

Eerste resultaten van sublinguale immunotherapie (allergie-immunotherapietablet, AIT) met graspollen bij kinderen in Nederland, de MAGIC-studie

First experience of sublingual immunotherapy (allergy immunotherapy tablet, AIT) with grass pollen tablet in children, the MAGIC study

Auteurs: H. de Groot, P.M.M. van Haard

Trefwoorden: allergie-immunotherapietablet (AIT), bijwerkingen, hooikoorts, immunotherapie, kinderen, sublinguaal

Keywords: allergy immunotherapy tablet (AIT), children, hay fever, immunotherapy, side-effects, sublingual

Samenvatting

Sublinguale immunotherapie is in grote gerandomiseerde gecontroleerde trials effectief en veilig gebleken voor kinderen en volwassenen met graspollenallergie. In deze zogeheten MAGIC-studie worden de Nederlandse ervaringen beschreven bij 245 kinderen die werden gevolgd tijdens hun eerste behandel seizoen met de allergie-immunotherapietablet (AIT), Grazax[®]. Kinderen werden verdeeld in een jonge leeftijdsgroep (4-11 jaar) en een pubergroep (leeftijd 12-18 jaar). Drieëntwintig procent had een monoallergie voor graspollen; de meerderheid was ook allergisch voor boompollen, huisstofmijten en/of huisdieren. Van de jonge groep was 91% tevreden tot zeer tevreden over het klinisch effect en 85% besloot door te gaan met de immunotherapie voor de behandeling van de hooikoorts. Voor de pubers waren deze aantallen respectievelijk 85% en 78%. Van de totale groep vertelde 39% de smelttablet meer dan één keer te hebben vergeten. Aan het eind van het eerste seizoen was 12% gestopt met de kuur, om redenen van motivatiegebrek en in mindere mate het optreden van bijwerkingen. Bij 18% werden er bijwerkingen gerapporteerd; deze waren echter altijd mild, voorbijgaand en meestal lokaal van aard. Er werd geen enkele keer een anafylaxie gemeld.

(Ned Tijdschr Allergie & Astma 2012;12:155-162)

Auteurs: dhr. dr. H. de Groot, allergoloog, Centrum voor Allergie en Kind, Diaconessenhuis Voorburg, RdGG Delft, dr. P.M.M. van Haard, klinisch chemicus, Diagnostisch Centrum SSDZ, Reinier de Graaf Groep van Ziekenhuizen, vakgroep Klinische chemie, Delft.

Correspondentie graag richten aan: dhr. dr. H. de Groot, allergoloog, Centrum voor Allergie en Kind, Diaconessenhuis Voorburg, RdGG Delft, Fonteynenburglaan 5, 2275 CX Voorburg; e-mail: grooth@rdgg.nl.

Belangenconflict: geen gemeld.

Financiële ondersteuning: deze studie werd gesponsord door ALK-Abelló BV, Almere. H. de Groot houdt regelmatig lezingen voor ALK Abello, Stallergenes, Thermo Fisher Scientific en Chiesi.

Summary

Sublingual immunotherapy for grass pollen is effective and safe in adults and children. We describe the first experience of Dutch specialists with the grass pollen allergy immunotherapy tablet (AIT) Grazax® in 245 children, in a young group (4-11 years of age) as well as in an adolescent group (12-18 years of age). Nearly 25% had a monosensitization to grass pollen, the majority was multisensitized to tree pollen, house dust mites, and/or pets. Patient and doctor's satisfaction with the clinical response of the treatment was excellent in 91% (for the young children) and in 85% (for the adolescents). Approximately 80% decided to continue with the tablets for the treatment of the hay fever. 39% of the children reported a minor non-compliance. After the first season only 12% had stopped the treatment, mainly because of motivation problems. Side-effects occurred in 18% of the children, always mild and transient; there was no report of anaphylaxis.

