Immunoterapia podjęzykowa tabletką 300 IR zawierającą pyłki 5 traw. Ukierunkowany przegląd systematyczny i metaanaliza potwierdzają korzyści kliniczne dla pacjentów z alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa i spojówek oraz ze współtowarzyszącą astmą lub bez niej

Sublingual immunotherapy with a 300 IR tablet containing pollen from 5 grasses. A targeted systematic review and meta-analysis confirm clinical benefits for patients with allergic rhinitis and conjunctivitis, with or without concomitant asthma

For non-commercial use only

Dr n. med. Iwona Poziomkowska-Gęsicka
Zakład Alergologii Klinicznej, Pomorski Uniwersytet Medyczny w Szczecinie

Streszczenie:
Światowa Organizacja Alergii i Europejska Akademia Alergologii i Immunologii Klinicznej opowiedziały się za przeprowadzaniem metaanaliz specyficznych dla produktów do immunoterapii alergenowej. Celem niniejszego badania było potwierdzenie skuteczności tabletki podjęzykowej AIT (SLIT) 300 IR zawierającej pyłki 5 traw na podstawie metaanalizy randomizowanych badań kontrolowanych. Pięć badań randomizowanych, obejmujących 1468 pacjentów, wykazało istotne zmniejszenie oceny punktowej objawów (SMD: -0,36; 95% CI: -0,52 do -0,19; P <0,05) oraz oceny punktowej stosowania leków doraźnych (SMD: -0,29; 95% CI: -0,40 do -0,19; P <0,05) w porównaniu z placebo. Analiza podgrup wykazała stałą skuteczność niezależnie od wieku pacjentów, statusu astmy czy lokalizacji geograficznej. Nie zgłoszono żadnych problemów związanych z bezpieczeństwem. Opisywana metaanaliza potwierdza korzyści kliniczne wynikające z zastosowania tabletki podjęzykowej 300 IR zawierającej pyłki 5 traw u pacjentów z alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa i spojówek, zarówno ze współistniejącą astmą, jak i bez niej, oraz korzystny profil bezpieczeństwa.

Abstract:
World Allergy Organization and European Academy of Allergy and Clinical Immunology have advocated for the conduct of product-specific meta-analyses for AIT products. This study aimed to confirm the efficacy of the 300 IR 5-grass pollen sublingual AIT (SLIT)-tablet through a meta-analysis of randomized controlled trials. Five randomized controlled trials with 1468 patients showed a significant reduction in symptom score (SMD:

Alergoprofil 2024, Vol. 20, Nr 4
DOI: 10.24292/01.AP.204331224

Pracę otrzymano: 10.02.2025
Zaakceptowano: 18.02.2025
Opublikowano: 22.02.2025
"Copyright by Medical Education"

© Medical Education. For private and non-commercial use only. Downloaded from https://www.journalsmededu.pl/index.php/alergoprofil: 13.07.2025; 22:07,53

-0.36; 95% CI: -0.52 to -0.19; P <0.05) and medication score (SMD: -0.29; 95% CI: -0.40 to -0.19; P <0.05) compared to placebo. Subgroup analysis showed consistent efficacy regardless of age, asthma status, or geographic location. No safety concerns were reported. This meta-analysis confirms the clinical benefits of the 300 IR 5-grass SLIT-tablet for patients with allergic rhino-conjunctivitis, with or without asthma, and supports its favorable safety profile.

Słowa kluczowe: pyłki 5 traw, metaanaliza, randomizowane badanie kontrolowane, tabletka podjęzykowa, immunoterapia podjęzykowa
Key words: 5-grass pollen, meta-analysis, randomized controlled trial, SLIT-tablet, sublingual immunotherapy

