



Prof. dr hab. n. med.
Andrzej Emeryk¹

Dr n. med.
**Małgorzata
Bartkowiak-Emeryk²**

¹ Klinika Chorób Płuc
i Reumatologii Dziecięcej
UM Lublin

Kierownik:
Prof. dr hab. n. med.
Andrzej Emeryk

² Katedra i Zakład
Immunologii Klinicznej
UM Lublin

Kierownik:
Prof. dr hab. n. med.
Jacek Roliński

Innowacyjna immunoterapia alergenowa podjęzykowa u chorych uczulonych na alergeny roztocza kurzu domowego

Innovative allergen sublingual immunotherapy in patients with dust mite allergy

S U M M A R Y

The purpose of this article is to present contemporary methods of allergen immunotherapy in patients with dust mite allergy. Epidemiological data on sensitization to these allergens in Poland were presented. The most important clinical studies with sublingual immunotherapy using tablets in patients with allergic rhinitis and/or asthma sensitized to the above allergens are discussed. Attention was paid to the latest preparation from this group - ACARIZAX®.

Celem niniejszego artykułu jest przedstawienie współczesnych metod prowadzenia immunoterapii alergenowej u chorych uczulonych na alergeny roztocza kurzu domowego. Pokazano aktualne dane epidemiologiczne dotyczące uczulenia na te alergeny w Polsce. Omówiono najważniejsze badania kliniczne dotyczące immunoterapii alergenowej podjęzykowej przy pomocy tabletek u chorych na alergiczny nieżyt nosa lub/i astmę uczulonych na w/w alergeny. Zwrócono szczególną uwagę na najnowszy preparat z tej grupy – ACARIZAX®.

Emeryk A: Innowacyjna immunoterapia alergenowa podjęzykowa u chorych uczulonych na alergeny roztocza kurzu domowego. *Alergia*, 2017, 3; 32-36

Epidemiologia uczuleń na roztocza kurzu domowego

Badania epidemiologiczne przeprowadzone pod koniec ubiegłego wieku w wielu krajach Europy wskazują, iż na alergeny roztocza kurzu domowego (*Dermatophagoides pteronyssinus* i *Dermatophagoides farinae*) jest uczulonych co najmniej 11,4% (Austria) do 65,3% (Portugalia) populacji ogólnej (1). W Polsce ten odsetek waha się od 14% do 30% - w zależności od metody badania, regionu kraju i wieku badanej populacji (Tabela I)(2). W tabeli I zestawiono częstość występowania alergii na alergeny roztocza kurzu domowego w trzech grupach wiekowych w zależności od miejsca zamieszkania.

Wyniki alergicznych testów skórnych punktowych pochodzące z badania ECAP (Epidemiologia Chorób Alergicznych w Polsce) prze-

prowadzonego w latach 2006-2008 pokazały, iż alergia na roztocze kurzu domowego (mieszaniowego) jest najczęstszym uczuleniem w Polsce (3). Odsetek populacji uczulonej na te alergeny ciągle rośnie w okresie ostatnich 30 latach, co dobrze dokumentuje badanie Durdy przeprowadzone w populacji młodzieży w wieku 15-17 lat w latach 1984-2010 mieszkającej w Lublinie (ryc.1)(4).

1

Tab.

Odsetek (%) badanych uczulonych na alergeny roztocza kurzu domowego z podziałem na grupy wiekowe i miejsce zamieszkania (2).

	Dzieci w wieku 6-7 lat		Dzieci w wieku 13-14 lat		Dorośli	
	Miasto	Wieś	Miasto	Wieś	Miasto	Wieś
<i>Dermatophagoides pteronyssinus</i>	15,0 %	22,4%	27, 1%	30,2%	24,8%	30,4%
<i>Dermatophagoides farinae</i>	14,3%	14,3%	24,3%	24,3%	22,2%	22,2%

Słowa kluczowe:

alergia na roztocza kurzu domowego, immunoterapia alergenowa podjęzykowa, tabletki, alergiczny nieżyt nosa, astma, dzieci, dorośli

Key words:

house dust mite allergy, sublingual allergen immunotherapy, tablets, allergic rhinitis, asthma, children, adults



Postępowanie w chorobach alergicznych związanych z uczuleniem na alergeny roztocza kurzu domowego

Alergeny roztocza kurzu domowego mogą być przyczyną alergicznego nieżyty nosa (ANN), alergicznego zapalenia spojówek, astmy i atopowego zapalenia skóry (AZS). Na postępowanie w chorobach alergicznych związanych z uczuleniem na alergeny tych pajęczaków składa się:

- karencja alergenowa – działania trudne, niezbyt efektywne, wielopłaszczyznowe, prowadzone przez cały rok, dość drogie;
- farmakoterapia – postępowanie zgodne z zaleceniami grup ekspertów i towarzystw naukowych w ANN, astmie i AZS, leki szeroko dostępne, terapia zazwyczaj całoroczna i wieloletnia;
- immunoterapia alergenowa (IA) – postępowanie przyczynowe, metoda z wyboru w ANN, zalecana także w niektórych postaciach astmy lub/i AZS, szeroko dostępna;
- anti-IgE – metoda przyczynowa, bardzo droga, wąskie wskazania kliniczno-laboratoryjne, praktycznie niedostępna w kraju.