Inleiding

Voor de behandeling van hooikoorts bestaat naast de medicamenteuze therapie met onder andere antihistaminica en lokale steroïden, de mogelijkheid van immunotherapie.¹ Deze behandeling bestaat uit het geven van steeds hogere hoeveelheden gezuiverde graspollen in injectievorm (SCIT), met het doel de patiënt steeds minder gevoelig voor het allergeen te maken. Deze behandeling werd al toegepast in 1911 en honderd jaar na dato is het precieze werkingsmechanisme van immunotherapie nog steeds niet geheel opgehelderd. Wel is het duidelijk dat door de toediening van, uiteindelijk, hoge doses allergeen de regulatoire T-cellen een andere, beschermende immuunrespons geven, zodat de patiënt minder hinder ondervindt van de graspollen in de daaropvolgende seizoenen. Dit is ook het voordeel van immunotherapie: het grijpt in op de pathofysiologie van de allergische respons, en heeft dan ook een blijvende werking, die jaren na het afronden van de injecties aanhoudt. Praktisch start de injectiekuur met een wekelijks instelschema, gevolgd door maandelijks injecties gedurende drie tot vijf jaar.

De injectiekuur is effectief gebleken voor graspollen, zowel voor volwassenen als kinderen.²⁻⁴ Het nadeel van de injecties is uiteraard het ongemak, bestaande uit de prikken, het bezoek aan de arts en de verplichte wachttijd van dertig minuten na iedere injectie en het risico op allergische bijwerkingen. Daarom is er gezocht naar patiëntvriendelijker vormen van immunotherapie, zoals de sublinguale vorm (SLIT). De eerste kuren bestonden uit druppels, die onder de tong gehouden moesten worden. Deze waren helaas (te) laag gedoseerd, hadden vrijwel geen bij-

werkingen, maar ook weinig effect.^{5,6} Echter, sinds 2007 bestaan er hoger gedoseerde graspollentabletten, die even effectief zijn als de subcutane vorm, ook bij kinderen.^{7,8} Deze tabletten worden dagelijks ingenomen gedurende drie jaar: de eerste tablet wel bij de dokter met dertig minuten wachttijd in verband met het (zeer geringe) risico op een algemene allergische reactie.⁹ In dit artikel worden de eerste 'real life' ervaringen beschreven van de graspollen-allergie-immunotherapietablet (AIT) bij Nederlandse kno-artsen, kinderartsen, dermatologen en allergologen. Met name de veiligheid, het gemak en de tevredenheid worden geanalyseerd.

Materiaal en methoden

De MAGIC-studie (*Monitoring safety and tolerability of GRAZAX® in children, aged 5-17 years*) werd uitgevoerd in Nederland in 2009 en 2010. Het is een non-interventionele, observationele, multicentrum-, 'open-label'-studie bij specialisten die in hun dagelijkse praktijk immunotherapie toepassen.

Grazax®, graspollen smelttablet, bevat 75.000 SQ-eenheden *Phleum pratense*, een veelvoorkomende grassoort in Europa.

Kinderen van 5 tot en met 17 jaar werden uitgenodigd deel te nemen aan de studie, als aan de volgende voorwaarden werd voldaan:

1. bewezen IgE-gemedieerde allergie voor graspollen (bevestigd met huidtesten en/of serologisch onderzoek) met duidelijke klachten in het seizoen mei-augustus;
2. geen contra-indicatie voor het starten met immunotherapie;

Tabel 1. Demografische kenmerken van de deelnemers aan de MAGIC-studie.

	Groep 1 (n = 133), leeftijd 4-11 jaar	Groep 2 (n = 112), leeftijd 12-18 jaar	P-waarde
V	39%	28%	ns
M	61%	72%	
Leeftijd: gemiddeld	8,4 jaar	14,2 jaar	
Leeftijd: spreiding	4-11 jaar	12-18 jaar	
Leeftijd waarop diagnose hooikoorts (gem.)	6,0 jaar	9,5 jaar	
Astma	57,1%	38,4%	ns

3. geen deelname aan andere studie;
4. verkregen informed consent van kind en/of ouders.

Tijdens het eerste bezoek werden de inclusie- en exclusiecriteria gecontroleerd en de klachten en het medicatiegebruik bij het vorige hooikoortsseizoen genoteerd. Vervolgens kreeg de patiënt de eerste smelttablet onder de tong toegediend en werd dertig minuten gewacht.