For non-commercial use only

Wstęp

Immunoterapia alergenowa (AIT, *allergy immunotherapy*) jest powszechnie stosowaną metodą leczenia umiarkowanego lub ciężkiego alergicznego nieżytu nosa wywołanego alergenami wziewnymi. AIT można podawać drogą podskórną (SCIT, *subcutaneous immunotherapy*) lub podjęzykową (SLIT, *sublingual immunotherapy*) [1]. Skuteczność i bezpieczeństwo AIT potwierdzono w randomizowanych badaniach kontrolowanych placebo (RCT, *randomized control trial*) i metaanalizach, które obejmują zarówno badania randomizowane, jak i nierandomizowane [2–7]. Metaanalizy ujawniły jednak znaczną heterogenność poszczególnych badań – zarówno randomizowanych, jak i nierandomizowanych Wziąwszy pod uwagę różne czynniki, Światowa Organizacja Alergii (WAO, *World Allergy Organization*) i Europejska Akademia Alergologii i Immunologii Klinicznej (EAACI, *European Academy of Allergy and Clinical Immunology*) opowiedziały się za przeprowadzeniem metaanaliz specyficznych dla produktu AIT. Obie organizacje podkreśliły, że twierdzenia o skuteczności oparte na efekcie klasy, ale pozbawione dowodów wspierających, w postaci rygorystycznych badań klinicznych, dla poszczególnych produktów są niewłaściwe [1, 8]. W związku z tym ostatnie wytyczne niemieckie, austriackie i szwajcarskie przyjęły podejście specyficzne dla produktu [9]. Tabletka SLIT 300 IR 5 traw jest obecnie jednym z najczęściej stosowanych produktów w przypadku alergii na pyłki traw, zwłaszcza w Europie [10]. Dowody wskazują na jej bezpieczeństwo i skuteczność w leczeniu objawów i zmniejszaniu potrzeby stosowania leków łagodzących objawy u osób doświadczających alergicznego nieżytu nosa i spojówek (ARC, *allergic rhinoconjunctivitis*) wywołanego przez pyłki traw z łagodną/okresową astmą lub bez niej.

Celami ukierunkowanego przeglądu systematycznego i metaanalizy RCT były dokładniejsza ocena skuteczności i bezpieczeństwa tabletki SLIT 300 IR 5 traw u pacjentów z ARC z łagodną/okresową astmą albo bez niej oraz ocena ogólnej pewności dowodów.

Metody

Przeprowadzono przegląd systematyczny i metaanalizę zgodnie z wytycznymi określonymi w *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analysis* (PRISMA) [11], *Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation* (GRADE) [12, 13] i wytycznymi Cochrane [14]. Do 15 listopada 2023 r. systematycznie przeszukiwano bazy danych PubMed/MEDLINE, Cochrane Library, ISI Web of Science i ClinicalTrial.gov pod kątem opublikowanych i nieopublikowanych RCT oceniających skuteczność tabletki SLIT 300 IR zawierającej pyłki 5 traw (Oralair®, Stallergenes Greer, Antony, Francja) u pacjentów z ARC. Badania zostały uwzględnione w metaanalizie, jeśli:

1. Były to RCT oceniające skuteczność i bezpieczeństwo tabletki SLIT 300 IR 5 traw w porównaniu z placebo u pacjentów z umiarkowanym lub ciężkim nieżytem nosa i spojówek wywołanym pyłkami traw oraz z łagodną/okresową astmą alergiczną lub bez niej.
2. Okres leczenia przedsezonowego wynosił 4 miesiące (16 tygodni).
3. Oceniały skuteczność tabletki SLIT 300 IR 5 traw.
4. Jako główne miary wyników leczenia stosowały ocenę punktową nasilenia objawów (SS, *symptom score*) oraz stosowanych leków doraźnych (MS, *medication score*) lub dzienną łączną ocenę punktową objawów i leczenia (DCS, *daily combined symptom and medication score*).

Ponadto autorzy zwrócili się do sponsora badania o pomoc w sporządzeniu kompleksowej listy

© Medical Education. For private and non-commercial use only. Downloaded from https://www.journalsmededu.pl/index.php/alergoprofil: 13.07.2025; 22:07,53

RCT badających skuteczność tabletki SLIT 300 IR 5 traw w celu uzupełnienia zbioru danych.

Zastosowano model efektów losowych DerSimonian i Laird do połączenia miar sumarycznych [15]. Połączono wyniki (SS, MS, DCS) przy użyciu standaryzowanej różnicy średnich (SMD, *standardized mean difference*) lub różnicy średnich (MD, *mean difference*) w zależności od tego, czy wyniki mierzono w różnych skalach, czy w tej samej skali. Wszystkie analizy wykonano w Review Manager (RevMan 5.0) [16], oprogramowaniu ProMeta 3.0 [17] i R (RFoundation) przy użyciu pakietu statystycznego Metafor (dostęp w styczniu 2024 r.) [18]. Oceniano ryzyko stronniczości (RoB, *risk of bias*) RCT przy użyciu wersji 2 narzędzia Cochrane do oceny ryzyka stronniczości dla badań randomizowanych (RoB 2) [14]. Użyto GRADEpro GDT (dostępnego na gradepro.org) do utworzenia podsumowania [19].