Wyżej wymienione elementy postępowania często trzeba kojarzyć ze sobą, co zwiększa koszty i uciążliwość dla chorego. Podobnie, jak w chorobach alergicznych wywołanych przez alergeny pyłków niektórych roślin wiatropylnych we współczesnym postępowaniu w ANN i astmie związanych z alergią na roztocza coraz istotniejszą rolę odgrywa IA.

Rola IA w ANN i astmie

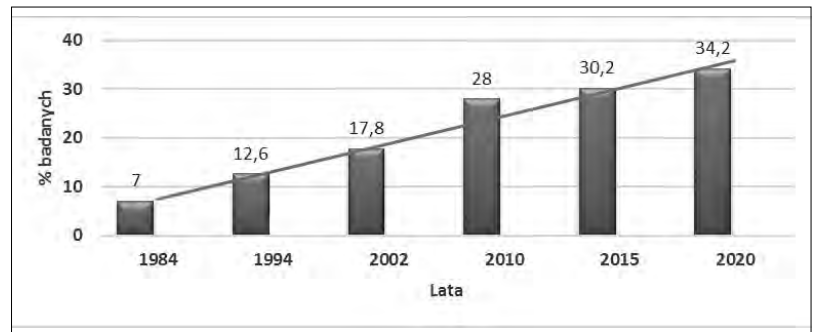
IA jest najważniejszą metodą postępowania przyczynowego w schorzeniach alergicznych o mechanizmie IgE-zależnym takich, jak: ANN, astma i AZS (5,6,7). Efektywność kliniczną i szczególnie miejsce IA u chorych na ANN i astmę dokładnie omawiają dwa tegoroczne przeglądy badań z metaanalizą opublikowane na łamach czasopisma *Allergy* (5,6). Od kilku lat wiadomo, iż IA jest metodą z wyboru u znacznej części chorych na ANN (8), a ostatnia wersja dokumentu GINA (Global Initiative for Asthma) z 2017 roku po raz pierwszy jasno wskazuje miejsce dla IA u chorych na astmę (9). IA jest też praktycznie jedyną skuteczną metodą dostępną powszechnie, która może zmienić naturalny bieg (tzw. marsz alergiczny) choroby alergicznej IgE-zależnej poprzez prewencję rozwoju astmy u chorych na ANN, zapobieganie rozwoju nowych uczuleń (głównie u chorych z alergią wziewną) oraz indukcję alergenowo-specyficzną tolerancji u chorych z alergią wziewną lub/i alergią pokarmową (10,11,12). Zastosowanie IA ma też zazwyczaj istotny wymiar ekonomiczny – z reguły jest to postępowanie tańsze w ANN czy w astmie w długim przedziale czasowym w porównaniu do klasycznej farmakoterapii czy terapii anti-IgE (6,13,14,15).

SLIT – czym dysponujemy

Od wielu lat stosuje się 3 zasadnicze metody IA: podskórną (SCIT), podjęzykową (SLIT) i doustną (OIT). Ta ostatnia jest ciągle w trakcie intensywnych badań, przede wszystkim w alergii pokarmowej u dzieci (16). O ile SCIT jest dość dobrze znana i stosowana przez większość alergologów, o tyle SLIT ciągle wymaga propagacji i edukacji wśród personelu medycznego

1 Ryc.

Odsetek dodatnich wyników alergicznych testów skórnych punktowych w badanych populacjach w latach 1984, 1994, 2002 i 2010. Dane z lat 2015 i 2020 są ekstrapolacją przy założeniu trendu liniowego zmian (4).



i chorych ze względu na ciągle zbyt rzadkie stosowanie tej metody IA w kraju. Przyczyny takiego stanu rzeczy były tematem ostatnio opublikowanego opracowania na łamach kwartalnika *Alergia* (17). Obecnie w kraju dostępnych jest kilka preparatów do SLIT, w tym w postaci tabletek (Tabela II).

Wszystkie w/w preparaty zawierają wyciągi alergenowe. Jednakże od wielu lat trwają badania nad różnymi formami alergoidów pyłków traw i roztocza kurzu domowego w postaci tabletkowej, które mogą być wkrótce dostępne na polskim rynku (22,23). Tabletki mają przewagę nad preparatami stosowanymi w formie kroplowej (sprej) podjęzykowo z powodu powta-

2 Tab.

Wybrane elementy charakterystyki preparatów do SLIT dostępnych w Polsce - stan na 31.07.2017 r. (18,19,20,21).