Na één week werd in een telefonisch consult gevraagd naar de eventueel opgetreden bijwerkingen, de therapietrouw en het gebruikersgemak. Indien de patiënt bijwerkingen had ondervonden, volgde een extra telefonisch consult, drie weken hierna. Ongeveer drie maanden na de eerste inname werd de patiënt opnieuw gezien, met dezelfde vragen als bij het eerste telefoonbezoek. Opnieuw drie maanden later – zes maanden na de eerste inname en na het graspollenseizoen – volgde het afsluitbezoek. Daarin werd gevraagd naar bijwerkingen, therapietrouw, tevredenheid met de kuur wat betreft de hooikoortsklachten en of patiënt door wilde gaan met de therapie na het beëindigen van deze trial. Er werd globaal gescoord naar tevredenheid (zowel door de patiënt ervaren als door de arts gescoord); er werden geen nadere vragen gesteld over specifieke allergische klachten of kwaliteit van leven. Dit laatste was niet de opzet van deze studie. Eerdere studies hebben namelijk al de effectiviteit op het niveau van allergische klachten, medicatiebehoefte en kwaliteit van leven bij kinderen en volwassenen aangetoond door middel van groot opgezette gerandomiseerde placebogecontroleerde onderzoeken.^{7,8} De deelnemende kinderen werden verdeeld in een jonge groep (leeftijd 4-11 jaar) en een adolescenten-

groep (leeftijd 12-17 jaar), om te evalueren of er verschil bestond in de uitkomsten van deze vorm van immunotherapie vóór of na de puberteit. Tevens werd onderzocht of de therapietrouw en tevredenheid met name bij de pubers wel voldoende groot was, aangezien deze leeftijdsgroep hierin meestal lager scoort.

Statistische analyse

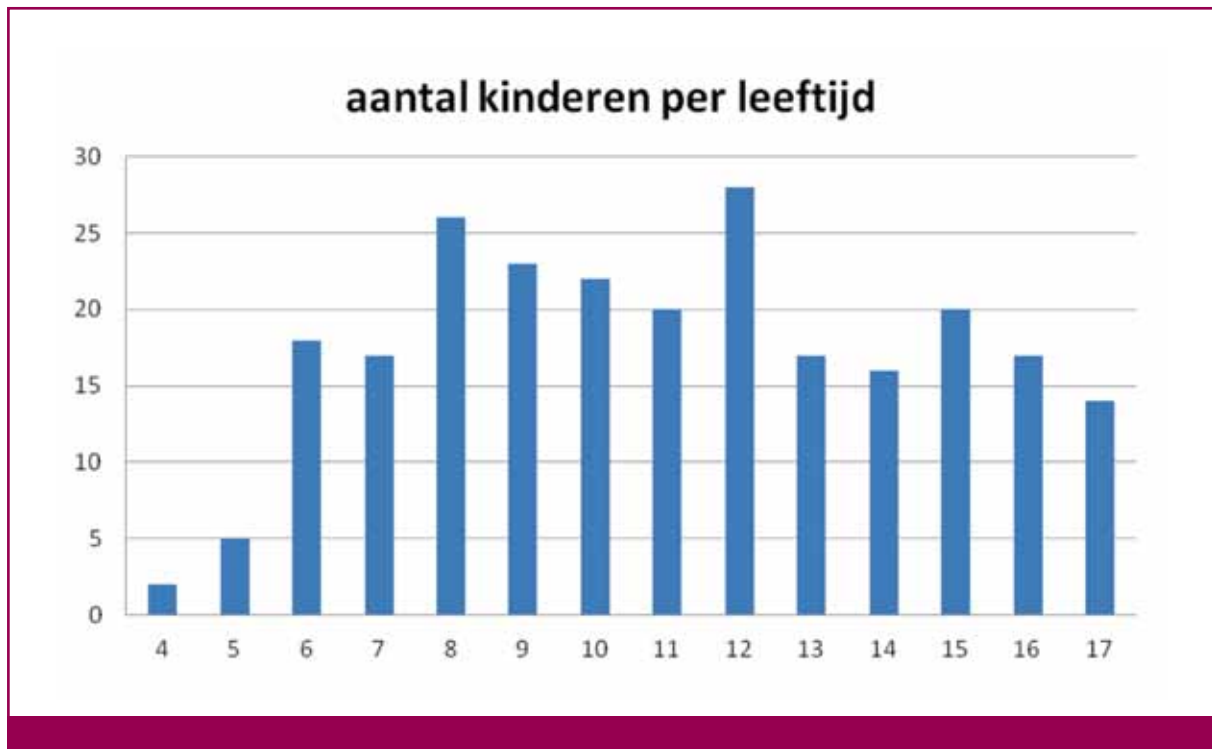
Statistische analyses en hypothesetesten werden uitgevoerd met StatGraphics Centurion software (version 16.1.11 for MS Windows, Statpoint Inc., VA, VS) en met een invoegtoepassing Analyse-It voor Microsoft Excel (versie 2.22; Analyse-It Software, Leeds, VK). Indien numerieke data niet normaal verdeeld bleken te zijn, werden verschillen tussen onafhankelijke medianen van de twee leeftijdsgroepen non-parametrisch getoetst.

