

Nieuwigheden 2011: stand van zaken 5 jaar later

Dit artikel is een update van de kennis over doeltreffendheid en veiligheid van een aantal geneesmiddelen die in 2011 op de markt kwamen. We hebben voor dit artikel een selectie gemaakt van de geneesmiddelen die een impact hebben op de algemene praktijk. Volgende geneesmiddelen worden besproken:

- indacaterol
- erdosteïne
- silodosine
- denosumab
- vaccin tegen rabiës
- sublinguaal allergenextract van 5 graspollen
- docosanol.

Indacaterol (Onbrez[®]; in combinatie met glycopyrronium: Ultibro[®]▼): hoofdstuk 4.1.1.

Het BCFI is van oordeel dat er geen argumenten zijn om de voorkeur te geven aan indacaterol, een langwerkend β_2 -mimeticum (LABA) voor inhalatie, boven een andere LABA of boven een langwerkend anticholinergicum (LAMA) voor inhalatie bij COPD-patiënten bij wie de symptomen onvoldoende onder controle zijn met "zo nodig" gebruik van een kortwerkend β_2 -mimeticum en/of een kortwerkend anticholinergicum. Het BCFI is eveneens van oordeel dat de eventuele meerwaarde van de combinatiepreparaten van een LABA + LAMA (zoals de associatie indacaterol + glycopyrronium) ten opzichte van de monopreparaten onduidelijk is.

Indacaterol is een langwerkend β_2 -mimeticum (LABA) voor inhalatie, gebruikt in de onderhoudsbehandeling van COPD. De dosering bedraagt 150 μ g (eventueel 300 μ g) eenmaal per dag. Indacaterol kwam beschikbaar als monopreparaat in april 2011 [zie [Folia mei 2011](#)] en in een vaste combinatie met glycopyrronium, een langwerkend anticholinergicum (LAMA), in oktober 2014 [zie [Folia november 2014](#)].

Indacaterol als monopreparaat

Indacaterol wordt aanbevolen als symptomatische behandeling bij COPD-patiënten bij wie de symptomen met "zo nodig"-gebruik van een kortwerkend β_2 -mimeticum of van een kortwerkend anticholinergicum, onvoldoende onder controle zijn (aanhoudend klachten van dyspneu, nachtelijk ongemak, exacerbaties). Indacaterol heeft op dit ogenblik geen bewezen meerwaarde ten opzichte van andere LABA's (formoterol, olodaterol, salmeterol) of ten opzichte van LAMA's (aclidinium, glycopyrronium, tiotropium, umeclidinium).

Voor de initiële behandeling met een langwerkende bronchodilator wordt in recente aanbevelingen geen

voorkeur gegeven aan een LABA of een LAMA, of aan een specifieke molecule in een van beide klassen; factoren zoals individuele perceptie van symptoomverlichting, gebruiksgemak, ongewenste effecten en kostprijs kunnen de keuze helpen bepalen [NHG-Standaard (2015); GOLD (2016)].

De combinatie indacaterol + glycopyrronium

- Met een dergelijke vaste combinatie van een LABA + LAMA wordt de éénsecondewaarde (ESW) misschien wel gunstiger beïnvloed dan met elke molecule apart, maar de klinische significantie ervan en de meerwaarde in termen van verbetering van de levenskwaliteit of vermindering van exacerbaties is onduidelijk [GOLD (2016), GEBU (2016)]
- In een recente gerandomiseerde non-inferioriteitsstudie (gesponsord door de fabrikant van Ultibro[®]), uitgevoerd bij COPD-patiënten met minstens één exacerbatie in het voorgaande jaar, was de combinatie indacaterol + glycopyrronium minstens even doeltreffend in termen van preventie van exacerbaties als de combinatie fluticason + salmeterol. Deze ene studie laat niet toe om bij COPD-patiënten die in aanmerking komen voor behandeling met een inhalatiecorticosteroid, de combinatie van een LABA + LAMA te zien als een vervanging.

Volgens GOLD (2016) blijft de combinatie van een inhalatiecorticosteroid + langwerkende bronchodilator (LABA of LAMA) de eerste keuze bij patiënten met ernstig (ESW tussen 30 en 50% van de voorspelde normale waarde) tot zeer ernstig (ESW < 30%) COPD met hoog risico van exacerbaties.

