REVIEW PAPER/PRACA POGLĄDOWA

Szczepionka Staloral we współczesnej immunoterapii alergenowej

Staloral in modern allergen immunotherapy

Andrzej Bożek

Katedra i Oddział Kliniczny Chorób Wewnętrznych, Dermatologii i Alergologii, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

STRESZCZENIE

Podjęzykowa immunoterapia alergenowo swoista (AIT) jest ważną metodą leczenia alergii wziewnej. Pierwsze badanie oceniające skuteczność i bezpieczeństwo tej metody pojawiło się w 1986 r. Od tej pory zostało wykonanych kilkadziesiąt wartościowych badań klinicznych oceniających skuteczność i bezpieczeństwo AIT podjęzykowej, z których większość dotyczyła odczulania na pyłki traw, brzozy oraz alergeny roztoczy kurzu domowego. Alergenowo swoista immunoterapia z użyciem Staloralu jest skuteczna i bezpieczna, co potwierdziły badania oryginalne, metaanalizy i obserwacje typu *real life*. Staloral 300 jako preparat ma wiele cech predysponujących go do szerokiego stosowania w całorocznym lub sezonowym nieżycie nosa i spojówek z objawami astmy oskrzelowej lub bez jej objawów. Wynika to z jego formuły i elastyczności dawkowania u pacjentów w każdym, dopuszczonym do AIT, przedziale wiekowym. Obecne opracowanie przedstawia aktualne dane naukowe dotyczące preparatu Staloral.

SŁOWA KLUCZOWE

immunoterapia podjęzykowa, alergia, alergiczny nieżyt nosa, astma.

ABSTRACT

Sublingual allergen-specific immunotherapy (AIT) is important option in the therapy of aero-allergen allergies. The first study evaluating the effectiveness and safety of this method appeared in 1986. Since then, several valuable clinical trials evaluating the efficacy and safety of sublingual AIT have been performed. Most of them was concerned on desensitization to popular allergens as grass pollen, birch and house dust mites. Allergen-specific immunotherapy with the use Staloral is effective and safe in children and adults. This opinion based on many scientific data including trials, meta analyses and real life studies. Staloral 300 has many features that predispose it to wide use in perennial or seasonal rhinoconjunctivitis with or without bronchial asthma. This is due to its formula and flexibility in the possible dosage for patients in every age group admitted to the AIT. This review presents current data on Staloral based on the literature and experience.

KEY WORDS

sublingual immunotherapy, allergy, allergic rhinitis, asthma.

ADRES DO KORESPONDENCJI

dr n. med. Andrzej Bożek, Katedra i Oddział Kliniczny Chorób Wewnętrznych, Dermatologii i Alergologii,
Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach, ul. Skłodowskiej 10, 41-800 Zabrze, Polska,
tel.: +48 608 318 547, e-mail: andrzejbozek@tlen.pl

WSTĘP

Immunoterapia alergenowa (AIT) jest powszechnie stosowaną, skuteczną i bezpieczną formą leczenia IgE-zależnych chorób alergicznych, takich jak alergiczny nieżyt nosa i spojówek, wybrane postaci astmy alergicznej, alergia na jady owadów błonkoskrzydłych. Mniej powszechnie jest ona wykorzystywana w atopowym zapaleniu skóry i alergii pokarmowej [1–4].

W ciągu ostatnich kilkudziesięciu lat zmieniały się kryteria kwalifikacji do AIT, rodzaje preparatów alergenowych, a także protokoły podawania szczepionek, szczególnie w alergii na jady owadów błonkoskrzydłych. Kolejną, dużą zmianę stanowił nowy sposób podawania preparatów alergenowych w postaci podjęzykowej. Źródłem tego pomysłu były pierwsze szczepionki doustne, których metoda podawania polegała na bezpośrednim połknięciu kropli zawierających określony alergen. Sposób ten okazał się mało skuteczny, co wynikało, poza metodą stosowania, ze zbyt małej dawki alergenu głównego w preparatach [5, 6]. Obecna metoda, doustna, AIT oparta na nowych preparatach i podjęzykowym systemie podawania całkowicie zmieniła oblicze tego leczenia. Jednak wiele starych, niezwyfikowanych informacji i schematyczne myślenie nadal pokutują w ocenie podjęzykowej AIT.