Variantieanalyses (ANOVA), multiële correspondentieanalyses (MCA) en correlatietesten werden uitgevoerd tussen en binnen de leeftijdsgroepen afzonderlijk. Uitkomsten van statistische testen met p-waarden < 0,05 en correlatietesten met correlatiecoëfficiënten > 0,5 en p-waarden < 0,05 werden beschouwd als statistisch significant.

Resultaten

Aantal deelnemers, demografie

In twee jaar tijd werden 245 deelnemers geïncludeerd door Nederlandse kinderartsen, kno-artsen, dermatologen en allergologen (zie *Kader op p. 161* voor de deelnemende centra en artsen). De demografische kenmerken van de deelnemers staan vermeld in *Tabel 1*,



Figuur 1. Leeftijdsverdeling van de kinderen van de MAGIC-studie.

waarbij de deelnemende kinderen werden verdeeld in een groep van 4-11 jaar ($n = 133$) en een groep van 12-18 jaar ($n = 112$). Leeftijdsverdeling per jaar staat vermeld in *Figuur 1*. Van vijf kinderen ontbraken aanvullende gegevens van vervolfbezoeken.

De meeste kinderen werden in deze studie voor de hooikoorts behandeld met antihistaminica, neussprays en oogdruppels. Over deze behandeling werd de satisfactie geïnventariseerd: 5,6% was zeer ontevreden over de hooikoortstherapie, 48,7% ontevreden, 39,7% tevreden en 6,0% zeer tevreden. Deze mate van tevredenheid was niet significant verschillend tussen de beide leeftijdsgroepen.

Van de groepen tezamen was 22,9% alleen gesensibiliseerd voor graspollen. Sensibilisatie werd gerapporteerd voor boompollen bij 55,9%, huisstofmijten bij 48,6% en dierlijke allergenen bij 39,6% – de meeste kinderen waren dus allergisch voor drie of vier allergenen.