Wyniki

Po wstępnym przesiewie i kategoryzacji przeszukiwanie bibliograficzne pozwoliło wyłonić 18 badań, z których ostatecznie włączono 5 RCT do systematycznego przeglądu i metaanalizy [20–24] (tab. 1). Zakwalifikowano dane z tych badań, które spełniały kryteria określone w metodach (przedsezonowe leczenie trwające ok. 4 miesięcy, ramię z tabletką 300 IR). Jedno badanie (VO53.06) było długoterminowym badaniem z leczeniem przed- i okołosezonowym przez 3 kolejne lata i okresem obserwacji trwającym 2 lata po zakończeniu leczenia [24, 25]. Wykluczono pacjentów leczonych różnymi dawkami SLIT lub poddanych leczeniu przedsezonowemu krótszemu niż 4 miesiące. Cztery RCT były badaniami wieloośrodkowymi przeprowadzonymi w różnych krajach europejskich, Kanadzie, Rosji lub Stanach Zjednoczonych [20–22, 24]. Tylko jedno badanie miało charakter jednoośrodkowy – austriackie VO56.07A (Horak i wsp.), oparte na danych zebranych na podstawie badań przeprowadzonych w komorze alergenowej [23]. Wielkość populacji biorących udział w badaniach uwzględnionych w metaanalizie wynosiła od 278 do 473 pacjentów [21, 22], wyjątkiem było badanie VO56.07A (n = 89 pacjentów) [23]. Jedno badanie przeprowadzono u dzieci (VO52.06, średni wiek 10,9 roku) [21]. Odsetek pacjentów z astmą w wyselekcjonowanych badaniach wynosił od 10% do 21,4%. Większość pacjentów była uczulona także na alergeny inne niż pyłki traw (od 54,5% do 78%). We wszystkich badaniach, z wyjątkiem badania VO56.07A (w którym pacjenci byli leczeni przez 4 miesiące poza sezonem pylenia) [23], leczenie przedsezonowe trwało ok. 16 tygodni, a długość leczenia okołosezonowego wahała się od 4 do 6 tygodni, w zależności od czasu trwania sezonu pylenia.

Wszystkie RCT wykazały redukcję oceny punktowej nasilenia objawów (SS) w okresie pylenia w porównaniu z placebo. Połączona SMD dla efektu leczenia wynosiła -0,36 (95% CI: -0,52 do -0,19; P <0,0001), co wskazuje na statystycznie istotną różnicę między tabletką SLIT 5 traw a placebo. Zgłoszono umiarkowany stopień heterogeniczności między wynikami poszczególnych badań (Q = 8,83; df = 4;

Tabela 1. *Charakterystyka pacjentów i badań wykorzystanych w metaanalizie.*

Źródło (kod badania)	Kraj (ośrodki)	Uczestnicy intent-to-treat (zakwalifikowani do leczenia) vs placebo	Mężczyźni (%)	Wiek, średnia (zakres)	Astma (%)	Polisensytyzacja (%)	Ciężkość alergicznego nieżytu nosa i spojówek	Czas trwania leczenia: przedsezonowe + sezonowe (tygodnie)
Didier, 2007 (VO34.04)	10 krajów w Europie (n = 42)	155 vs 156 zrandomizowanych, 133 vs 146 ukończyło badanie, 136 vs 148 uwzględnionych w analizie	56,9	28,9 (18–45)	10	54,5	umiarkowany lub ciężki	16 + 4
Wahn, 2009 (VO52.06)	5 krajów w Europie (n = 29)	139 vs 139 zrandomizowanych, 131 vs 135 ukończyło badanie, 131 vs 135 uwzględnionych w analizie	64,3	10,9 (4–17)	21,4	59	umiarkowany lub ciężki	16 + 6
Cox, 2012 (VO61.08USA)	Stany Zjednoczone (n = 51)	233 vs 240 zrandomizowanych, 207 vs 223 ukończyło badanie, 208 vs 228 uwzględnionych w analizie	46,6	37,2 (18–65)	20,1	78	ciężki	18 + 6
Horak, 2009 (VO56.07A)	Austria (n = 1)	45 vs 44 zrandomizowanych, 42 vs 40 ukończyło badanie, 45 vs 44 uwzględnionych w analizie	41,6	27,3 (18–50)	b.d.	b.d.	umiarkowany lub ciężki	16
Badanie długoterminowe								
Didier, 2011 (VO53.06)	10 krajów w Europie, Kanada i Rosja (n = 45)	207 vs 219 zrandomizowanych, 1. rok leczenia ukończyło 189 vs 204, a uwzględnionych w analizie zostało 188 vs 205, 3. rok leczenia ukończyło 148 vs 169 pacjentów, a uwzględnionych w analizie zostało 149 vs 165	62,2	30,5 (18–49)	15,3	60,6	ciężki	16 + 7 (1. rok) 16 + 8 (2. rok) 16 + 8 (3. rok)