ROLA PODJĘZYKOWEJ IMMUNOTERAPII ALERGENOWEJ

Pierwsze badanie oceniające skuteczność i bezpieczeństwo tej metody pojawiło się w 1986 r. [7]. Od tej pory zostało wykonanych kilkadziesiąt wartościowych badań klinicznych nad skutecznością i bezpieczeństwem AIT podjęzykowej, które w większości dotyczyły odczulania na pyłki traw, brzozy oraz alergeny roztoczy kurzu domowego. Na podstawie tych prac, a także metaanaliz, skuteczność terapii podjęzykowej została zauważona po raz pierwszy w międzynarodowym konsensusie WHO w 1998 r. i ARIA w 2001 r. [8, 9]. Jednoznacznie pozytywne stanowisko co do użyteczności i bezpieczeństwa tej metody znalazło się w uaktualnionym konsensusie ARIA z 2008 r. oraz w kolejnych dokumentach [10].

Szczególne znaczenie w przekonaniu do skuteczności tej metody leczenia miały metaanalizy badań klinicznych. Wilson i wsp. przedstawili analizę prac dotyczących skuteczności AIT podjęzykowej w alergicznym nieżycie nosa.

Potwierdzili oni redukcję objawów alergicznego nieżyty nosa w postaci standaryzowanych średnich różnic (*standardized mean differences* – SMD) = $-0,42$ dla $p < 0,002$ i redukcji stosowanych leków objawowych (SMD = $-0,43$ dla $p < 0,00003$) [11].

Metaanaliza Calamity z 2006 r. udowodniła skuteczność AIT podjęzykowej w leczeniu objawów astmy atopowej u 497 pacjentów vs 379 otrzymujących placebo oraz potwierdzała duże bezpieczeństwo tego sposobu terapii [12].

Podobne wyniki przyniosły metaanalizy Penagosa z 2006 i 2008 r. oraz Compalatię z 2009 r. [13–15]. Ta ostatnia potwierdzała skuteczność podjęzykowej AIT w alergii na roztocze kurzu domowego. Należy wspomnieć, że ten typ analizy badań klinicznych ma dużą wartość jako dowód naukowy, jednak nie można pominąć pojedynczych głosów krytycznych co do takiego sposobu ich oceny.

Obecne międzynarodowe wytyczne dotyczące AIT stawiają skuteczność immunoterapii iniekcyjnej i podjęzykowej na podobnym poziomie. Po raz pierwszy wnioski takie przedstawiono w *International Consensus on Allergy Immunotherapy* z 2015 r. [16]. Od tego czasu wiele kolejnych wytycznych, metaanaliz oraz konsensusów przedstawiało podobną opinię w tym zakresie. Szczególne znaczenie ma metaanaliza wykonana przez międzynarodowy zespół ekspertów pod egidą Europejskiej Akademii Alergologii i Immunologii w 2017 r. [1–4]. Po raz pierwszy zastosowano nowoczesną metodologię do oceny prac uwzględniającą AGREE II (*Appraisal of Guidelines Research & Evaluation*). Według tego opracowania immunoterapia podjęzykowa jest rekomendowana:

- w alergicznym nieżycie nosa z ciężkimi, umiarkowanymi lub łagodnymi objawami,
- w wybranych postaciach astmy alergicznej,
- u pacjentów uczulonych na jeden lub kilka alergenów, z alergią mono- lub poliwalentną,
- u pacjentów leczonych farmakologicznie bez pełnego powodzenia.

Dodatkowo przedstawiono mocne dowody zarówno krótkoterminowej, jak i długoterminowej skuteczności immunoterapii podjęzykowej w alergicznym nieżycie nosa dla obu postaci preparatów podjęzykowych – roztworu i tabletek [1, 2].

Istotne mogą być również dowody na redukcję objawów krótkoterminowych w astmie w postaci zmniej-

szenia liczby stosowanych leków przeciwastmatycznych. Są one jednak nieco słabsze niż dla AIT iniekcyjnej. Za to jedynie w przypadku AIT podjęzykowej udowodniono poprawę kontroli astmy w ocenie krótkoterminowej u dorosłych i dzieci z łagodną i umiarkowaną ciężką jej postacią wywołaną uczuleniem na roztocze kurzu domowego oraz zmniejszenie ogólnej liczby zaostrzeń astmy [2]. Poza wspomnianymi dowodami na skuteczność terapii podjęzykowej omawiana metaanaliza dokumentuje po raz kolejny dobry profil bezpieczeństwa takiego leczenia [1, 2]. Mimo szukania nowych rozwiązań, tj. postaci tabletkowej leku podjęzykowego, forma roztworu jest nadal szeroko rozpowszechniona na świecie przez wielu producentów. Powodem może być większa niż w przypadku formy tabletkowej elastyczność schematu leczenia i możliwość jego dopasowania do indywidualnych potrzeb pacjenta.