Aantal kinderen gestopt, redenen om te stoppen

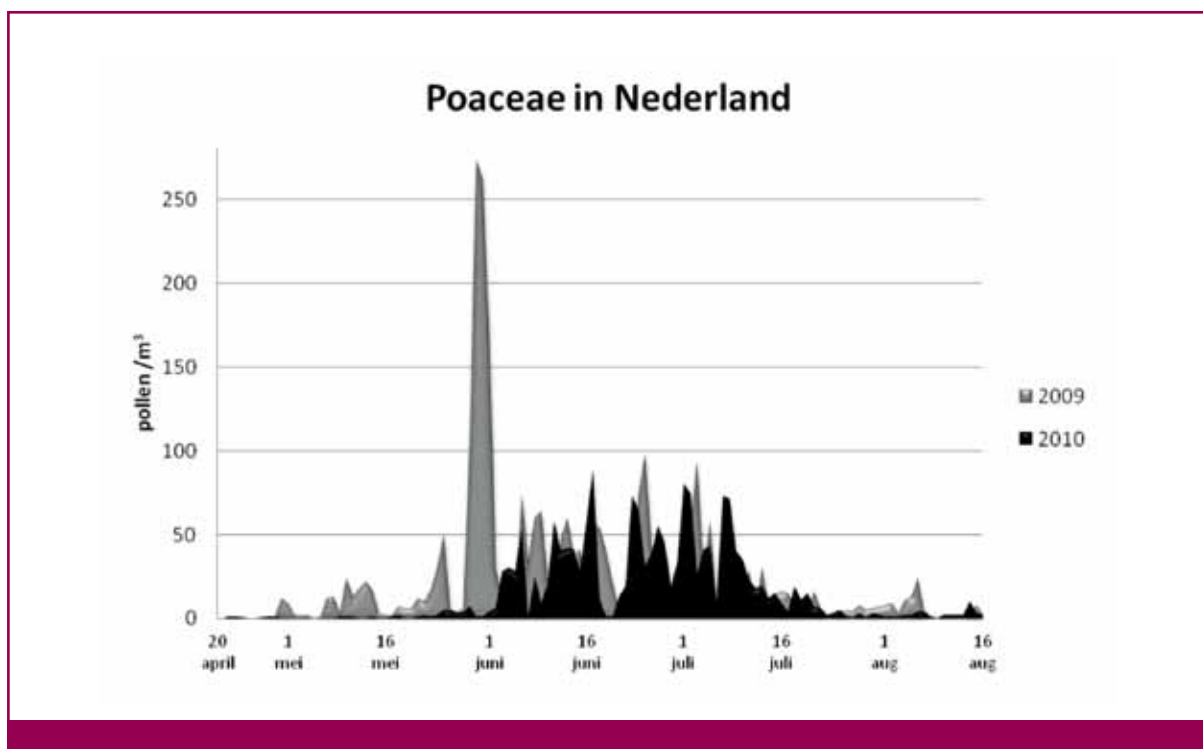
Bij de tweede visite waren elf van de 240 kinderen gestopt (4,6%); bij de derde visite waren nog eens negentien kinderen gestopt (7,9%). Redenen om te stoppen waren vooral bijwerkingen en motivatieproblemen.

Aantal kinderen met bijwerkingen

In de eerste week van de kuur met Grazax[®] onderzochten 45 kinderen (18,4%) bijwerkingen (achttien bij de jonge kinderen en 27 bij de pubers). De meeste bijwerkingen werden als mild ervaren en bestonden uit kortdurende klachten van jeuk in de mond en keel, keelirritaties en soms blaren in mond-keelgebied; slechts in drie gevallen werden bijwerkingen als ernstig genoteerd; de klachten bestonden dan uit dikke lippen en kortademigheid, gegeneraliseerde urticaria, kortademigheid. Alle klachten werden bestreden met antihistaminica; er is geen enkele keer adrenaline toegediend. Er werden geen correlaties gevonden tussen het optreden van bijwerkingen en de leeftijd, het hebben van astma, het hebben van een andere inhalatieallergie en de ernst van de hooikoorts voor het begin van de studie. Alleen bij de pubers werd een verband gezien tussen de leeftijd waarop de diagnose hooikoorts werd gesteld en het optreden van bijwerkingen.

Tevredenheid over de therapie, gemak en effect

Bij de controlevisites gaven totaal 53 jonge kinderen en 44 pubers aan de tabletten niet altijd te hebben ingenomen. Belangrijkste redenen voor therapieontrouw waren het optreden van bijwerkingen, het



Figuur 2. Pollenmetingen van het LUMC in 2009 en 2010. Met dank aan dr. L.A.de Weger, afdeling Longziekten, LUMC, Leiden.

wisselen van tanden, vergeten en vaccinaties.

Het gebruiksgemak van de graspollensmeltabletten gedurende de studieduur staat vermeld in *Tabel 2*, pagina 160.

