



# Meandry podjęzykowej immunoterapii alergenowej chorych uczulonych na pyłki traw

Meanders of sublingual allergen immunotherapy of patients allergic to grass pollen

## SUMMARY

The controversies concerning specific allergen immunotherapy in general and sublingual immunotherapy in particular, result in a creative approach to this widely accepted method of treatment of allergic diseases, especially in the aspect of its clinical effectiveness. However, creative discussion cannot be based mainly on such a weak basis as the characteristics of a medicinal product or single sentence taken out of the context of thematic publications. Sublingual allergen immunotherapy is most commonly used in people allergic to grass pollen using tablets containing allergens of one grass pollen (Grazax®) or five grass pollen (Oralair®), which guarantee a high concentration of allergens, which is also associated with the satisfactory effectiveness of both preparations. By entering into the details of clinical effectiveness, and especially the long-term clinical effect of each drug, discussions cannot be avoided. The inevitability of this situation cannot be a secret knowledge that usurps the right to mentoring infallibility and arbitrary opinion. Sublingual tablets allow pre-seasonal immunotherapy usually followed by the administration of vaccines during the grass pollen season (pre-co-seasonal) or long-term, year-round, lasting, usually three years.

Kontrowersje, dotyczące swoistej immunoterapii alergenowej w ogóle, a immunoterapii podjęzykowej w szczególności, powodują twórcze podejście do tej uznanej metody leczenia chorób alergicznych, zwłaszcza aspekcie jej skuteczności klinicznej. Twórcza dyskusja nie może jednak opierać się głównie na tak wątej podstawie, jaką jest charakterystyka produktu leczniczego lub wyrwanych z kontekstu pojedynczych zdań publikacji tematycznych. Podjęzykową immunoterapię alergenową najczęściej stosuje się u osób uczulonych na pyłki traw za pomocą tabletek, zawierających alergeny jednego pyłku traw (Grazax®) lub pyłków pięciu traw (Oralair®), które gwarantują wysokie stężenie alergenów, co wiąże się również z zadawalającą skutecznością obydwu preparatów. Wchodząc w szczegóły skuteczności klinicznej, a szczególnie trwałego efektu klinicznego każdego leku nie sposób uniknąć opinii dyskusyjnych. Nieuchronność tej sytuacji nie może stanowić wiedzy tajemnej, która uzurpuje sobie prawo do mentorskiej nieomylności i arbitralnych opinii. Tabletki podjęzykowe umożliwiają immunoterapię swoistą przedsezonową zwykle połączoną z podawaniem, szczepionki w okresie pylenia traw (przed-okotosezonową) i długotrwałą, codzienną (całoroczną) stosowaną przez kilka, zwykle 3 lata.

Panaszek B: Meandry podjęzykowej immunoterapii alergenowej chorych uczulonych na pyłki traw. *Alergia*, 2018, 1; 15-18

W yjątkowe znaczenie swoistej immunoterapii alergenowej (SIA) wynika z faktu, że stanowi ona jedyną przyczynową metodę leczenia chorób, związanych z nadwrażliwością alergiczną. Mimo tego, stosowanie SIA w praktyce klinicznej wywołuje liczne kontrowersje z powodu różnorodności definicji metody, metodologii badań i rodzajów szczepionek odczulających, które wpływają na niespójność wyników badań naukowych. Nieporozumienia

obejmują głównie obszar zagadnień, dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa SIA (relacja lekarz-pacjent - rodzina), a różna polityka regulacyjna i refundacyjna (aspekty ekonomiczne) w sprawie szczepionek wydaje się pogłębiać wspomniane rozbieżności [1]. Wytyczne (EAACI Guidelines on Allergen Immunotherapy 2018) zalecają rozważenie stosowania 3-letniego okresu SIA metodą iniekcyjną (subcutaneous immunotherapy – SCIT) lub podjęzykową (sublingual



Prof. dr hab. n. med.  
Bernard Panaszek

Katedra i Klinika Chorób  
Wewnętrznych  
i Alergologii  
UM Wrocław

Kierownik Katedry i Kliniki:  
Prof. dr hab. n. med.  
Bernard Panaszek

## Słowa kluczowe:

swoista immunoterapia podjęzykowa, pyłki traw, reakcje krzyżowe, immunotolerancja, modyfikacja przebiegu chorób alergicznych