Nazwa preparatu	Staloral®	Grazax®	Oralair®	Acarizax®
Producent	Stallergenes (Francja)	ALK (Dania)	Stallergenes (Francja)	ALK (Dania)
Postać farmaceutyczna	Roztwór	Liofilizat doustny Tabletka	Tabletka podjęzykowa	Liofilizat doustny Tabletka
Skład	Wyciągi alergenowe z pyłków roślin (trawy/zboża, drzewa lub roztocza kurzu omowego lub mieszanki wyciągów alergenowych)	Standaryzowany wyciąg alergenowy pyłku tymotki łąkowej	Mieszanina alergenów 5 gatunków traw (kupkówka pospolita, tomka wonna, życica trwała, wiechlina łąkowa, tymotka łąkowa)	Standaryzowany wyciąg alergenowy <i>Der. pteronyssinus</i> i <i>Der. farinae</i>
Wiek	≥ 5 r.ż.	≥ 5 r.ż.	≥ 5 r.ż.	≥ 12 r.ż.
Refundacja	Brak	Brak	Brak	Brak

rzalnej, wystandaryzowanej dawki dostarczanej choremu. W przypadku kropli podjęzykowych nie ma też pewności, czy preparat pozostaje odpowiednio długo w okolicy podjęzykowej, co jest kluczowym wymogiem skutecznej IA (24,25).

IA podjęzykowa tabletkowa u chorych uczulonych na alergeny roztocza kurzu domowego

Aktualnie są dostępne na świecie 3 preparaty do SLIT w postaci tabletek zawierających alergeny roztocza kurzu domowego (w kolejności rejestracji) (26):

- Lais® (Lofarma S.p.A, Milan, Italy)
- Actair® (Stallergens-Greer, France/USA)
- ACARIZAX® (ALK-Abelló, Hørsholm, Denmark)

Preparat Lais® zawierający alergoidy roztocza kurzu domowego jest znany w kilku krajach Europy od około 20 lat (27). Pierwszy preparat SLIT tabletkowy ze standaryzowanym wyciągiem alergenowym z roztocza kurzu domowego (Actair® - STG320, Stallergens-Greer

został zarejestrowany w 2015 roku w Japonii do terapii ANN, a podstawą rejestracji było między innymi badanie Bergmann i wsp. (28). Niespełna 2 lata temu został zarejestrowany w kilkunastu krajach Europy (w tym w Polsce) preparat ACARIZAX®, choć na polskim rynku pojawił się dopiero pod koniec 2016 roku, jako pierwszy tego typu preparat SLIT w kraju (21). ACARIZAX® zawiera standaryzowany wyciąg alergenowy z *Dermatophagoides pteronyssinus* i *Dermatophagoides farinae* w dawce 12 SQ-HDM (SQ-HDM - jednostka produktu ACARIZAX®, SQ - metoda standaryzacji aktywności biologicznej, ang. House Dust Mite – roztocze kurzu domowego) w liofilizacie doustnym (21). Każda porcja (tabletkę) tego preparatu zawiera główne alergeny roztocza kurzu domowego w następującej konfiguracji (składzie): 15 µg Der p 1 + Der f 1 oraz 15 µg Der p 2 + Der f 2 w proporcji 1:1(29).

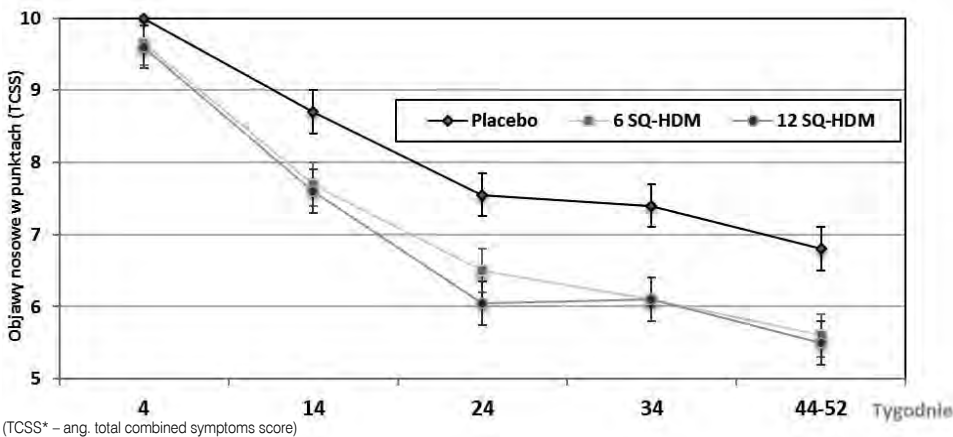
Poniżej zostaną omówione najważniejsze badania kliniczne dotyczące tabletkowej postaci SLIT z alergenami roztocza kurzu domowego z wykorzystaniem preparatu ACARIZAX®. Jednocześnie należy wspomnieć, iż wyniki tych badań nie mogą być przełożone na inne preparaty tabletkowe do SLIT zawierające również alergeny roztocza kurzu domowego ze względu na możliwy ich inny skład (30). Na przykład preparat Actair® tabletki zawiera mieszaninę standaryzowanych ekstraktów *Dermatophagoides pteronyssinus* i *Dermatophagoides farinae* w tabletkę 500 IR: 28 µg Der p 1 i 120 µg Der f 1 oraz w tabletkę 300 IR: 16 µg Der p 1 i 68 µg Der f 1 w proporcji 1:1 (28).