b.d. – brak danych.

© Medical Education. For private and non-commercial use only. Downloaded from https://www.journalsmededu.pl/index.php/alergoprofil: 13.07.2025; 22:07,53

P <0,07; I^2 = 58%) [12, 26]. Wszystkie badania wykazały statystycznie istotną różnicę między leczeniem a placebo. Połączona wartość SMD wynosiła -0,29 (95% CI: -0,40 do -0,19; P <0,0001), co wskazuje na wyraźną korzyść ze stosowania tabletki SLIT 300 IR 5 traw przy braku dowodów na heterogeniczność badań (Q = 1,54; df = 3; P = 0,67; I^2 = 0%). Nie znaleziono dowodów na stronniczość publikacji. Skuteczność długoterminowa, oceniona na podstawie dziennej łącznej punktacji objawów i leczenia (DCS), przedstawia różnice między tabletką SLIT 300 IR 5 traw a placebo w 2 różnych punktach czasowych; w 3. roku leczenia i 2. roku po leczeniu w długoterminowym badaniu VO53.06 [25]. W obu przypadkach zaobserwowano statystycznie **istotną różnicę** między leczeniem aktywnym a placebo. Liczba pacjentów, u których odnotowano zdarzenia niepożądane występujące w trakcie leczenia (TEAE, *treatment emergent adverse events*), oraz liczba przypadków przerwania leczenia z powodu TEAE były większe w grupie leczonej tabletką 300 IR. Jednak TEAE miały przeważnie łagodny charakter (tab. 2).

mujących wyłącznie leki łagodzące objawy), niezależnie od wieku, współwystępowania astmy oraz miejsca leczenia (Europa, Rosja, Stany Zjednoczone).

Największy efekt zaobserwowano w pracy Horaka i wsp. na podstawie badań przeprowadzonych w komorze alergenowej, gdzie nie występowała ekspozycja na inne pyłki obecne w sezonie pylenia traw, takie jak parietaria lub oliwka [23]. Ponadto ponieważ w okresie terapii stosowanie leków łagodzących objawy nie było dozwolone, w przeciwieństwie do innych RCT zaobserwowany efekt można uznać za rzeczywisty dla tabletki SLIT 300 IR 5 traw w porównaniu z placebo. **Średnia zgłaszana korzyść była nie tylko istotna** statystycznie, lecz także istotna klinicznie, z różnicą między tabletką 300 IR a placebo wynoszącą 1,26 pkt SS. Wynik ten jest wyższy od szacowanej minimalnej, klinicznie istotnej różnicy wynoszącej 1 pkt SS [27] i jest wyższy niż łączna ocena 2 wprowadzonych na rynek tabletek SLIT (1 trawa i 5 traw), która wynosiła 0,83 pkt SS na podstawie metaanalizy z 2015 r. [2]. Należy zauważyć, że w obecnej metaanalizie zastosowano bardziej rygorystyczne kry-