De deelnemende artsen moesten aangeven hoe zij de behandeling ervoeren. Wat betreft de jongere kinderen werd 91% als tevreden tot zeer tevreden over de behandeling van de hooikoorts gescoord. In 85% van de gevallen werd aangegeven dat de behandeling met de smeltabletten zal worden gecontinueerd na het einde van de studie. Bij de pubers werd door de artsen in 85% van de gevallen (zeer) tevreden gescoord; 78% gaf aan door te gaan met de kuur. In 2009 en 2010 waren er redelijke hoeveelheden pollen in de lucht, zodat het effect van de kuur gerelateerd kon worden aan een behoorlijke blootstelling (zie *Figuur 2*). Er werden geen statistisch significante correlaties gevonden tussen het effect van de kuur, zoals gescoord door de behandeld arts, en het aantal jaren hooikoorts dat voorafging aan de start van de studie.

Discussie

Bij de behandeling van hooikoorts dient bij elke patiënt overwogen te worden of er een indicatie is voor

immunotherapie. Voorheen was er al de subcutane vorm; deze is goed effectief maar heeft het nadeel van de injecties, het doktersbezoek en het risico op anafylactische bijwerkingen. Sinds 2007 bestaat er in Nederland de graspollentablet met een even zo goede effectiviteit als de injectievorm.^{7,8} Het voordeel van de sublinguale vorm is de patiëntvriendelijkheid en het minder vaak optreden van bijwerkingen. De meeste reacties zijn lokaal in de mond en voorbijgaand; deze verschijnselen leiden zelden tot het stoppen van de immunotherapiekuur.¹⁰ In deze recente review werden alle gerapporteerde bijwerkingen van SLIT geanalyseerd. In 66 studies werden 4.378 patiënten behandeld met een totaal van 1.181.000 toedieningen. Bij 40-75% trad een lokale bijwerking op, meestal tijdens de opbouwfase. Ernstiger systemische reacties werden beschreven in één op de 384 behandeljaren; de meeste klachten bestonden uit astmatische symptomen, buikpijn/braken, oedeem van de uvula en urticaria. Calderon et al. hebben de systemische reacties, die na de eerdere studie van Cox zijn opgeschreven, verzameld.¹¹ Er waren totaal elf patiënten met niet-fatale anafylaxie, bij de meesten ten gevolge van overdosering of het gebruik van niet-gestandaardiseerde SLIT-extracten in druppel-

Tabel 2. Gebruiksgemak van Grazax[®], in procenten.

	1 ^e telefonisch contact	2 ^e visite	3 ^e visite
Acceptabel	10%	5,1%	10,3%
(Zeer) eenvoudig	81,1%	93,2%	82,8%
Moeilijk	4,4%	0%	4,3%
Ongemakkelijk	4,4%	1,7%	2,6%

vorm. Twee patiënten in Nederland hadden een systemische reactie na de inname van de eerste tablet Grazax[®].⁹ Deze patiënten hadden eerder systemische reacties ondervonden van SCIT-graspollen en na deze melding is de IB-tekst dan ook aangepast: sublinguale immunotherapie dient niet plaats te vinden bij iemand die eerder anafylaxie heeft doorgemaakt op SCIT-graspollen (dit staat als waarschuwing vermeld); én de eerste tablet dient bij de arts te worden ingenomen. In de Magic-studie werd bij 18% van de kinderen een bijwerking gerapporteerd, meestal in de eerste week na het starten; de klachten waren in de meeste gevallen mild en lokaal; in geen enkel geval werd een anafylaxie beschreven door de deelnemende arts. Er waren in deze studie geen risicofactoren voor het optreden van een bijwerking, in ieder geval niet de 'bekende' risicofactoren voor het optreden van bijwerkingen bij SCIT (zoals astma, ernstiger hooikoorts of multisensibilisatie).