Wśród dostępnych preparatów podjęzykowej AIT warto przypomnieć dostępny w Polsce i rozpowszechniony w innych krajach Staloral firmy Stallergenes Greer.

SKUTECZNOŚĆ I BEZPIECZEŃSTWO STALORALU W ŚWIELE BADAŃ NAUKOWYCH

Dokumentacja naukowa dotycząca skuteczności i bezpieczeństwa preparatów Staloral ma szerokie odzwierciedlenie w pracach publikowanych w czasopiśmie o wysokim naukowym współczynniku oddziaływania.

Pierwsze badania z zachowaniem randomizacji i podwójnie ślepej próby dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa Staloralu zostały przeprowadzone w latach 90. ubiegłego wieku. Oceniały one pozytywnie jego skuteczność i bezpieczeństwo w leczeniu alergicznego nieżytu nosa, a u części pacjentów objawów astmy w alergii na pyłki traw w protokole leczenia przedsezonowego lub okołosezonowego [17–19]. Prace te dotyczyły zarówno dzieci, jak i osób dorosłych.

Na przełomie wieków pojawiły się publikacje podkreślające skuteczność Staloralu w alergicznym nieżycie nosa, ewentualnie z towarzyszącymi objawami astmy, w alergii na chwasty i drzewa w leczeniu okołosezonowym, przed sezonem i w trakcie sezonu pylenia [20–24]. W tym czasie pojawiły się też badania dokumentujące jego skuteczność w leczeniu alergii na roztocze kurzu domowego w terapii całorocznej, co przedstawiono w odrębnym podrozdziale [25–28].

ALERGIA NA PYŁKI ROŚLIN

Ważnym krokiem w dokumentowaniu skuteczności Staloralu z alergenem traw była metaanaliza Andrego i wsp., w której zgromadzono dane z 8 badań z tym preparatem u pacjentów z alergią na różne alergeny pyłkowe,

z alergicznym nieżytem nosa i towarzyszącą astmą. Autorzy potwierdzili dobry profil bezpieczeństwa zarówno małych, jak i dużych dawek szczepionki. Ustaliли optymalne, skuteczne i dobrze tolerowane stężenie alergenu na 300 IR/ml w dawce od 120 do 240 IR/dobę [29]. Clavel i wsp. udowodnili dużą skuteczność Staloralu z alergenem traw podawanym okołosezonowo w rekomendowanej dawce 300 IR/ml u dzieci i dorosłych. Po 7 miesiącach badania z randomizacją przeprowadzonego metodą podwójnie ślepej próby wykazali istotną redukcję objawów klinicznych oraz stosowanych leków.

W badaniu ECRIT z 2009 r. autorzy przedstawili narastającą skuteczność w kolejnych trzech sezonach leczenia okołosezonowego preparatem Staloral u pacjentów z alergią na trawy w wieku 8–55 lat. Badanie to oceniało uznany powszechnie za najbardziej wartościowy kombinowany współczynnik objawów i zużycia leków (*combined symptoms medication score*). Co istotne, efekt leczenia utrzymywał się nadal rok po zakończeniu terapii. Było to jedno z najważniejszych badań potwierdzających skuteczność terapii Staloralem z alergenem traw [30].

Khinchi i wsp. zaproponowali badanie, w którym porównano leczenie pacjentów uczulonych na pyłek brzozy przy zastosowaniu Staloralu z alergenem brzozy vs AIT iniekcyjnej na ten alergen vs placebo. Uzyskane wyniki potwierdziły podobną skuteczność Staloralu w stosunku do terapii iniekcyjnej w pierwszym roku leczenia oraz jego lepszą tolerancję [31].