ANN

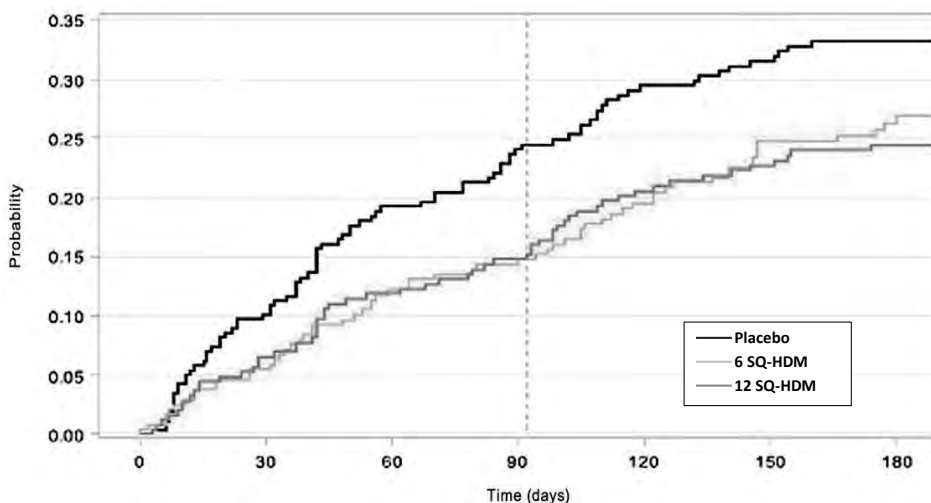
W jednym z pierwszych badań w tym wskazaniu oceniono skuteczność preparatu ACARIZAX® przy pomocy nosowej próby prowokacyjnej z alergenem u chorych na całoroczną postać ANN (31). Zauważono istotnie mniejsze objawy kliniczne po 6 godzinnej ekspozycji na alergeny roztocza kurzu domowego już po 8 tygodniach podawania dawki 12 SQ-HDM, a po 16 tygodniach także dawki 6 SQ-HDM. Jednak najważniejszym badaniem dotyczącym ANN było badanie o akronimie MERIT (32). Demoly i wsp. wykazali, iż ACARIZAX® istotnie redukuje wszystkie typowe objawy nosowe ANN (kichanie, wyciek z nosa, zatkanie nosa i świąd nosa) już po 14 tygodniach stosowania, z dalszym spadkiem intensywności tych objawów w okresie kolejnych 32 tygodni terapii oraz po kolejnych 8 tygodniach po przerwaniu leczenia (ryc.2).

Ponadto zaobserwowano poprawę jakości życia chorych, w tym poprawę

2 Ryc. Zmiany objawów klinicznych ANN (TCSS*) w trakcie 10 miesięcy terapii (dawka 6SQ-HDM lub 12 SQ-HDM) i 2 miesięcy dalszej obserwacji chorych na ANN związanych z uczuleniem na alergeny roztocza kurzu domowego (32).



3 Ryc. Prawdopodobieństwo pierwszego zaostrzenia astmy u chorych poddawanych SLIT przy pomocy tabletek ACARIZAX® (36).





wę w jakości snu oraz zmniejszenie o połowę dni z zaostrzeniami ANN w okresie 10-miesięcznej terapii i późniejszym 2-miesięcznym okresie obserwacji.