- De plaats van vaste combinaties van een LABA + LAMA is dus momenteel nog onduidelijk; de combinaties worden in ieder geval niet beschouwd als een majeure therapeutische vooruitgang ten opzichte van de monopreparaten. Ze kunnen eventueel overwogen worden wanneer met één bronchodilator de dyspnoe onvoldoende wordt gecontroleerd. De combinatiepreparaten zijn ook duurder dan de monopreparaten.

Erdosteïne (Mucodox[®]): hoofdstuk 4.2.2.

Het BCFI is van oordeel dat de plaats van mucolytica zoals erdosteïne, bij bronchiale secretiestoornissen onduidelijk blijft. Mucolytica worden niet systematisch aanbevolen bij chronische bronchitis of COPD.

Erdosteïne (Mucodox[®]), een mucolyticum, kwam in maart 2011 op de markt voor de behandeling van bronchiale secretiestoornissen bij adolescenten en volwassenen [zie [Folia april 2011](#)]. De plaats van alle mucolytica blijft op dit ogenblik onduidelijk. In geen van de geconsulteerde bronnen worden mucolytica systematisch aanbevolen bij patiënten met chronische bronchitis of COPD, noch voor de symptomatische behandeling bij verhoogde sputumproductie, noch ter preventie van exacerbaties [GOLD (2016), NHG-Standaard (2015), NICE (2010)]. Ook een *Cochrane Review* (2015) oordeelt in die zin: de studies

hebben veel methodologische beperkingen en de klinische significantie van het effect dat in enkele studies werd vastgesteld, wordt betwifteld.

Silodosine (Silodyx®): hoofdstuk 7.2.1.

Het BCFI is van oordeel dat er geen reden is om silodosine te verkiezen boven andere α_1 -blokkers voor de symptomatische behandeling van benigne prostaathypertrofie.

Silodosine, een α_1 -blokker, kwam in april 2011 beschikbaar voor de symptomatische behandeling van benigne prostaathypertrofie. Wegens een grotere selectiviteit voor de α_{1A} -receptoren ter hoogte van prostaat en urethra, en de zeer beperkte binding op α_{1B} -receptoren ter hoogte van de bloedvaten, zou silodosine minder hypotensie veroorzaken dan andere α_1 -blokkers.

In 4 placebogecontroleerde studies van korte duur bleek silodosine beperkt werkzaam dan placebo wat betreft symptoomscore (verschil 2,9 punten op de IPSS-schaal van 0 tot 24). In 8 studies van korte duur bleek silodosine even werkzaam als tamsulosine wat betreft symptoomscore; ejaculatiestoornissen traden echter vaker op bij patiënten behandeld met silodosine (16 versus 2%). Gegevens omtrent orthostatische hypotensie zijn slechts zeer beperkt gerapporteerd, waardoor het 5 jaar na commercialisatie nog steeds onduidelijk is of de selectiviteit van silodosine voor α_{1A} -receptoren zich vertaalt in een klinisch relevant voordeel.

Denosumab (Prolia®, Xgeva®▼): hoofdstuk 9.5.6.

Het BCFI is van oordeel dat bij vrouwen bij wie een medicamenteuze behandeling overwogen wordt omwille van postmenopauzale osteoporose, denosumab een optie is wanneer orale bisfosfonaten gecontra-indiceerd zijn of niet verdragen worden; dit is de plaats die in meerdere aanbevelingen aan denosumab wordt gegeven. Vijf jaar na commercialisering zijn er weinig nieuwe gegevens over fractuurpreventie, en een aantal ongewenste effecten blijven aandachtspunten. De absolute winst van gelijk welk geneesmiddel gebruikt bij osteoporose is gering, en in de preventie van fracturen moet de nadruk liggen op niet-medicamenteuze maatregelen (o.a. fysieke activiteit, valpreventie). [Zie ook [Transparantiefiche "Osteoporose"](#) (update tot en met maart 2015) en [Repertorium hoofdstuk 9.5.](#)]

Denosumab, een inhibitor van de botresorptie, kwam in juli 2011 op de markt onder de specialiteitsnaam Prolia® voor de behandeling van osteoporose bij postmenopauzale vrouwen met hoog fractuurrisico, en bij mannen met prostaatkanker die hormoonablatie ondergaan [zie [Folia september 2011](#) en [Folia juni 2012](#)]. Om de 6 maanden wordt één injectie (60 mg denosumab) toegediend. Sindsdien werd Prolia® ook vergund voor de behandeling van osteoporose bij mannen met hoog fractuurrisico. In 2012 kwam denosumab ook op de markt in hogere dosis

onder de specialiteitsnaam Xgeva® voor gebruik in het kader van botmetastasen en bepaalde reusceltumoren van het bot.