ALERGIA NA ROZTOCZE KURZU DOMOWEGO

W przypadku roztoczy kurzu domowego Staloral wypadł pozytywnie w leczeniu całorocznego nieżytu spojówek, uzyskując jednocześnie dobry profil bezpieczeństwa [27]. W pierwszych pracach oceniających skuteczność Staloralu nie uzyskano jednoznacznego efektu klinicznego w leczeniu astmy lub alergicznego nieżytu nosa w alergii na roztocza. Wiązano to ze zbyt małą dawką alergenu lub z nieprawidłowym protokołem badania [25, 26]. Jednak wyniki późniejszych badań wykazały taką skuteczność w leczeniu zarówno alergicznego nieżytu nosa, jak i astmy oskrzelowej. Przykładem są badania własne autora przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby, z randomizacją, które potwierdziły dużą skuteczność i bezpieczeństwo Staloralu 300 z alergenami roztoczy w całorocznym alergicznym nieżycie nosa u pacjentów po 60. roku życia. Znalazło to odzwierciedlenie w istotnej redukcji objawów, szczególnie w sezonie grzewczym, oraz zużycia leków objawowych [32] (ryc. 1).

Dodatkowo, co niezwykle ważne, efekt ten utrzymywał się przez 3 lata po zakończeniu odczulania [33]. Badania te można oczywiście odnieść do całej populacji dorosłych chorych. Warto podkreślić, że długofalowy

RYCINA 1. Istotny statystycznie kliniczny efekt podjęzykowej immunoterapii alergenowej (AIT) na roztocza z użyciem preparatu Staloral 300 w trakcie 3-letniego leczenia dorosłych pacjentów z alergicznym całorocznym nieżytem nosa

efekt po zastosowaniu Staloralu 300 korelował z wysokim poziomem przeciwciał IgG4 dla roztocza kurzu domowego, co jest ważnym dowodem na skuteczność tego leku (ryc. 2).

O podobnych wynikach dokumentujących skuteczność Staloralu z alergenami roztoczy w astmie i/lub alergicznym nieżycie nosa donoszą autorzy innych badań [34, 35].

Pozostając w kręgu polskich publikacji dotyczących Staloralu, warto wspomnieć o badaniu potwierdzającym dużą skuteczność Staloralu 300 w alergicznym nieżycie nosa spowodowanym pyłkami traw w dorosłej populacji chorych z alergicznym nieżytem nosa [36]. Optymistyczne są również odległe efekty odczulania na pyłek traw, które są obecnie przedmiotem analizy.

Obserwacje te mogą przeczyć nieudowodnionym poglądom o braku długofalowego efektu podjęzykowej AIT.

RYCINA 2. Wzrost stężenia alergenowo swoistych IgG₄ dla alergenów roztoczy w trakcie immunoterapii alergenowej (AIT) Stalorałem 300, utrzymujący się po 3 latach od zakończenia leczenia

Inne polskie badania oceniające efekty immunoterapii podjęzykowej to praca Stelmach i wsp., którzy potwierdzili skuteczność oraz wysoki profil bezpieczeństwa Staloralu 300 podawanego w dużych dawkach w trybie protokołu *ultra-rush* u dzieci z astmą alergiczną uczulonych na pyłki traw [37]. Ci sami autorzy udowodnili skuteczność okołosezonowego podawania szczepionki Staloral 300 z alergenami pyłków traw u dzieci z sezonowym alergicznym nieżytem nosa z astmą alergiczną lub bez astmy [38]. Ponadto potwierdzili, że do uzyskania długoterminowej skuteczności wystarczający jest 3-letni czas immunoterapii Stalorałem 300 z alergenami roztoczy u dzieci z astmą powodowaną uczuleniem na alergeny roztocza kurzu domowego [39].

SKUTECZNOŚĆ STALORALU W BADANIACH REAL LIFE

Nie można zapominać o badaniach typu *real life*, które istotnie przyczyniły się do potwierdzenia skuteczności szczepionki Staloral na podstawie bardzo cennych obserwacji klinicznych. Ariano i wsp. w grupie liczącej 452 dorosłych pacjentów z alergicznym nieżytem nosa odczulanych roztworami Staloral 300 z różnymi alergenami potwierdzili istotną poprawę kliniczną oraz poprawę jakości życia w kwestionariuszowej ocenie *Rhinoconjunctivitis Quality of Life* [40]. Z kolei Trebuchon i wsp. udowodnili dużą skuteczność preparatu Staloral z alergenami roztoczy u dzieci i dorosłych z alergicznym nieżytem nosa i astmą, na poziomie 83,8% badanej populacji [41]. Jednocześnie udokumentowali oni wysoki *compliance* u tych chorych. Ferres i wsp. wykazali szybką skuteczność ocenianą po 6–7 miesiącach leczenia i długofalowy efekt w 4-letnim okresie obserwacji (*follow-up*) Staloralu z alergenami roztoczy w badaniu obserwacyjnym u dzieci [42]. W większości prac potwierdzono, że reakcje niepożądane po Staloralu 300 należą do ła-