Astma

Przeprowadzono kilka badań klinicznych w astmie u dorosłych i u dzieci, które podsumował ostatnio Canonica i wsp. (33). Już pierwsze badania w astmie u poacjentów w wieku > 14 r.ż. wykazało, iż choroby na astmę indukowaną alergenami roztocza kurzu domowego (HDM) i niedostatecznie kontrolowaną przez średnie-wysokie dawki GKS w mogą odnosić korzyść pod postacią zwiększenia kontroli astmy, zmniejszenia dawki GKS w oraz poprawy jakości życia (34). Podobne wyniki uzyskano u chorych na astmę z towarzyszącym ANN, gdzie ponadto zmniejszyła się intensywność objawów klinicznych ANN, a tolerancja leku była zadawalająca (35). Jednakże najważniejszym badaniem okazało się badanie o akronimie MITRA (ryc.3)(36). Virchow i wsp. wykazali, iż dodanie preparatu ACARIZAX® dorosłym z astmą niekontrolowaną GKS w zwiększa istotnie czas do pierwszego umiarkowanego i ciężkiego zaostrzenia astmy w okresie zmniejszania dawki GKS w (hazard ratio [HR]: 0.72 [95% CI, 0.52-0.99] w grupie otrzymującej 6 SQ-HDM, $p = 0.045$ oraz 0.69 [95% CI, 0.50-0.96] w grupie otrzymującej 12 SQ-HDM, $p = 0.03$). Różnica między absolutnym ryzykiem zaostrzenia między grupą otrzymującą ACARIZAX® a grupą placebo wynosiła odpowiednio: 0.09 (95% CI, 0.01-0.15) dla grupy otrzymującej dawkę 6 SQ-HDM i 0.10 (95% CI, 0.02-0.16) w grupie z dawką 12 SQ-HDM przy braku istotnej różnicy między tymi grupami chorych.

A zatem dodanie SLIT tabletkami modyfikuje korzystnie przebieg choroby, co jest obecnie najważniejszym wyzwaniem w terapii astmy (9), a u części chorych umożliwia zmniejszenie lub nawet odstawienie GKS w.

Bezpieczeństwo SLIT

Na rycinie 4 przedstawiono najczęstsze objawy niepożądane obserwowane u chorych na ANN (badanie MERIT) oraz u chorych na astmę (badanie MITRA) (32,36). Ich szczegółowa analiza wskazuje, iż nie różnią się one od typowych działań niepożądanych spotykanych podczas stosowania preparatów do SLIT opisanych ostatnio w dwóch największych tego typu analizach z pochodzących z Europy (37,38).

Wskazania do SLIT w tabletkach w alergii roztoczej

Aktualne wskazania do tego typu SLIT zgodne z ChPL obejmują chorych na (21):

- ANN umiarkowany do ciężkiego, spowodowany alergenami roztoczy kurzu domowego, u których utrzymują się objawy pomimo stosowania właściwej farmakoterapii;
- astma wywołana alergią na alergeny roztoczy kurzu domowego, niekontrolowana za pomocą wziewnych glikokortykosteroidów (GKS w) z towarzyszącym

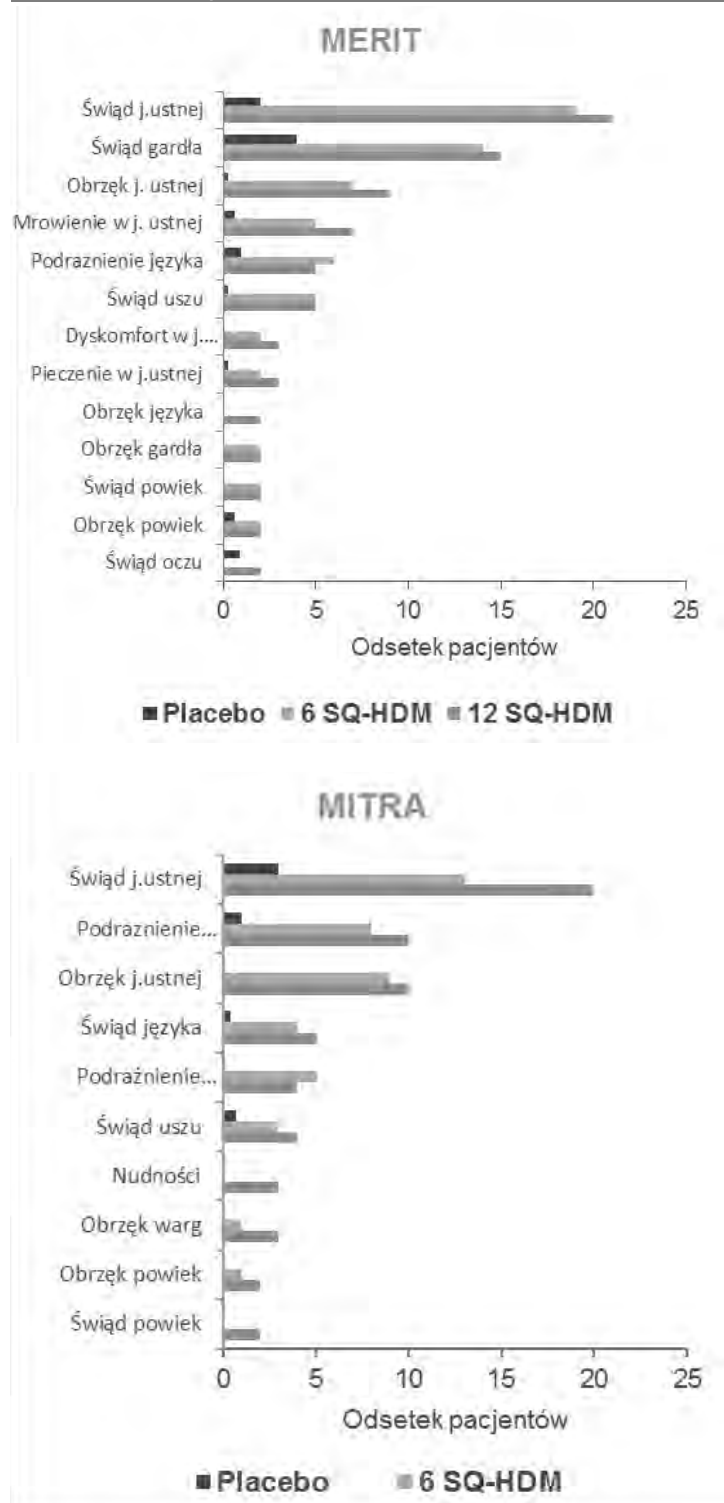
umiarkowanym do ciężkiego ANN wywołanym także przez te same alergeny.

