEN and Aller-Gen). *Allergy* 2008;63(Suppl. 86):8-160.
- 4 Bousquet J, Lockey R, Malling HJ. Allergen immunotherapy: therapeutic vaccines for allergic diseases. A WHO position paper. *J Allergy Clin Immunol* 1998;102: 558-62.
- 5 Shamji MH, Ljorring C, Francis JN, et al. Functional rather than immunoreactive levels of IgG4 correlate closely with clinical response to grass pollen immunotherapy. *Allergy* 2012;67:217-26.
- 6 Durham SR, Walker SM, Varga EM, et al. Long-term clinical efficacy of grass-pollen immunotherapy. *N Engl J Med* 1999;341:468-75.
- 7 Calderon MA, Alves B, Jacobson M, et al. Allergen injection immunotherapy for seasonal allergic rhinitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;CD001936.
- 8 Radulovic S, Calderon MA, Wilson D, et al. Sublingual immunotherapy for allergic rhinitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;CD002893.
- 9 Radulovic S, Wilson D, Calderon M, et al. Systematic reviews of sublingual immunotherapy (SLIT). *Allergy* 2011;66:740-52.
- 10 Calderon MA, Penagos M, Sheikh A, et al. Sublingual immunotherapy for treating allergic conjunctivitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2011;CD007685.
- 11 Compalati E, Braido F, Canonica GW. An update on allergen immunotherapy and asthma. *Curr Opin Pulm Med* 2014;20:109-17.
- 12 Penagos M, Compalati E, Tarantini F, et al. Efficacy of sublingual immunotherapy in the treatment of allergic rhinitis in pediatric patients 3 to 18 years of age: a meta-analysis of randomized, placebo-controlled, double-blind trials. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2006;97:141-8.
- 13 Penagos M, Passalacqua G, Compalati E, et al. Meta-analysis of the efficacy of sublingual immunotherapy in the treatment of allergic asthma in pediatric patients, 3 to 18 years of age. *Chest* 2008;133:599-609.
- 14 Meltzer EO. Sublingual immunotherapy: a guide for primary care. *JFP* 2017;66:558.
- 15 Sander I, Fleischer C, Meurer U, et al. Allergen content of grass pollen preparations for skin prick testing and sublingual immunotherapy. *Allergy* 2009;64:1486-92.
- 16 Dahl R, Stender A, Rak S. Specific immunotherapy with SQ standardized grass allergen tablets in asthmatics with rhinoconjunctivitis. *Allergy* 2006;61:185-90.
- 17 Dahl R, Kapp A, Emminger W, et al. Sublingual grass allergen tablet immunotherapy provides sustained clinical benefit with progressive immunologic changes over 2 years. *J Allergy Clin Immunol* 2008;121:512-8.
- 18 Wahn U, Tabar A, Kuna P, et al. Efficacy and safety of 5-grass-pollen sublingual immunotherapy tablets in pediatric allergic rhinoconjunctivitis. *J Allergy Clin Immunol* 2009;123:160e3-6.
- 19 Blaiss M, Maloney J, Nolte H, et al. Efficacy and safety of timothy grass allergy immunotherapy tablets in North American children and adolescents. *Allergy Clin Immunol* 2011;127:64-71, 71.e1-4.
- 20 Didier A, Malling HJ, Worm M, 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;120:1338-45.
- 21 Bufe A, Eberle P, Franke-Beckmann E, et al. Safety and efficacy in children of an SQ-standardized grass allergen tablet for sublingual immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 2009;123:167e7-73.
- 22 de Bot CMA, Moed H, Berger MY, et al. Sublingual immunotherapy not effective in house dust mite-allergic children in primary care. *Pediatr Allergy Immunol* 2012;23:150-8.
- 23 Bachert C, Canonica GW, Bufe A. SIT: efficacy depends on product, not on route of application. *Pediatr Allergy Immunol* 2012;23:401-2.
- 24 Bel EH. Clinical practice. Mild asthma. *N Engl J Med* 2013;369:549-57.
- 25 Scala G. Mild asthma. *N Engl J Med* 2013;369:2361-2.
- 26 Rothwell PM. External validity of randomised controlled trials: "to whom do the results of this trial apply?". *Lancet* 2005;365:82-93.
- 27 Frieden TR. Evidence for health decision making - beyond randomized, controlled trials. *N Engl J Med* 2017;377:465-75.
- 28 Kim JM, Lin SY, Suarez-Cuervo C, et al. Allergen-specific immunotherapy for pediatric asthma and rhinoconjunctivitis: a systematic review. *Pediatrics* 2013;131:1155-67.
- 29 Comberlati P, Marseglia, Barberi S, et al. Allergen-specific immunotherapy for respiratory allergy in children: unmet needs and future goals. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2017;5:946-50.
- 30 Feng B, Wu J, Chen B, et al. Efficacy and safety of sublingual immunotherapy for allergic rhinitis in pediatric patients: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Rhinol Allergy* 2017;31:27-35.
- 31 Pfaar O, Demoly P, Gerth van Wijk R, et al. Recommendations for the standardization of clinical outcomes used in allergen immunotherapy trials for allergic rhinoconjunctivitis: an EAACI position paper. *Allergy* 2014;69:854-67.

Altre letture consigliate:

- Chelladurai Y, Suarez-Cuervo C, Erekosima N, et al. Effectiveness of subcutaneous versus sublingual immunotherapy for the treatment of allergic rhinoconjunctivitis and asthma: a systematic review. *J Allergy Clin Immunol: In Practice* 2013;1:361-9.
- Erekosima N, Suarez-Cuervo C, Ramanathan M, et al. Effectiveness of subcutaneous immunotherapy for allergic rhinoconjunctivitis and asthma: a systematic review. *Laryngoscope* 2014;124:616-27.