godnych miejscowych i rzadkich systemowych, przede wszystkim ze strony przewodu pokarmowego, głównie pierwszego lub drugiego stopnia. Pozwala to na prowadzenie podjęzykowej AIT w domu pacjenta bez konieczności zabezpieczenia go adrenaliną.

Warto jeszcze raz podkreślić, że większe bezpieczeństwo terapii podjęzykowej w stosunku do AIT iniekcyjnej zostało dowiedzione i znajduje miejsce w najnowszych konsensusach, w tym Polskiej Grupy Ekspertów Sekcji Immunoterapii Polskiego Towarzystwa Alergicznego [43].

STALORAL W CODZIENNEJ PRAKTYCE ALERGOLOGICZNEJ

Preparat Staloral 300 ma wiele cech predysponujących go do szerokiego stosowania w całorocznym lub sezonowym nieżycie nosa i spojówek z objawami astmy oskrzelowej lub bez tych objawów. Wynika to z jego formuły i elastyczności dawkowania u pacjentów w każdym przedziale wiekowym, w którym dopuszczona jest AIT. Są to przede wszystkim potwierdzona możliwość przyspieszenia terapii wstępnej oraz różne protokoły leczenia podtrzymującego z zachowaniem zawsze tego samego, dobrego profilu bezpieczeństwa i skuteczności. To także możliwość wydłużenia fazy wstępnej w razie problemów z uzyskaniem tolerancji dawki podtrzymującej w standardowym protokole leczenia początkowego. Dowody na skuteczność szczepionki Staloral 300 w alergii na pyłki roślin i roztoczy pozwalają stosować ją u wielu chorych – od najmłodszych do najstarszych.

Możliwe jest również podawanie jednocześnie dwóch monowalentnych preparatów w podjęzykowej AIT jako metody skojarzonej u chorych z alergią poliwalentną. Sensowność takiego postępowania potwierdziło między innymi badanie *real life* POLISMAIL [44]. Wykazało ono tę samą skuteczność i bezpieczeństwo takiego leczenia jak monoterapii. Wymaga to jednak prawidłowego zakwalifikowania chorego, zgodnie z aktualnymi wytycznymi. Staloral 300, podobnie jak inne szczepionki podjęzykowe, zarezerwowany jest dla protokołów okołosezonowych lub całorocznych. Obecnie nie ma rekomendacji do stosowania przedsezonowego tego rodzaju AIT.

Warto przypomnieć, że podstawą dobrego efektu terapii, podobnie jak w przypadku innych szczepionek, jest odpowiednia współpraca z pacjentem. Zgodnie z opiniami ekspertów i poglądem autora rozpoczęcie terapii wymaga indywidualnego szkolenia pacjentów, w tym zwrócenia uwagi na konieczność regularnego przyjmowania szczepionki (najlepiej sztywno określone dni podawania roztworu), zapewnienia łatwego kontaktu z lekarzem na wypadek wątpliwości, wizyt kontrolnych co 3 miesiące z przypomnianiem najważniejszych punktów leczenia [1, 2].

Podsumowując, należy podkreślić, że podjęzykowa AIT znalazła istotne miejsce w leczeniu chorób alergicznych, równorzędne w stosunku do iniekcyjnej AIT. Wśród preparatów używanych do tego typu leczenia Staloral 300 ma ugruntowaną pozycję ze względu na szerokie możliwości jego zastosowania, potwierdzoną skuteczność u dorosłych i dzieci oraz dobry profil bezpieczeństwa, potwierdzony bogatą dokumentacją naukową.

KONFLIKT INTERESÓW

Autor deklaruje brak konfliktu interesów.