Dokument GINA (Global Initiative for Asthma) z roku 2017 po raz pierwszy rekomenduje zastosowanie IA w astmie (9). Doszło do tego dlatego, gdyż w okresie ostatnich 3 lat ukazały się wyniki dobrze zaplanowanych i przeprowadzonych badań klinicznych dotyczących SLIT w astmie, choć jeszcze w 2015 roku

4

Ryc.

Częstość występowania objawów niepożądanych u chorych na ANN (badanie MERIT) oraz u chorych na astmę (badanie MITRA) (32, 26).



metaanaliza takich badań mówiła o braku możliwości przedstawienia wniosków przydatnych klinicznie (39). Rekomendacja GINA 2017 dotyczy jednak jedynie SLIT i to w postaci tabletek, co prawdopodobnie wynika z wysokiej jakości dowodów klinicznych (badania oparte na EBM) dotyczących tej właśnie formy IA vs. inne formy SLIT vs. SCIT. Stąd też właśnie ACARIZAX®, a nie inne preparaty używane w SCIT lub SLIT w alergii roztoczowej uzyskał oficjalną rekomendację GINA 2017 (9).

Dokument GINA 2017 wskazuje na rozważenie dodania SLIT u dorosłych z astmą i ANN uczulonych na alergeny roztocza kurzu domowego w 3 i 4 stopniu terapii astmy.

Dodatkowe warunki, to: zaostrzenia astmy pomimo stosowania GKS w oraz wartość FEV1 \geq 70% wartości należnej (9). Ze względu na brak wiarygodnych danych w innych grupach wiekowych (badania w trakcie u dzieci > 5 r.ż.) produkt leczniczy ACARIZAX® jest wskazany do stosowania jedynie u dzieci > 12 r.ż. i dorosłych w wieku od 18 do 65 lat.

W każdej przewlekłej (wielomiesięcznej-wieloletniej) terapii preferencje chorego związane z prowadzonym leczeniem odgrywają kluczową rolę w utrzymaniu compliance. W przypadku IA i założeniu porównywalnej skuteczności między SCIT i SLIT w ANN lub/i astmie (25,40, 41), to terapia przy pomocy tabletkowej formy SLIT spełnia najbardziej oczekiwania i preferencje cho-

rych, takie jak: całkowita liczba (jak najmniejsza) i czas trwania (jak najkrótszy) wizyty u lekarza oraz niskie ryzyko reakcji anafilaktycznej po podaniu preparatu (42).

Podsumowanie

Immunoterapia alergenowa jest zalecana przez najważniejsze grupy ekspertów oraz najnowsze dokumenty ARIA (Rhinitis and Its Impact on Asthma) i GINA u chorych na ANN (SCIT lub SLIT tabletki lub krople) (8) lub/i astmę (SLIT tabletki) u chorych uczulonych na alergeny roztocza kurzu domowego (9). Przy podobnej skuteczności klinicznej, SLIT jest bezpieczniejszy niż SCIT, szczególnie w aspekcie wystąpienia ewentualnych objawów ogólnoustrojowych, w tym wstrząsu anafilaktycznego.

ACARIZAX® jest pierwszym preparatem wykorzystywanym w IA, który przeszedł tak skomplikowany, czasochłonny i kosztochłonny program badawczy oparty na zasadach EBM.