Een nadeel van de sublinguale route, die thuis wordt toegepast, is het mogelijke gebrek aan therapietrouw. Als de arts er de nadruk op legt dat de tablet iedere dag ingenomen moet worden en als er regelmatig controlebezoeken hiertoe worden afgesproken, dan blijkt de therapietrouw voor SLIT tussen de 75% en 97% te liggen, zelfs hoger dan de SCIT-vorm in sommige studies.¹² Is er geen controle meer door de voorschrijvende arts, dan kan de therapietrouw teruglopen tot 27,7% na twee jaar en 13,2% na drie jaar, zoals recent werd beschreven in Italië.¹³

In de Nederlandse Magic-studie bleken 39,8% van de

jonge kinderen en 39,3% van de pubers incidenteel vergeten te hebben de tabletten in te nemen; aan het eind van de studie was 12% van de kinderen volledig gestopt. Redenen waren vooral motivatieproblemen en in mindere mate het optreden van bijwerkingen. De kinderen van de Magic-studie waren tevreden over het gebruiksgemak en het resultaat van de kuur op de hooikoortsklachten. Ook de voorschrijvende artsen vonden dat de kuur in meer dan 85% van de gevallen zijn werk had gedaan, wat wel bleek uit het feit dat 85% van de jonge kinderen en 78% van de pubers aangaven de immunotherapie te willen voortzetten tot en met drie jaar. Veel kinderen waren niet alleen voor graspollen gesensibiliseerd, het merendeel had ook een allergie voor boompollen, huisstofmijt en/of huisdieren. Dit had geen nadelige invloed op het effect van de kuur op de hooikoortsklachten in het graspollenseizoen. De SLIT voor graspollen kan dus worden ingezet bij kinderen, die vooral last hebben in het graspollenseizoen, ondanks dat ze geen monosensibilisatie hebben.

Conclusie

Grazax[®], de allergie-immunotherapie-tablet (AIT) voor graspollen, is gemakkelijk in gebruik, effectief en werd goed verdragen in de 'real life' setting van de Nederlandse patiëntengroep. Ook de kinderen die verscheidene allergieën hadden, waren tevreden over het klinisch effect tijdens het eerste jaar van de studie. Meer dan 80% heeft aangegeven door te gaan met de kuur tot en met het derde jaar.

Aanwijzingen voor de praktijk

1. Allergie-immunotherapietabletten (AIT) voor graspollen zijn eenvoudig in gebruik en effectief tegen hooikoorts zowel bij jonge kinderen als pubers.
2. Deze vorm van behandeling is ook inzetbaar bij kinderen met meerdere sensibilisaties die klinisch veel klachten ondervinden tijdens het graspollenseizoen.
3. De bijwerkingen zijn beperkt gebleken tot milde, voorbijgaande en meestal lokale reacties. Er was geen risicoprofiel aantoonbaar; met name het hebben van astma was niet gerelateerd aan het optreden van de bijwerkingen.
4. De therapietrouw is ondanks de thuistoediening ruim voldoende, onder de voorwaarde dat de voorschrijvende arts de vinger aan de pols houdt en regelmatig contact heeft met de patiënt.

Deelnemende artsen en centra

J.R. Alvarado-van Os, Streekziekenhuis Koningin Beatrix Winterswijk
N.J. van den Berg, Flevoziekenhuis Almere
M.A. Breukels, Elkerliek Ziekenhuis Helmond
F.J.A. Burgersdijk, Slotervaartziekenhuis Amsterdam
J.E. Dankert-Roelse, Atrium Medisch Centrum Heerlen
R. Dekkers, Maasziekenhuis Boxmeer
A.E.G. Dubois, UMCG Groningen
Y.C.M. Duijvestein, MCA Alkmaar
D.M.W. Gorissen, Deventer Ziekenhuis
H. de Groot, Reinier de Graaf Groep Delft
G. Hartong-Nierop, Allergologie praktijk Arnhem
T. Hendriks, Catharina Ziekenhuis Eindhoven
E.E.A. Hentzen-Alders, Vlietland Ziekenhuis Vlaardingen
A.W.A. Kamps, MCL Leeuwarden
K.W. Kross, Academisch Ziekenhuis Maastricht
B.R.F. Lantsoght, Zorgsaam Ziekenhuis Terneuzen
E.H.G. van Leer, Groene Hart Ziekenhuis Gouda
L.K.M.C van de Loo-Niemer, Juliana Kinderziekenhuis Den Haag
B.F. Loza, Viecurie Venlo