## Key words:

specific sublingual immunotherapy, grass pollen, cross-allergy, immunotolerance, modification course of allergic diseases

immunoterapy - SLIT) u pacjentów z umiarkowanym/ciężkim alergicznym nieżytem nosa, związanym z pyłkami traw/brzozy niedostatecznie kontrolowanym za pomocą farmakoterapii [2]. Wspomniany okres stosowania szczepionki odczulającej w najwyższym stopniu gwarantuje uzyskanie długoterminowych (do dwóch lat po zakończeniu odczulania) celów SIA, polegających na lepszej kontroli objawów alergicznego nieżytu nosa/spojówek oraz astmy oskrzelowej [3,4]. Przed włączeniem SIA zaleca się ustalenie z pacjentem/rodziną również kosztów terapii, które mogą wpłynąć na czas podawania szczepionki [5].

W SLIT osób uczulonych na pyłki traw, z objawami alergicznego nieżytu nosa (ANN)/alergicznego zapalenia spojówek (AZS) można podać tabletki podjęzykowe Grazax® albo Oralair® różniące się liczbą alergenów, w ten sposób, że w tabletkach Grazax® obecny jest alergen pyłku Tymotki łąkowej (Phleum pratense), a tabletki Oralair® zawiera wyciąg alergenów pięciu powszechnie spotykanych pyłków traw (Kupkówka pospolita, Tomka wonna, Życica trwała, Wiechlina łąkowa, Tymotka łąkowa) [6,7].

**Liczba alergenów w tabletkach obydwu leków nie wpływa istotnie na skuteczność immunomodulacyjną szczepionek, co wynika z wysokiej homologii sekwencji aminokwasowych pomiędzy pyłkiem Phleum pratense i pyłkami traw z podrodziny Pooideae oraz odpowiednich reakcji krzyżowych [8].**

#### **Kontrowersje wynikające z interpretacji charakterystyki produktu leczniczego**

Dla osób czytających tekst ze zrozumieniem, pouczająca może być lektura charakterystyki produktu leczniczego (ChPL) szczepionki Grazax® [6] oraz Oralair® [7]. ChPL dla Grazax® zaleca wprowadzenie szczepionki przynajmniej 4 miesiące przed sezonem pylenia traw, nie wyklucza jednak stosowania preparatu 2-3 miesiące przed sezonem pylenia z zaznaczeniem, że efekty kliniczne w tym przypadku są gorsze od tych, które uzyskuje się, stosując schemat podawania szczepionki również w okresie pylenia traw (przed-około-sezonowo), a zwłaszcza codziennie (całorocznie) przez okres 3 lat. Wyraźnie widać, że ChPL nie wyklucza stosowania tabletek Grazax® w algorytmie, uwzględniającym okres przedsezonowy, co stwarza korzystną możliwość indywidualizacji immunoterapii i stosowania jej u osób z ograniczeniami ekonomicznymi, z obawami przed stosowaniem równocześnie szczepionki i narażeniem na alergen w okresie pylenia, aczkolwiek decyzja o immunoterapii przedsezonowej opiera się w tym wypadku, w głównej mierze, na doświadczeniu alergologa. ChPL dla Oralair® zaleca wdrożenie immunoterapii cztery miesiące przed okresem pylenia traw i kontynuowanie podawania szczepionki przez cały okres pylenia [7].

#### **Odczulanie przedsezonowe, okołosezonowe i całoroczne**

Pozornie łatwo znaleźć wyróżniki dla tych pojęć, tymczasem tylko definicja odczulania całorocznego nie budzi wątpliwości. Natomiast trudno jest opisać wyraźną granicę pomiędzy okresem przedsezonowym, a sezonem pylenia traw, a tym samym nakreślić precyzyjny schemat odczulania przed – i okołosezonowego. Każdy praktykujący alergo-

log zdaje sobie sprawę z płynności czasowej tych granic, które trudno wyznaczyć dla schematu odczulania, dlatego w piśmiennictwie często używa się określenia przed-około-sezonowego (pre-co-seasonal) schematu odczulania [9-15]. Pewną wskazówką odnoszącą się do sprecyzowania wymiaru czasowego okresy pylenia traw zawiera praca Maloney J, i wsp. [16] którzy przyjęli za początek okresu pylenia utrzymywanie się stężenia pyłku traw w powietrzu w liczbie  $\geq 10$  ziaren na  $m^3$  przez 3 kolejne dni, a koniec -  $\leq 10$  ziaren przez 3 kolejne dni. Jednak ostatecznie ramy czasowe dla odczulania przedsezonowego oraz około-sezonowego podejmuje każdy alergolog w indywidualnych przypadkach i ma placet do arbitralnej interpretacji klinicznej i wyboru oraz modyfikacji schematu odczulania odpowiedniego dla danego pacjenta.