Preparat ten jest aktualnie zalecany przez GINA 2017 jako postępowanie dodane do stosowanej farmakoterapii u dorosłych z astmą i ANN uczulonych na alergeny roztocza kurzu domowego w 3 i 4 stopniu terapii astmy.

Innowacyjna formuła tabletkowa zawierająca alergeny roztocza kurzu domowego poszerza znacznie opcje wyboru metody IA u młodzieży i dorosłych ze wskazaniem do tego typu postępowania, zwiększając komfort i compliance chorych przy niższych kosztach z punktu widzenia płatnika/ubezpieczyciela. ■

Prace nadesłano
03.08.2017
Zaakceptowano do
druku 05.08.2017

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

Piśmiennictwo: 1. Burbach GJ, Heinzerling LM, Edenharter G et al. GA2LEN skin test study II: clinical relevance of inhalant allergen sensitizations in Europe. *Allergy* 2009; 64: 1507-1515. 2. Krzych-Falta E, Furmańczyk K, Piekarska B et al. Allergies in urban versus countryside settings in Poland as a part of the Epidemiology of the Allergic Diseases in Poland (ECAP) study - challenge the early differential diagnosis. *Adv Dermatol Allergol* 2016; 23: 359-368. 3. Samoliński B. Alergia na roztocze kurzu domowego - diagnostyka i terapia. *Alergia* 2016, 3: 39-42. 4. Durda A. Częstość występowania nadwrażliwości skórnej na wybrane alergeny wziewne u młodzieży szkolnej w latach 1984-2010. Praca na stopień doktora nauk medycznych. Uniwersytet Medyczny w Lublinie, 2014. 5. Dharmi S, Nurmatov U, Arasi S et al. Allergen immunotherapy for allergic rhinoconjunctivitis: A systematic review and meta-analysis. *Allergy*. 2017 May 11. doi: 10.1111/all.13201. 6. Dharmi S, Kakourou A, Asamoah F et al. Allergen immunotherapy for allergic asthma: A systematic review and meta-analysis. *Allergy*. 2017 May 19. doi: 10.1111/all.13208. 7. Tam H, Calderon MA, Manikam L. Specific allergen immunotherapy for the treatment of atopic eczema. *Cochrane Database Syst Rev* 2016 12; 2: CD008774. 8. Brożek JL, Bousquet J, Agache I et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) guidelines-2016 revision. *J Allergy Clin Immunol*. 2017 Jun 8. pii: S0091-6749(17)30919-3. 9. <http://ginasthma.org/2017-gina-report-global-strategy-for-asthma-management-and-prevention/>. Pobrano 01.08.2017 10. Jacobsen L, Niggemann B, Dreborg S et al. Specific immunotherapy has long-term preventive effect of seasonal and perennial asthma: 10-year follow-up on the PAT study. *Allergy* 2007; 62: 943-948. 11. Nieto A, Wahn U, Bufe A et al. Allergy and asthma management 2014. *Pediatr Allergy Immunol* 2014; 25: 516-533. 12. Akdis CA, Akdis M. Mechanisms of allergen-specific immunotherapy and immune tolerance to allergens. *World Allergy Organ J* 2015; 8: 17. 13. Schädlich PK, Brecht JG. Economic evaluation of specific immunotherapy versus symptomatic treatment of allergic rhinitis in Germany. *Pharmacoeconomics* 2000; 17: 37-52. 14. Meadows A, Kaambwa B, Novielli N 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: 1-322. 15. Reinhold T, Brüggengjürgen B. Cost-effectiveness of grass pollen SCIT compared with SLIT and symptomatic treatment. *Allergo J Int* 2017; 26: 7-15. 16. Reischer WR, Davison W. Immunotherapy for food allergy. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg*. 2017; 25: 235-241. 17. Emerkay A. Immunoterapia alergenowa w Polsce – czym różni się światła. *Alergia* 2016; 1: 21-22. 18. http://www.stallergenes.pl/fileadmin/images/filiales/pl/pl/Files_docs/Zal18_STALORAL_300_Ulotka_dla_pacjenta_2012.08.21.pdf. 19. http://www.stallergenes.com/pl/stallergenes-polandfileadmin/images/filiales/pl/pl/New_docs/02_OralaIR_100IR_AND_300IR_PIL_2015_10_28.pdf. 20. file:///C:/Users/sojno/Downloads/Charakterystyka-17402-20151006000000-87_OLI-20160606233009.pdf. 21. [file:///C:/Users/sojno/Downloads/Charakterystyka-33016-20170628000000-234_OLI-20170629000231%20\(1\).pdf](file:///C:/Users/sojno/Downloads/Charakterystyka-33016-20170628000000-234_OLI-20170629000231%20(1).pdf). 22. Mösgeles R, Ritter B, Kayoko G et al. Carbamylated monomeric allergoids as a therapeutic option for sublingual immunotherapy of dust mite- and grass pollen-induced allergic rhinoconjunctivitis: a systematic review of published trials with a meta-analysis of treatment using Lais® tablets. *Acta Dermatovenerol Alp Pannonica Adriat*. 