Tabela 2. *Zdarzenia niepożądane.*

Badanie	Didier, 2007 (VO34.04)		Wahn, 2009 (VO52.06)		Horak, 2009 (VO56.07A)		Cox, 2012 (VO61.08USA)		Didier, 2011 (VO53.06)		Całkowita liczba pacjentów		*P*
	Placebo (n = 156)	300 IR (n = 155)	Placebo (n = 139)	300 IR (n = 139)	Placebo (n = 44)	300 IR (n = 45)	Placebo (n = 240)	300 IR (n = 233)	Placebo (n = 219)	300 IR (n = 207)	Placebo (n = 798)	300 IR (n = 779)	
Liczba pacjentów, u których wystąpiło TEAE N (%)	76 (48,7)	97 (62,6)	114 (82)	118 (84,9)	14 (31,8)	27 (60,0)	54 (22,5)	128 (54,9)	174 (79,5)	183 (88,4)	432 (54,1)	553 (71,0)	<0,0009
Liczba pacjentów, którzy zakończyli udział w badaniu z powodu TEAE N (%)	0 (0)	8 (5,1)	2 (1,4)	7 (5)	2 (4,5)	1 (2,2)	2 (0,8)	15 (6,4)	2 (0,9)	13 (6,3)	8 (1)	44 (5,6)	<0,00001

TEAE (treatment emergent adverse events) – zdarzenia niepożądane występujące w trakcie leczenia.

Omówienie

Ta ukierunkowana metaanaliza RCT obejmująca łącznie 1468 pacjentów (708 w grupie leczonej aktywnie i 760 w grupie placebo) z ARC wywołanym pyłkami traw i łagodną/okresową kontrolowaną astmą lub bez niej dostarczyła dowodów wysokiej pewności, że tabletka SLIT 300 IR 5 traw jest bezpieczna i skuteczna w łagodzeniu objawów i redukcji stosowania leków mających na celu złagodzenie objawów alergii w porównaniu z placebo (tzn. z grupą pacjentów przyjteria włączenia, odzwierciedlające wskazanie dla tabletki SLIT 300 IR 5 traw zgodnie z rejestracją. Dane z długoterminowego badania VO53.06, obejmującego 3 lata leczenia i 2-letni okres obserwacji, wskazują, że efekt utrzymuje się przez 3 lata leczenia i co najmniej 2 lata po jego zaprzestaniu [24].

Nie zgłoszono żadnych problemów dotyczących bezpieczeństwa, mimo większej liczby zdarzeń niepożądanych w przypadku tabletki SLIT 300 IR 5 traw niż w przypadku placebo. Zdarzenia te jednak

© Medical Education. For private and non-commercial use only. Downloaded from https://www.journalsmededu.pl/index.php/alergoprofil: 13.07.2025; 22:07,53

były **w większości łagodne i miały tendencję do zanikania z czasem, co wyraźnie wykazano w długoterminowym badaniu VO53.06, w którym liczba i intensywność TEAE** zmniejszały się w ciągu 3 lat leczenia [20–25, 28]. Istniała pewna różnica pod względem liczby przypadków zakończenia badań z powodu zdarzeń niepożądanych, których było więcej w grupie leczenia aktywnego, zgodnie z oczekiwaniami. Wyniki dotyczące bezpieczeństwa tabletki SLIT 300 IR 5 traw były porównywalne z wynikami uzyskanymi dla innych produktów dostępnych na rynku, takich jak tabletka SLIT 1 trawa [2] oraz płynne postacie SLIT stosowane w leczeniu alergii wywołanej pyłkami traw [3].

Komentarz

Opisywana publikacja ma dużą wartość merytoryczną, ponieważ koncentruje się na pojedynczym produkcie z liczną kohortą uczestników (analiza zbiorcza ponad 1450 pacjentów: 708 w ramieniu leczenia aktywnego, 760 w ramieniu placebo), ułatwia rzetelną ocenę efektów leczenia, dodatkowo cechuje się spójnym wdrażaniem protokołów leczenia i dawek alergenów we wszystkich badaniach, minimalnym ryzykiem stronniczości publikacji, co stwarza niewielkie zagrożenie dla końcowych wyników, i nieznaczną heterogenicznością.

Analizy podgrup nie wykazały różnic zależnych od wieku, obecności astmy lub kraju przeprowadzonego badania. Sugeruje to zatem, że ustalenia mogą być stosowane do różnych populacji pacjentów, a obawy dotyczące wpływu pośrednich analiz i uogólniania wyników na całą populację są minimalne. Nie do przecenienia są zastosowane w niniejszej analizie długoterminowe RCT dostarczające danych z 3 lat AIT i 2 lat obserwacji po zakończeniu leczenia [24, 25]. Przedstawione dowody potwierdzają skuteczność tabletki SLIT 300 IR 5 traw oraz jej dobry profil tolerancji, co skutkuje niskim wskaźnikiem przerwania leczenia. Na koniec, metaanaliza ta różni się od poprzednich metaanaliz tym, że obejmowała RCT wykorzystujące identyczną 18-punktową skalę SS i technikę oceny (z wyjątkiem badania VO53.06 [25]). W efekcie autorzy byli w stanie przedstawić wyniki w jednostkach MD (różnice średnich), oferując bardziej bezpośrednią interpretację w porównaniu ze standaryzowanymi różnicami średnich (SMD). Ograniczeniem może być pozornie mała liczba badań oceniających wynik: 4 RCT z oceną po leczeniu przed- i okołosezonowym (jedno z nich oceniało również skuteczność w kolejnych sezonach) i 1 RCT przeprowadzone w komorze prowokacyjnej z alergenem.