#### **Modyfikujący wpływ immunoterapii przedsezonowej z kontynuacją podawania szczepionki w okresie pylenia traw na przebieg chorób alergicznych**

Obecne zasady SIA chorób alergicznych, wywołanych alergenami sezonowymi takimi jak pyłki traw, odbiegają od reguł stosowania immunoterapii wyłącznie przedsezonowo, co dotyczy szczególnie SLIT. Szczepionki odczulające, które zawierają alergeny pyłku Phleum pratense (Grazax®) albo alergeny pięciu powszechnie występujących traw (Oralair®) są podawane przed okresem pylenia (pre-seasonal) z kontynuacją immunoterapii w okresie pylenia tych traw (co-seasonal). Różne schematy odczulania powodują nieścisłości w interpretacji wyników szczególnie ich zależności od działania przedsezonowego szczepionki, czy działania szczepionki w okresie pylenia. Przykładem mogą być badania Nelson HS, i wsp. [11], którzy zastosowali immunoterapię alergenową w postaci tabletek, zawierających alergen Tymotki łąkowej w reprezentatywnej grupie dorosłych z objawami pyłkowego alergicznego nieżytu nosa i spojówek przedsezonowo, włączając SLIT 16 tygodni przed okresem pylenia traw, a oceniali skuteczność w okresie pylenia (około 7 tygodni), stosując jednocześnie szczepionkę. W sumie wyniki badań tej próby klinicznej, wykazały poprawę parametrów klinicznych (zmniejszenie objawów łączonych i dziennych) oraz korzystne zmiany markerów immunologicznych (wzrost swoistego IgG4 dla komponentu Phl p5 i czynnika blokującego IgE) pod wpływem tabletek Grazax®, jednak trudne do interpretacji, chociaż autorzy w streszczeniu wyraźnie wyartykułowali, że wspomniane korzystne zmiany były wynikiem, co jest bardzo prawdopodobne, odczulania przedsezonowego.

Blais M, i wsp. [17. ], opublikowali wyniki badań przeprowadzonych w grupie 345 osób, dzieci i młodzieży od 5 do 17 r.ż. uczulonych na pyłki traw, z objawami ANN i AZS, którym podawano podjęzykowo codziennie liofilizowany ekstrakt Tymotki łąkowej. SLIT rozpoczęto 16 tygodni przed okresem pylenia traw, a czas całkowity immunoterapii z okresem pylenia wynosił łącznie 23 tygodnie, w których wykazano istotną poprawę kliniczną, zredukowanie farmakoterapii, poprawę parametrów immunologicznych, poprawę jakości życia w okresie pylenia w porównaniu z placebo oraz zadowalające bezpieczeństwo immunoterapii alergenowej. Durham SR i Riis B [10], stosując Grazax® 16 tygodni przed



okresem pylenia z kontynuacją leczenia również w okresie pylenia traw, wykazali znamienne poprawę kliniczną u osób dorosłych z objawami nieżytu nosa i spojówek (redukcja 22%-44%), wywołanych pyłkami traw.

Ważne wnioski wynikają z publikacji Maloney J, i wsp. [16], którzy badali skuteczność tabletek MK – 7243, zawierających *Phleum pratense* (Grazax®), zgodnie z rygorami RCT, na reprezentatywnej populacji chorych uczulonych na alergeny powietrzno pochodne. Przedsezonowe odczulanie tych chorych (12 tygodni przed sezonem pylenia) szczepionką i kontynuowanie leczenia w okresie pylenia traw, oceniane różnymi skalami punktowymi i kwestionariuszem jakości życia, było jednakowo klinicznie skuteczne w grupie ANN/AZS u dorosłych oraz dzieci w porównaniu z placebo.