PIŚMIENNICTWO

1. Nurmatov U, Dhami S, Arasi S, et al. Allergen immunotherapy for allergic rhinoconjunctivitis: a systematic overview of systematic reviews. *Clin Transl Allergy* 2017; 8: 24.
2. Dhami S, Kakourou A, Asamoah F, et al. Allergen immunotherapy for allergic asthma: a systematic review and meta-analysis. *Allergy* 2017; 72: 1825-48.
3. Dhami S, Zaman H, Varga EM, et al. Allergen immunotherapy for insect venom allergy: a systematic review and meta-analysis. *Allergy* 2017; 72: 342-65.
4. Nurmatov U, Dhami S, Arasi S, et al. Allergen immunotherapy for IgE-mediated food allergy: a systematic review and meta-analysis. *Allergy* 2017; 72: 1133-47.
5. Horak F. Oral and sublingual specific immunotherapy (SIT). *Allergy* 1999; 54 Suppl 56: 41-2.
6. Passalacqua G, Venturi S, Zocchi P, et al. Oral and sublingual immunotherapy: general aspects and critical considerations. *Wien Med Wochenschr* 1999; 149: 433-7.
7. Scadding GK, Brostoff J. Low dose sublingual therapy in patients with allergic rhinitis due to dust mite. *Clin Allergy* 1986; 16: 483-91.
8. Bousquet J, Lockett R, Malling HJ, the WHO panel members. Allergen immunotherapy: therapeutic vaccines for allergic disease. A WHO position paper. *J Allergy Clin Immunol* 1998; 102: 558-62.
9. Bousquet J, Van Cauwenberge P, Khaltaev N; Aria Workshop Group, World Health Organization. Allergic rhinitis and its impact on asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 108 (5 Suppl): S147-334.
10. Bousquet J, Khaltaev N, Cruz AA, et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) 2008. *Allergy* 2008; 63 (Suppl 86): 8-160.
11. Wilson DR, Torres-Lima M, Durham SR. Sublingual immunotherapy for allergic rhinitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2003; 2: CD002893.
12. Calamita Z, Saconato H, Pelá AB, et al. Efficacy of sublingual immunotherapy in asthma: systematic review of randomized clinical trials using the Cochrane Collaboration method. *Allergy* 2006; 61: 1162-72.
13. 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.
14. 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.