Przeprowadzono metaanalizę skupiającą się na pojedynczym produkcie AIT, zgodnie z zaleceniami WAO i EAACI, aby potwierdzić jego szczególną skuteczność i bezpieczeństwo.

Wyniki wykazały, że tabletka SLIT 300 IR zawierająca pyłki 5 traw jest skuteczna w osiąganiu klinicznie istotnej poprawy w zakresie redukcji objawów nieżytu nosa i spojówek oraz zmniejsza stosowanie leków łagodzących objawy w porównaniu z placebo. Skuteczność nie jest zależna od wieku, współwystępowania astmy i lokalizacji geograficznej, co sprawia, że wyniki można uogólnić. Wielkość efektu jest porównywalna, jeśli nie większa, od obserwowanej w przypadku innych produktów do immunoterapii alergenowej, przy niskich wskaźnikach działań niepożądanych oraz rezygnacji z leczenia z powodu działań niepożądanych lub innych przyczyn, co wskazuje na dobry profil tolerancji i przestrzeganie przez pacjentów zaleceń dotyczących stosowania produktu.

Opracowanie na podstawie publikacji: Di Bona D, Paoletti G, Ordak M et al. A 300 IR 5-grass pollen sublingual immunotherapy tablet-specific systematic review and meta-analysis confirms its clinical benefits for patients with allergic rhinoconjunctivitis with or without asthma. World Allergy Organ J. 2024; 17(11): 100985. https://doi.org/10.1016/j.waojou.2024.100985.

Piśmiennictwo

1. *Bachert C, Larché M, Bonini S et al. Allergen immunotherapy on the way to product-based evaluation – a WAO statement. World Allergy Organ J. 2015; 8(1): 29.*
2. *Di Bona D, Plaia A, Leto-Barone MS et al. Efficacy of grass pollen allergen sublingual immunotherapy tablets for seasonal allergic rhinoconjunctivitis: a systematic review and meta-analysis. JAMA Intern Med. 2015; 175(8): 1301-9.*
3. *Di Bona D, Plaia A, Leto-Barone MS et al. Efficacy of subcutaneous and sublingual immunotherapy with grass allergens for seasonal allergic rhinitis: a meta-analysis-based comparison. J Allergy Clin Immunol. 2012; 130(5): 1097--107.e2.*
4. *Radulovic S, Calderon MA, Wilson D et al. Sublingual immunotherapy for allergic rhinitis. Cochrane Database Syst Rev. 2010; (12): CD002893.*
5. *Calderon MA, Alves B, Jacobson M et al. Allergen injection immunotherapy for seasonal allergic rhinitis. Cochrane Database Syst Rev. 2007; (1): CD001936.*
6. *Dretzke J, Meadows A, Novielli N et al. Subcutaneous and sublingual immunotherapy for seasonal allergic rhinitis:*

© Medical Education. For private and non-commercial use only. Downloaded from https://www.journalsmededu.pl/index.php/alergoprofil: 13.07.2025; 22:07,53

a systematic review and indirect comparison. J Allergy Clin Immunol. 2013; 131(5): 1361-6.