Badania, mające charakter otwartej próby klinicznej (real life) wykonane na małej grupie 47 pacjentów z alergicznym nieżytem nosa wykazały istotną skuteczność tabletek podjęzykowych, zawierających alergeny 5. występujących powszechnie traw (Oralair®) podawanych 4 miesiące przed okresem pylenia z kontynuacją immunoterapii poprzez okres pylenia do 6 miesięcy terapii łącznej [12]. W tej grupie chorych, opornych na farmakoterapię, obserwowano redukcję środków farmakologicznych, poprawę uczucia satysfakcji po SLIT oraz zmianę klasyfikacji alergicznego nieżytu nosa według ARIA na łżejsze klinicznie fenotypy.

Więcej wiarygodnych danych wynika z badania ECRIT, randomizowanego, kontrolowanego placebo, zakładającego włączenie SLIT (kompozycja 5. alergenów pyłku traw - 300 IR) w pierwszym dniu okresu pylenia i zakończenie immunoterapii w dniu określonym, jako koniec okresu pylenia – średnio przez około 80-90 dni [18]. Obserwacja pacjentów przez 3 kolejne okresy pylenia traw (3 kursy SLIT) oraz w okresie następnym po zaprzestaniu SLIT wykazała progresywne zmniejszanie się objawów, intensywności farmakoterapii z okresu pylenia na okres pylenia, a korzystny wpływ SLIT utrzymywał się również w czasie kolejnego okresu pylenia po odstawieniu SLIT. W ten sposób uzyskano jednoroczny efekt terapii po 3. kursach SLIT. W innym schemacie SLIT rozpoczynano immunoterapię za pomocą tabletek, zawierających alergeny pyłków 5. traw (Oralair 300 IR) 2 i 4 miesiące przed okresem pylenia z kontynuacją w okresie pylenia przez 3 kolejne sezony, uzyskując 34,5-36,0% redukcję objawów ANN/AZS, istotny wzrost jakości życia w porównaniu z placebo i akceptowane bezpieczeństwo terapii [13]. Analiza powyższego schematu immunoterapii w grupie 435 chorych na ANN/AZS w pierwszym sezonie po zaprzestaniu SLIT, w 4 roku obserwacji, wykazała również trwałe efekt kliniczny immunoterapii [14]. Ostatecznie, Didier A, i wsp. [15] w analizie post-hoc obejmującej wyniki 2 sezonów po odstawieniu SLIT, wykazali, że Oralair® 300 IR w tym schemacie odczulania (aktywna immunoterapia włączona 2 lub 4 miesiące przed okresem pylenia i kontynuowana w okresie pylenia) w wyjściowej liczbie 633 chorych w pierwszym roku po odstawieniu SLIT utrzymał istotną poprawę kliniczną ocenianą liczbą dziennych punktów łączonych (DCS – daily combined score), natomiast w roku drugim istotną poprawę kliniczną obserwowano tylko w grupie osób, którym zaaplikowano SLIT 4 miesiące przed okresem pylenia. Nie wyka-

zano również istotnej statystycznie różnicy pomiędzy grupą w której włączono SLIT 4 miesiące przed okresem pylenia, jak również grupą, której zaaplikowano SLIT 2 miesiące przed okresem pylenia, a placebo w drugim sezonie pylenia po odstawieniu szczepionki (5. rok obserwacji) w ocenie dziennych objawów ANN/AZS (DRTSS - daily rhinoconjunctivitis total symptom score).

Należy również odnotować próbę kliniczną podania szczepionki Grazax® w okresie pylenia traw (śródozonowo) ze względu na aspekty bezpieczeństwa SLIT w takim schemacie odczulania. Mianowicie, Reich K, i wsp [19], rozpoczynali immunoterapię alergenową tabletką z ekstraktem *Tymotki łąkowej* podanej osobom dorosłym z objawami nieżytu nosa i spojówek śródozonowo. Krótki kurs immunoterapii swoistej trwał w tych warunkach 8-10 tygodni, był dobrze tolerowany i wywierał korzystny wpływ na parametry immunologiczne pacjentów z umiarkowanym/ciężkim okresowym alergicznym nieżytem nosa i spojówek. Obserwowano mianowicie wzrost stężenia czynnika blokującego IgE przy wzroście swoistej IgE oraz swoistej IgG4, które można porównać do wyników badań klinicznych nad skutecznością SLIT w schemacie leczenia przed-okolo-sezonowego i całorocznego [3,4,9,20]. Niektóre z tych publikacji wskazują na równoległe zależności pomiędzy poprawą kliniczną, a wywołanymi przez Grazax® zjawiskami immunomodulacyjnymi [9], które były widoczne, jako efekt długotrwałej modyfikacji markerów procesu zapalnego w ANN/AZS, również w drugim roku po odstawieniu immunoterapii [3, 4].