2010;19: 3-10. 23. Hüser C, Dieterich P, Singh J et al. A 12-week DBPC dose-finding study with sublingual monomeric allergoid tablets in house dust mite-allergic patients. *Allergy* 2017; 72: 77-84. 24. Casanovas N, Fernandes-Caldas E. Preparing and administering of sublingual allergen vaccines. W: Lockett RF, Ledword DK (red.). *Allergens and allergen immunotherapy – subcutaneous, sublingual and oral*. Fifth edition. Taylor & Francis Group, New York 2014; 223-330. 25. Jutel M, Bartkowiak-Emerkay M, Bręborowicz A et al. Sublingual immunotherapy (SLIT) -indications, mechanism, and efficacy: Position paper prepared by the Section of Immunotherapy, Polish Society of Allergy. *Ann Agric Environ Med* 2016; 23: 44-53. 26. Demoly P, Okamoto Y, Yang WH et al. 300 IR HDM tablet: a sublingual immunotherapy tablet for the treatment of house dust mite associated allergic rhinitis. *Expert Rev Clin Immunol* 2016; 12: 1141-1151. 27. Lombardi C, Gargioni S, Melchiorre A et al. Safety of sublingual immunotherapy with monomeric allergoid in adults: multicenter post-marketing surveillance study. *Allergy* 2001; 56: 989-992. 28. Bergmann KC, Demoly P, Worm M et al. Efficacy and safety of sublingual tablets of house dust mite allergen extracts in adults with allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 2014; 133: 1608-1614. 29. Nolte H, Plunkett G, Grosch K et al. Major allergen content consistency of SQ house dust mite sublingual immunotherapy tablets and relevance across geographic regions. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2016; 117: 298-303. 30. Jutel M, Agache I, Bonini S et al. International Consensus on Allergen Immunotherapy II: Mechanisms, standardization, and pharmacoeconomics. *J Allergy Clin Immunol* 2016; 137: 358-368. 31. Nolte H, Maloney J, Nelson HS et al. Onset and dose-related efficacy of house dust mite sublingual immunotherapy tablets in an environmental exposure chamber. *J Allergy Clin Immunol* 2015; 135: 149-501. 32. Demoly P, Emminger W, Rehm D et al. 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. *J Allergy Clin Immunol* 2016; 137: 444-451. 33. Canonica DW, Virchow JCh, Ziegelmayer P et al. Efficacy and safety of SQ house dust mite (HDM) SLIT-tablet treatment of HDM allergic asthma. *Exp Rev Clin Immunol* 2016; 12: 805-815. 34. de Blay F, Kuna P, Prieto L et al. SQ HDM SLIT-tablet (ALK) in treatment of asthma - post hoc results from a randomised trial. *Respir Med* 2014; 108: 1430-1437. 35. Mosbech H, Deckelmann R, de Blay F et al. Standardized quality (SQ) house dust mite sublingual immunotherapy tablet (ALK) reduces inhaled corticosteroid use while maintaining asthma control: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Allergy Clin Immunol* 2014; 34: 568-575. 36. Virchow JCh et al. Efficacy of a House Dust Mite Sublingual Allergen Immunotherapy Tablet in Adults With Allergic Asthma: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2016; 315: 1715-1725. 37. Calderón MA, Vidal C, Rodríguez Del Río P et al. European Survey on Adverse Systemic Reactions in Allergen Immunotherapy (EASSI): a real-life clinical assessment. *Allergy* 2017; 72: 462-472. 38. Rodríguez del Río P, Vidal C, Just J et al. The European Survey on Adverse Systemic Reactions in Allergen Immunotherapy (EASSI): A paediatric assessment. *Pediatr Allergy Immunol* 2017; 28: 60-70. 39. Normansell R, Kew KM, Bridgman AL. Sublingual immunotherapy for asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; (8): CD011293. 40. Durham SR, Penagos M. Sublingual or subcutaneous immunotherapy for allergic rhinitis? *J Allergy Clin Immunol* 2016; 137: 339-349. 41. Bahceceliler NN, Cobanoglu N. Subcutaneous versus sublingual immunotherapy for allergic rhinitis and/or asthma. *Immunotherapy* 2011; 3: 747-756. 42. Damm K, Volk J, Horn A et al. Patient preferences in allergy immunotherapy (AIT) in Germany – a discrete-choice-experiment. *Health Economics Review* 2016; 6: 1-9.