- In verband met *doeltreffendheid van denosumab bij postmenopauzale osteoporose*, verschenen er sinds de FREEDOM-studie [zie [Folia juni 2012](#)] geen nieuwe grootschalige gerandomiseerde placebogecontroleerde studies met fractuurpreventie als eindpunt. Er ontbreken momenteel nog steeds degelijke vergelijkende studies met "fractuurpreventie" als eindpunt tussen denosumab en andere geneesmiddelen bij osteoporose, maar ook tussen de andere geneesmiddelen bij osteoporose onderling. [Zie ook [Transparantiefiche "Osteoporose"](#) (update tot en met maart 2015)]

- Naast de reeds gekende *ongewenste effecten* van denosumab (spier- en skeletpijn en pijn in de extremiteiten; infecties, bv. urineweginfecties en luchtweginfecties, maar ook bv. cellulitis die ernstig kan zijn), zijn de laatste jaren meer gegevens beschikbaar gekomen over een aantal zeldzame ongewenste effecten: hypocalciëmie (vooral in de eerste weken van de behandeling, mogelijk fataal); kaakbeenecrose en atypische stressfracturen. Kaakbeenecrose en atypische stressfracturen zijn wel zeldzamer bij gebruik bij osteoporose dan bij gebruik in hogere doses bij botmetastasen. Om het risico van hypocalciëmie en kaakbeenecrose door denosumab in het kader van osteoporose te beperken werden door het Europees Geneesmiddelenagentschap (EMA) de laatste jaren een aantal risicobeperkende maatregelen genomen. Over de mogelijkheid van een verhoogd risico van kanker door denosumab, is er op dit ogenblik onvoldoende evidentie van een causaal verband.

- Risicobeperkende maatregelen in verband met *denosumab en hypocalciëmie*: (1) corrigeren van eventuele hypocalciëmie vóór de start van de behandeling, (2) verzekeren van een adequate calcium- en vitamine D-inname, zeker bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie, en (3) controleren van de calciumplasmaconcentratie vóór elke toediening bij alle patiënten, binnen de 2 weken na de eerste toediening bij patiënten met risicofactoren voor hypocalciëmie (o.a. ernstige nierinsufficiëntie), en bij vermoeden van hypocalciëmie (bv. optreden van spierspasmen, krampen, tintelend gevoel in de vingers, tenen of rond de mond)
- Risicobeperkende maatregelen in verband met *denosumab en kaakbeenecrose*: (1) vóór starten van de behandeling, controleren op andere risicofactoren voor kaakbeenecrose (roken, gevorderde leeftijd, slechte mondhygiëne, invasieve tandheelkundige ingreep, comorbiditeit, gevorderde kanker, voorafgaande behandeling met bisfosfonaten, chemotherapie, corticotherapie, radiotherapie ter hoogte van hoofd of Hals), (2) bij patiënten bij wie bijkomende risicofactoren aanwezig zijn, een tandheelkundig onderzoek uitvoeren en eventueel preventief ingrijpen, en (3) de patiënt erop wijzen symptomen van mogelijke kaakbeenecrose te melden (bv. pijn of zwelling in de mond, loszittende tanden, niet-genezende mondzweren).

- Denosumab wordt in de meeste bronnen beschouwd als een tweedekeuze-optie in de behandeling van osteoporose bij postmenopauzale vrouwen, met name wanneer orale bisfosfonaten gecontra-indiceerd zijn (bv. bij ernstige nierinsufficiëntie) of niet verdragen worden. Het is ook onder deze voorwaarden dat Prolia® bij

postmenopauzale vrouwen met osteoporose terugbetaald wordt door het RIZIV. Volgens sommige bronnen (*Pharma Selecta* 2016) zou het toedieningsschema van denosumab (één subcutane toediening om de 6 maanden) kunnen leiden tot een betere therapietrouw dan deze van de bisfosfonaten (voor de orale preparaten, dagelijkse of wekelijkse toediening), maar of dit leidt tot een betere fractuurpreventie is niet geweten.