#### **Modyfikujący wpływ immunoterapii alergenowej całorocznej na przebieg chorób alergicznych**

Odrębnym zagadnieniem, które warto śledzić i monitorować jest potencjalna możliwość modyfikacji przebiegu choroby, wywołanej nadwrażliwością alergiczną na pyłki traw pod wpływem SLIT z zastosowaniem tabletek, zawierających alergeny pyłków traw w terapii ciągłej. Obiecujące wyniki, sugerujące trwałe pozytywne efekt codziennej immunoterapii za pomocą tabletek Grazax® uzyskał Dahl R, i wsp. [9], obserwując grupę 351 osób dorosłych z umiarkowanym/ciężkim nieżytem nosa i spojówek, spowodowanym uczuleniem na pyłki traw, odczulanych przez 22 miesiące tym preparatem, włączonym 4-8 miesięcy przed okresem pylenia, kontrolowanym placebo. Pacjenci otrzymujący codziennie podjęzykowo Grazax® mieli 36% redukcję objawów nieżytu nosa i spojówek, 46% redukcję farmakoterapii oraz 33% wzrost jakości życia. Istotna poprawa kliniczna utrzymywała się w tej grupie chorych przez dwa lata obserwacji (dwa okresy pylenia) w ten sposób, że redukcja objawów i farmakoterapii była istotna statystycznie po pierwszym okresie pylenia, a po drugim – wykazywała pozytywny statystycznie trend. W dalszym etapie przedłużono czas całorocznej immunoterapii do 3 lat (3 kolejne okresy pylenia) i analizowano skuteczność kliniczną trzyletniej immunoterapii alergenowej po jej odstawieniu przez kolejny 1 rok [20], a następnie 2 lata [3]. Ocena skuteczności codziennej, całorocznej immunoterapii za pomocą tabletek Grazax® w roku następnym po zakończeniu immunoterapii wykazała redukcję objawów ANN/AZS o 26% i redukcję farmakoterapii o 29% w porów-

naniu z placebo [20]. Ponadto grupa chorych przydzielona do aktywnego odczulania demonstrowała istotny wzrost jakości życia, oceniany metodą kwestionariuszową oraz liczbą dni wolnych od farmakoterapii.

Durham SR, i wsp. [3] opublikowali wyniki 5. letniej obserwacji 238 osobowej grupy pacjentów z objawami nieżyty nosa i spojówek spowodowanymi nadwrażliwością alergiczną na pyłki traw. Obserwacja tej grupy badawczej obejmowała okres 3 lat immunoterapii swoistej i dwuletni okres monitorowania objawów po zakończeniu codziennego podawania tabletek Grazax®, wykazując trwały, pozytywny efekt kliniczny. Modyfikacja przebiegu klinicznego ANN/AZS w grupie chorych z aktywną immunoterapią alergenową obejmowała zmniejszenie dziennych objawów alergicznego zapalenia nosa i spojówek od 25% do 36%, redukcję farmakoterapii od 20 do 41% oraz poprawę jakości życia o 25% do 32%. Ponadto, odnotowano również redukcję objawów astmy oskrzelowej i zmniejszenie farmakoterapii w grupie chorych ANN/AZS/Astma, z immunoterapią alergenową od 39% do 45% w porównaniu z placebo.

### Możliwości modyfikacji przebiegu ANN/AZS i astmy oskrzelowej za pomocą całorocznej immunoterapii alergenowej

Interesujące wyniki badań, wykazujące skuteczność preparatu Grazax® w ANN/AZS w terapii przed – około-sezonowej, wskazujące na możliwość modyfikacji przebiegu tych chorób, w tym astmy oskrzelowej, w terapii długotrwałej, całorocznej [3], zainicjowały badanie kliniczne pod akronimem GAP – Grazax® Asthma Prevention Trial [4]. Zaplanowano badania podwójnie zaślepienie, randomizowane i kontrolowane placebo obejmujące 812 dzieci z alergicznym nieżytem nosa/spojówek, bez objawów astmy oskrzelowej w momencie włączenia do badania, odczulanych przez 3 lata tabletkami Grazax® z kontrolą 2 letnią po odstawieniu preparatu (5 lat obserwacji). Wyniki tych badań opublikowane w tym roku wskazują na istotne znaczenie swoistej immunoterapii za pomocą preparatu Grazax® w prewencji wystąpienia objawów astmy oskrzelowej, pojawiających się w czasie 5. letniej obserwacji na kolejnej wizycie kontrolnej u tych dzieci oraz redukcji leczenia przeciwastmacyjnego w porównaniu z placebo [4]. Nie wykazano jednak wpływu SLIT w tym schemacie