M.S. van Maaren, Havenziekenhuis Rotterdam
U. Mahdi, Slotervaart Ziekenhuis Amsterdam
B.P.M. Martens, Dermis - Allergie Centrum Utrecht
Y. Meijer, UMC Wilhelmina Kinderziekenhuis Utrecht
S. Nowak, Refaja Ziekenhuis Stadskanaal
B.E.C. Plaat, UMCG Groningen
M.H. Rövekamp, Gelre Ziekenhuizen Apeldoorn
J.G.M. Rijntjes, AMC Emma Kinderziekenhuis Amsterdam
M.J.P. Schulten-Lukassen, ZBC De Terp Capelle aan de IJssel
G.H.P.R. Slabbers, Ziekenhuis Bernhoven Oss
M.J. Spaan-Groenemeijer, Gelre Ziekenhuis Zutphen
E. Stolz, Praktijk voor Dermatologie Rotterdam
L.N. van Veen, Reinier de Graaf Groep Delft
J.T.C.M. Verhallen, Sint Franciscus Gasthuis Rotterdam
G.C.M. Vreeburg, Ziekenhuis Bernhoven Oss
E. de Vries, Jeroen Bosch Ziekenhuis Den Bosch
A.W. Vriesman, Albert Schweitzer Ziekenhuis Zwijndrecht
G. V. Waveren, BovenIJ Ziekenhuis Amsterdam
P. Widjaja, Allergiecentrum Amsterdam
J.G.C.M. van Zoest, Diaconessenhuis Leiden

Referenties

1. Groot H de, Brand PL, Fokkens WF, et al. Allergic rhinoconjunctivitis in children. *BMJ* 2007;335:985-8.
2. Calderon MA, Alves B, Jacobson M, et al. Allergen injection immunotherapy for seasonal allergic rhinitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2007 Jan 24;(1):CD001936.
3. Radulovic S, Wilson D, Calderon M, et al. Systematic

- reviews of sublingual immunotherapy. *Allergy* 2011;66:740-52.
4. Larenas-Linnemann DE, Pietropaolo-Cienfuegos DR, Calderón MA. Evidence of effect of subcutaneous immunotherapy in children: complete and updated review from 2006 onward. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2011;107:407-16.
5. Roder E, Berger MY, Hop WC, et al. Sublingual immunotherapy with grass pollen is not effective in symptomatic

- youngsters in primary care. *J Allergy Clin Immunol* 2007;119:892-8.
6. Roder E, Berger MY, Groot H de, et al. Immunotherapy in children and adolescents with allergic rhinoconjunctivitis: a systematic review. *Pediatr Allergy Immunol* 2008;19:197-207.
7. Bufe A, Eberle P, Franke-Beckmann E, et al. Safety and efficacy in children of an SQ-standardized grass allergen tablet for sublingual immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 2009;123:167-73.
8. Wahn U, Tabar A, Kuna P, et al. Efficacy and safety of 5-grass-pollen sublingual immunotherapy tablets in pediatric allergic rhinoconjunctivitis. *J Allergy Clin Immunol* 2009;123:160-6.
9. Groot H de, Bijl AMH. Anaphylactic reaction after the first dose of sublingual immunotherapy with grass pollen tablet. *Allergy* 2009;64:963-4.
10. Cox LS, Larenas-Linnemann D, Nolte H, et al. Sublingual immunotherapy: a comprehensive review. *J Allergy Clin Immunol* 2006;117:1021-35.
11. Calderon MA, Simons FER, Malling H-J, et al. Sublingual allergen immunotherapy: mode of action and its relationship with the safety profile. *Allergy* 2012;67:302-11.
12. Sieber J, Geest S de, Shah-Hosseini K, et al. Medication persistence with long-term, specific grass pollen immunotherapy measured by prescription renewal rates. *Curr Med Res Opin* 2011;27:855-61.
13. Senna G, Lombardi C, Canonica GW, Passalacqua G. How adherent to sublingual immunotherapy prescriptions are patients? The manufacturers' viewpoint. *J Allergy Clin Immunol* 2010;126:668-9.

Ontvangen 13 juni 2012, geaccepteerd 26 juli 2012.