7. *Nelson H, Cartier S, Allen-Ramey F et al. Network meta--analysis shows commercialized subcutaneous and sublingual grass products have comparable efficacy. J Allergy Clin Immunol Pract. 2015; 3(2): 256-66.e3.*
8. *Roberts G, Pfaar O, Akdis CA et al. EAACI guidelines on allergen immunotherapy: allergic rhinoconjunctivitis. Allergy. 2018; 73(4): 765-98.*
9. *Pfaar O, Ankermann T, Augustin M et al. Guideline on allergen immunotherapy in IgE-mediated allergic diseases. Allergol Select. 2022; 6: 167-232.*
10. *Cox L, Jacobsen L. Comparison of allergen immunotherapy practice patterns in the United States and Europe. Ann Allergy Asthma Immunol. 2009; 103(6): 451-9.*
11. *Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. BMJ. 2021; 372: n71.*
12. *Schünemann H, Brozek J, Guyatt G et al.; GRADE handbook. Grading of recommendations, assessment, development and evaluation (GRADE) Working Group. https://gdt.gradepro.org/app/handbook/handbook.html; 2013.*
13. *The GRADE Working Group. 2004-2024, 2024. https://www.gradeworkinggroup.org/.*
14. *Higgins JPT, Savovic J, Page MJ et al. Chapter 8: assessing risk of bias in a randomized trial. In: Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions. Version 6.4 (updated August 2023). Higgins JPT, Thomas J, Chandler J et al. (eds.). Cochrane, 2023. http://www.training.cochrane.org/handbook.*
15. *DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in clinical trials. Contr Clin Trials. 1986; 7(3): 177-88.*
16. *Review Manager (RevMan) [Computer program]. Version 5.0. London, United Kingdom: The Cochrane Collaboration; 2012.*
17. *ProMeta [Computer software]. Version 3.0. Internovi, Cesena, Italy.*
18. *Wiechtbauer W. Conducting meta-analyses in R with the metafor package. J Stat Software. 2010; 36(3): 1-48.*
19. *Gradepro GDT. GRADEpro guideline development tool [software]. McMaster university and evidence prime; 2021. http://gradepro.org.*
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(6): 1338-45.*
21. *Wahn U, Tabar A, Kuna P et al.; SLIT Study Group. Efficacy and safety of 5-grass-pollen sublingual immunotherapy tablets in pediatric allergic rhinoconjunctivitis. J Allergy Clin Immunol. 2009; 123(1): 160-6.e3.*
22. *Cox LS, Casale TB, Nayak AS et al. Clinical efficacy of 300IR 5- grass pollen sublingual tablet in a US study: the importance of allergen-specific serum IgE. J Allergy Clin Immunol. 2012; 130(6): 1327-34.e1.*
23. *Horak F, Zieglmayer P, Zieglmayer R et al. Early onset of action of a 5-grass-pollen 300-IR sublingual immunotherapy tablet evaluated in an allergen challenge chamber. J Allergy Clin Immunol. 2009; 124(3): 471-7.*
24. *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(3): 559-66.*
25. *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; 5: 12.*
26. *Higgins JP, Thompson SG. Quantifying heterogeneity in a meta-analysis. Stat Med. 2002; 21(11): 1539-58.*
27. *Devillier P, Chassany O, Vicaut E et al. The minimally important difference in the Rhinoconjunctivitis Total Symptom Score in grass-pollen-induced allergic rhinoconjunctivitis. Allergy. 2014; 69(12): 1689-95.*
28. *Casale TB, Cox LS, Wahn U et al. Safety review of 5-grass pollen tablet from pooled data of clinical trials. J Allergy Clin Immunol Pract. 2017; 5(6): 1717-27.*

ORCID: I. Poziomkowska-Gęsicka – ID – https://orcid.org/0000-0002-8699-4055

Konflikt interesów/Conflict of interests:
Nie występuje.
Finansowanie/Financial support:
Nie występuje.
Etyka/Ethics:
Treści przedstawione w artykule są zgodne z zasadami Deklaracji Helsińskiej, dyrektywami EU oraz ujednoliconymi wymaganiami dla czasopism biomedycznych.

Copyright: © Medical Education sp. z o.o. This is an Open Access article distributed under the terms of the Attribution-NonCommercial 4.0 International (CC BY-NC 4.0). License (https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/), allowing third parties to copy and redistribute the material in any medium or format and to remix, transform, and build upon the material, provided the original work is properly cited and states its license.

Adres do korespondencji
dr n. med. Iwona Poziomkowska-Gęsicka
Zakład Alergologii Klinicznej,
Pomorski Uniwersytet Medyczny w Szczecinie
70-111 Szczecin, ul. Powstańców Wlkp. 72
e-mail: iwona.poziomkowska.gesicka@pum.edu.pl

For non-commercial use only

© Medical Education. For private and non-commercial use only. Downloaded from https://www.journalsmededu.pl/index.php/alergoprofil: 13.07.2025; 22:07,53