badania na ryzyko pojawienia się (czasu rozpoznania) astmy oskrzelowej alergicznej. Równoległe z poprawą kliniczną alergicznego nieżyty nosa/spojówek, utrzymującą się przez cały 5. letni okres obserwacji (22%-30% mniej objawów, 27% redukcja farmakoterapii) stwierdzono istotny spadek całkowitej i swoistych IgE oraz reaktywności miejscowej w skórnym teście punktowym w grupie pacjentów otrzymujących Grazax®.

### Podsumowanie

Wydaje się, że największą skuteczność SLIT, uzyskuje się po całorocznym codziennym podawaniu szczepionki przez okres 3 lat [3,4]. W tym schemacie osiąga się trwałą skuteczność kliniczną (zmniejszenie objawów, zmniejszenie/odstawienie farmakoterapii, poprawa jakości życia) immunoterapii, utrzymującą się przynajmniej do 2 lat po odstawieniu szczepionki [3,4,20]. Udowodniono, że dla tabletek Grazax® okres trwałego pełnego (osiągnięcie wszystkich celów pierwszo- i drugoplanowych) efektu modyfikacji przebiegu ANN/AZS/Astma po 3-letnim kursie odczulania wynosi 2 lata [3,4]. Trwały dwuletni efekt kliniczny obserwuje się również stosując algorytm odczulania przed-okolosezonowego przez 3 kolejne lata za pomocą tabletek Oralair®, który gwarantuje pełną skuteczność kliniczną w pierwszym roku po odstawieniu odczulania oraz niepełną skuteczność (ocena dziennych objawów ANN/AZS - DRTSS - daily rhinoconjunctivitis total symptom score) w drugim roku (5. sezon obserwacji) po odstawieniu szczepionki [13,14,15]. W schemacie odczulania przed-okolosezonowego najlepsze wyniki modyfikacji objawów i farmakoterapii odpowiednich chorób alergicznymi obserwuje się w przypadkach podania szczepionki Grazax® lub Oralair® przynajmniej na 4 miesiące przed planowanym okresem pylenia traw i kontynuowania jej podawania przynajmniej przez okres pylenia [11,13,14,15].

Z metaanalizy 3. badań klinicznych, spełniających rygory RCT, opublikowanej przez Calderon MA, i wsp. [21] wynika, że wcześniejsze rozpoczęcie immunoterapii, wydłużenie czasu podania szczepionki Grazax® przed sezonem pylenia powyżej 8 tygodni poprawia skuteczność kliniczną SIT. Mam nadzieję, że powyższe uwagi będą użyteczne w praktyce alergologicznej, w której indywidualizuje się SLIT według osobniczych cech i możliwości pacjenta oraz własnego doświadczenia alergologicznego. ■

Prace nadesłano  
23.04.2018  
Zaakceptowano do  
druku 24.04.2018

Konflikt interesów:  
autor był wykładawcą sesji  
sponsorowanych przez:  
Adamed, Aero-MEDIKA,  
Allergopharma-Nexter, ALK-Abelló  
AstraZeneca Pharma, Boehringer  
Ingelheim, Berlin-Chemie Menarini,  
BIOTON, GSK-Commercial, Meda  
Pharmaceuticals, MSD, Novartis,  
Nycomed, Sanofi-Aventis, Solvay  
Pharma, Torrex Chiesi, UCB