Een behandeling met denosumab blijft op dit ogenblik voor de gemeenschap duurder dan een behandeling met bv. alendronaat (alendronaat 70 mg per os, éénmaal per week; goedkoopste specialiteit). Voor de patiënt is de kostprijs vergelijkbaar.

- Prijs voor één jaar behandeling
 - voor de gemeenschap: 360,42 euro (denosumab) versus 93,04 euro (alendronaat 70 mg per os, éénmaal per week; goedkoopste specialiteit).
 - voor de patiënt: 23,60 euro (denosumab) versus 26,04 euro (alendronaat 70 mg per os, éénmaal per week; goedkoopste specialiteit) [situatie op 24/10/16].

Vaccins tegen rabiës (Rabipur®, Vaccin tegen Rabiës Merieux HDCV®): hoofdstuk 12.1.1.8.

Het BCFI is van oordeel dat de vaccins tegen rabiës (Rabipur®, Vaccin tegen Rabiës Merieux HDCV®) een beperkte plaats hebben, zowel in het kader van preventieve vaccinatie, als in het kader van vaccinatie na vermoede of zekere blootstelling aan het rabiësvirus ("post-expositie profylaxe").

- Preventieve vaccinatie tegen rabiës wordt enkel aanbevolen bij bepaalde reizigers in risicovolle omstandigheden en bij specifieke beroepsgroepen [zie [website ITG](#) en [advies Hoge Gezondheidsraad](#) (2013)].
- Sinds juli 2016 is de evaluatie van de nood voor "post-expositie profylaxe" de verantwoordelijkheid van de behandelende arts. Het WIV heeft een dossier opgesteld met de elementen die toelaten deze beslissing te nemen en met details over o.a. de eerste wondzorg, het toedieningsschema, de bestelling en de aangifteplicht.

Sublinguaal allergeenextract van 5 graspollen (Oralair®): hoofdstuk 12.4.2.

Het BCFI is van oordeel dat dit preparaat voor sublinguale desensibilisatie nog steeds een beperkte plaats heeft. Op dit ogenblik lijkt het klinisch effect voor een 5-graspollenextract iets groter dan voor preparaten op basis van 1 grassoort, maar de klinische winst is bescheiden. Lokale ongewenste effecten zijn frequent; anafylactische reacties zijn zeer zeldzaam maar de precieze frequentie is niet gekend. De kostprijs is hoog en er is een gebrek aan goede vergelijkende studies met bv. subcutane preparaten.

Oralair® sublinguale tablet werd in oktober 2011 geïntroduceerd voor desensibilisatie bij seizoensgebonden allergische rhinitis door graspollen bij volwassenen en

kinderen vanaf de leeftijd van 5 jaar [zie [Folia november 2011](#)]. Een recente systematische review en meta-analyse toonden in vergelijking met placebo een kleine, wel statistisch significante verbetering op een symptoomscore en een score voor gebruik van andere hooikoortsmedicatie. Hoewel de winst iets groter is met een 5-graspollen allergeenextract dan met preparaten op basis van 1 grassoort, lijkt de klinische relevantie van het effect bescheiden. [Zie [Transparantiefiche "Seizoensgebonden allergische rhinoconjunctivitis \(hooikoorts\) update september 2015"](#)]

De winst met sublinguale desensibilisatie bedraagt in vergelijking met placebo minder dan 1 punt op een symptoomscore van 0 tot 18 of 21 punten (gestandaardiseerd gemiddeld verschil -0,28) en ook de winst op vlak van medicatiegebruik is klein (gestandaardiseerd gemiddeld verschil -0,24). Subgroep-analyse toont aan dat de winst met een allergeenextract van 5 graspollen iets groter is dan met een allergeenextract van 1 grassoort. Zo bedraagt het gestandaardiseerd gemiddeld verschil op de symptoomscore voor het extract van 5 graspollen -0,32 versus -0,22 voor het allergeenextract van 1 grassoort. Voor de winst op vlak van medicatiegebruik bedraagt het gestandaardiseerd gemiddeld verschil respectievelijk -0,32 en -0,15.