15. Compalati E, Passalacqua G, Bonini M, et al. The efficacy of sublingual immunotherapy for house dust mites respiratory allergy: results of a GA²LEN meta-analysis. *Allergy* 2009; 64: 1570-9.
16. Jutel M, Agache I, Bonini S, et al. International consensus on allergy immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 2015; 136: 556-68.
17. Sabbah A, Hassoun S, Le Sellin J, et al. A double-blind, placebo-controlled trial by the sublingual route of immunotherapy with a standardized grass pollens extract. *Allergy* 1994; 49: 309-13.
18. Clavel R, Bousquet J, André C. Clinical efficacy of sublingual-swallow immunotherapy: a double-blind, placebo-controlled trial of a standardized five-grass-pollen extract in rhinitis. *Allergy* 1988; 53: 493-8.
19. Pradaliere A, Basset D, Claudel A, et al. Sublingual-swallow immunotherapy (SLIT) with a standardized five-grass-pollen extract (drops and sublingual tablets) versus placebo in seasonal rhinitis. *Allergy* 1999; 54: 819-28.
20. La Rosa M, Ranno C, André C, et al. Double-blind placebo controlled evaluation of sublingual-swallow immunotherapy with standardized *Parietaria judaica* extract in children with allergic rhinoconjunctivitis. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 104: 425-32.
21. André C, Perrin-Fayolle M, Grosclaude M, et al. A double-blind placebo-controlled evaluation of sublingual immunotherapy with a standardized ragweed extract in patients with seasonal rhinitis. Evidence for a dose-response relationship. *Int Arch Allergy Immunol* 2003; 131: 111-8.
22. Bowen T, Greenbaum J, Charbonneau Y, et al. Canadian trial of sublingual swallow immunotherapy for ragweed rhinoconjunctivitis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2004; 93: 425-30.
23. Vourdas D, Syrigou E, Potamianou P, et al. Double-blind, placebo-controlled evaluation of sublingual immunotherapy with standardized olive pollens extract in pediatric patients with allergic rhinoconjunctivitis and mild asthma due to olive pollen sensitization. *Allergy* 1998; 53: 662-72.
24. Khinchi MS, Poulsen LK, Carat F, et al. Clinical efficacy of sublingual and subcutaneous birch pollen allergen-specific immunotherapy: a randomized, placebo-controlled, double-blind, double-dummy study. *Allergy* 2004; 59: 45-53.
25. Bousquet J, Scheinmann P, Guinnee MT, et al. Sublingual-swallow immunotherapy (SLIT) in patients with asthma due to house-dust mites: a double-blind, placebo-controlled study. *Allergy* 1999; 54: 249-60.
26. Guez S, Vatrinet C, Fadel R, et al. House-dust-mite sublingual-swallow immunotherapy (SLIT) in perennial rhinitis: a double blind placebo-controlled study. *Allergy* 2000; 55: 369-75.
27. Mortemousque B, Bertel F, De Casamayor J, et al. Housedust mite sublingual-swallow immunotherapy in perennial conjunctivitis: a double-blind, placebo-controlled study. *Clin Exp Allergy* 2003; 33: 464-9.
28. Tonnel AB, Scherpereel A, Douay B, et al. Allergic rhinitis due to house dust mites: evaluation of the efficacy of specific sublingual immunotherapy. *Allergy* 2004; 59: 491-7.
29. André C, Vatrinet C, Galvain S, et al. Safety of sublingual-swallow immunotherapy in children and adults. *Int Arch Allergy Immunol* 2000; 121: 229-34.
30. 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.
31. Khinchi MS, Poulsen LK, Carat F, et al. Clinical efficacy of sublingual and subcutaneous birch pollen allergen-specific immunotherapy: a randomized, placebo-controlled, double-blind, double-dummy study. *Allergy* 2004; 59: 45-53.
32. Bożek A, Ignasiak B, Filipowska B, Jarzab J. House dust mite sublingual immunotherapy: a double-blind, placebo-controlled study in elderly patients with allergic rhinitis. *Clin Exp Allergy* 2013; 43: 242-8.
33. Bożek A, Starczewska-Dymek L, Jarzab J. Prolonged effect of allergen sublingual immunotherapy for house dust mites in elderly patients. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2017; 119: 77-82.
34. Frati F, Incorvaia C, David M, et al. Requirements for acquiring a high-quality house dust mite extract for allergen immunotherapy. *Drug Des Devel Ther* 2012; 6: 117-23.
35. Cingi C, Bayar Muluk N, Ulusoy S, et al. Efficacy of sublingual immunotherapy for house dust mite allergic rhinitis. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2015; 272: 3341-6.
36. Bożek A, Kolodziejczyk K, Warkocka-Szoltysek B, Jarzab J. Grass pollen sublingual immunotherapy: a double-blind, placebo-controlled study in elderly patients with seasonal allergic rhinitis. *Am J Rhinol Allergy* 2014; 28: 423-7.
37. Stelmach I, Kaczmarek-Woźniak J, Majak P, et al. Efficacy and safety of high-doses sublingual immunotherapy in ultra-rush scheme in children allergic to grass pollen. *Clin Exp Allergy* 2009; 39: 401-8.
38. Stelmach I, Kalużińska-Parzyszek I, Jerzynska J, et al. Comparative effect of pre-coseasonal and continuous grass sublingual immunotherapy in children. *Allergy* 2012; 67: 312-20.
39. Stelmach I, Sobocińska A, Majak P, et al. Comparison of the long-term efficacy of 3- and 5-year house dust mite allergen immunotherapy. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2012; 109: 274-8.
40. Ariano R, Amoroso S, Astaritz C, et al. Quality of life in allergic rhinitis and impact of high-dose sublingual immunotherapy: a real-life study. *Clin Exp Allergy Rev* 2006; 6: 71-3.
41. Trebuchon F, Lhéritier-Barrand M, David M, Demoly P. Characteristics and management of sublingual allergen immunotherapy in children with allergic rhinitis and asthma induced by house dust mite allergens. *Clin Transl Allergy* 2014; 29: 15.
42. Ferrés J, Justicia JL, García MP, et al. Efficacy of high-dose sublingual immunotherapy in children allergic to house dust mites in real-life clinical practice. *Allergol Immunopathol (Madr)* 2011; 39: 122-7.
43. Jutel M, Bartkowiak-Emeryk M, Bręborowicz A, et al.; IT Section, PTA. 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.
44. Ciprandi G, Incorvaia C, Puccinelli P, et al. The POLISMAIL lesson: sublingual immunotherapy may be prescribed also in polysensitized patients. *Int J Immunopathol Pharmacol* 2010; 23: 637-40.