**Piśmiennictwo:** 1. Bonertz A, Roberts GC, Hoefnagel M, et al. Challenges in the implementation of EAACI guidelines on allergen immunotherapy: A global perspective on the regulation of allergen products. *Allergy*. 2018; 73:64-76 2. Muraro A, Roberts G, Halken S, et al. EAACI Guidelines on Allergen Immunotherapy: Executive Statement. *Allergy*. 2018 Jan 30. doi: 10.1111/all.13420 3. Durham SR, Emminger W, Kapp A, et al. SQ-standardized sublingual grass immunotherapy: confirmation of disease modification 2 years after 3 years of treatment in a randomized trial. *J Allergy Clin Immunol*. 2012;129:717-725 4. Valovirta E, Petersen TH, Piotrowska T, et al. Results from the 5-year SQ grass sublingual immunotherapy tablet asthma prevention (GAP) trial in children with grass pollen allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2018;141:529-538 5. Asaria M, Dhali S, van Ree R, et al. Health economic analysis of allergen immunotherapy for the treatment of allergic rhinitis, asthma, food allergy and venom allergy: A systematic overview. *Allergy*. 2018; 73:269-283. 6. Charakterystyka produktu leczniczego. GRAZAX 75 000 SQ – Tiofilizal doustny. ALK Abelló A/S Bøge Alle 68 DK 2970 Horsholm Dania 7. Charakterystyka produktu leczniczego. ORALAIR 100 IR & 300 IR, 100 IR / 300 IR, tabletki podjęzykowe. STALLERGENES S.A.S. 6 rue Alexis de Tocqueville 92160 ANTONY, Francja 8. Hejz C, Wurtzen PA, Kleine-Tebbe J, et al. Phleum pratense alone is sufficient for allergen-specific immunotherapy against allergy to Poideae grass pollens. *Clin Exp Allergy* 2009;39:752-9 9. Dahl R, Kapp A, Colombo G, et al. Sublingual grass allergen tablet immunotherapy provides sustained clinical benefit with progressive immunologic changes over 2 years. *J Allergy Clin Immunol*. 2008; 121:512-518 10. Durham SR, Riis B. Grass allergen tablet immunotherapy relieves individual seasonal eye and nasal symptoms, including nasal blockage. *Allergy*. 2007;62:954-7 11. Nelson HS, Nolte H, Creticos P et al. Efficacy and safety of timothy grass allergy immunotherapy tablet treatment in North American adults. *J Allergy Clin Immunol*. 2011; 127:72-80 12. Pastorello EA, Losappio L, Milani S, et al. 5-grass pollen tablets achieve disease control in patients with seasonal allergic rhinitis unresponsive to drugs: a real-life study. *J Asthma Allergy*. 2013 Dec 4;16:127-33 13. Didier A, Worm M, Horak F, et al. Sustained 3-year efficacy of pre- and coseasonal 5-grass-pollen sublingual immunotherapy tablets in patients with grass pollen-induced rhinoconjunctivitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2011;128:559-66 14. Didier A, Malling HJ, Worm M, et al. Post-treatment efficacy of discontinuous treatment with 300IR 5-grass pollen sublingual tablet in adults with grass pollen-induced allergic rhinoconjunctivitis. *Clin Exp Allergy*. 2013;43:568-77 15. Didier A, Malling HJ, Worm M, et al. Prolonged efficacy of the 300IR 5-grass pollen tablet up to 2 years after treatment cessation, as measured by a recommended daily combined score. *Clin Transl Allergy*. 2015 May 22;5:12 16. Maloney J, Bernstein DI, Nelson H, et al. Efficacy and safety of grass sublingual immunotherapy tablet, MK-7243: a large randomized controlled trial. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2014;112:146-153 17. Blaiss M, Maloney J, Nolte H, et al. Efficacy and safety of timothy grass allergy immunotherapy tablets in North American children and adolescents. *J Allergy Clin Immunol*. 2011; 127:64-71 18. Ott H, Sieber J, Brehler R, et al. Efficacy of grass pollen sublingual immunotherapy for three consecutive seasons and after cessation of treatment: the ECRIT study. *Allergy*. 2009; 64:179-86 19. Reich K, Gessner C, Kroker A, et al. Immunologic effects and tolerability profile of in-season initiation of a standardized-quality grass allergy immunotherapy tablet: a phase III, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial in adults with grass pollen-induced rhinoconjunctivitis. *Clin Ther*. 2011;33:828-40 20. Durham SR, Emminger W, Kapp A, et al. Long-term clinical efficacy in grass pollen-induced rhinoconjunctivitis after treatment with SQ-standardized grass allergy immunotherapy tablet. *J Allergy Clin Immunol*. 2010 Jan;125(1):131-8 21. Calderon MA, Birk AO, Andersen JS, et al. Prolonged pre-seasonal treatment phase with Grazax sublingual immunotherapy increases clinical efficacy. *Allergy*. 2007;62:958-61.