Daartegenover staan de frequente tijdelijke lokale ongewenste effecten. Tijdens post-marketing onderzoek bij volwassenen, adolescenten en kinderen werd zelden een systemische allergische reactie gerapporteerd; de frequentie is zeer laag maar niet precies gekend. Er is een gebrek aan goede vergelijkende studies met bijvoorbeeld subcutane desensibilisatie. De kostprijs is hoog.

Docosanol (Erazaban®): hoofdstuk 15.1.4.

De plaats van docosanol bij de behandeling van labiale herpes blijft, zoals deze van de andere antivirale crèmes, zeer beperkt. Het BCFI blijft van mening dat docosanol, zoals de andere antivirale crèmes, geen eerstekeuzebehandeling is bij de behandeling van labiale herpes.

Docosanol is een antiviraal middel dat kan gebruikt worden in de vorm van crème à 10% bij de behandeling in vroege stadia van recidiverende labiale herpes (koortsblaasjes) bij immunocompetente volwassenen en adolescenten. Wat betreft littekenvorming is docosanol niet doeltreffender dan aciclovir in crème, en het is nauwelijks doeltreffender dan een excipients alleen. Sedert 2011 werd geen degelijke studie gepubliceerd over de plaats van docosanol bij de behandeling van labiale herpes.

Belangrijke referenties

Indacaterol

Combinatiepreparaten van luchtwegverwijders voor de behandeling van COPD. *Geneesmiddelenbulletin* 2016;50:15-21, via <http://geneesmiddelenbulletin.com/artikel/combinatiepreparaten-van-luchtwegverwijders-voor-de-behandeling-van-copd/>

Farne HA, Cates CJ. Long-acting beta2-agonist in addition to tiotropium versus either tiotropium or long-acting beta2-agonist alone for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2015, Issue 10. Art. No.: CD008989. doi: [10.1002/14651858.CD008989.pub3](https://doi.org/10.1002/14651858.CD008989.pub3)

Geake JB, Dabscheck EJ, Wood-Baker R et al. Indacaterol, a once-daily beta2-agonist, versus twice-daily beta2-agonists or placebo for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2015, Issue 1. Art. No.: CD010139. doi: [10.1002/14651858.CD010139.pub2](https://doi.org/10.1002/14651858.CD010139.pub2)

GOLD. Global Strategy for Diagnosis, Management, and Prevention of COPD – 2016 (Updated December 2015). Via <http://goldcopd.org/gold-reports>

NHG-Standaard COPD (Derde herziening): Snoeck-Stroband JB, Schermer TRJ, Van Schayck CP et al. *Huisarts Wet* 2015;58:198-211, via <https://www.nhg.org/standaarden/volledig/nhg-standaard-copd>

Wedzicha JA, Banerji D, Chapman KR et al. Indacaterol–Glycopyrronium versus Salmeterol–Fluticasone for COPD. *N Engl J Med* 2016;374:2222-34. DOI: 10.1056/NEJMoa1516385, met editoriaal: Donohue JF. Another choice for prevention of COPD exacerbations. *N Engl J Med* 2016;374:2284-6 (doi: [10.1056/NEJMe1604444](https://doi.org/10.1056/NEJMe1604444))

Erdosteïne

GOLD. Global Strategy for Diagnosis, Management, and Prevention of COPD – 2016 (Updated December 2015), via <http://goldcopd.org/gold-reports>

NHG-Standaard COPD (Derde herziening): Snoeck-Stroband JB, Schermer TRJ, Van Schayck CP et al. *Huisarts Wet* 2015;58:198-211, via <https://www.nhg.org/standaarden/volledig/nhg-standaard-copd>

Poole P, Chong J, Cates CJ. Mucolytic agents versus placebo for chronic bronchitis or chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2015, Issue 7. Art. No.: CD001287. doi: [10.1002/14651858.CD001287.pub5](https://doi.org/10.1002/14651858.CD001287.pub5)

NICE Clinical Guideline (CG101). Chronic obstructive pulmonary disease in over 16s: diagnosis and management (2010), via <https://www.nice.org.uk/guidance/cg101/evidence/full-guideline-134519581>

Silodosine

Brasure M, MacDonald R, Dahm P, Olson CM, Nelson VA, Fink HA, Risk M, Rwabasonga B, Wilt TJ. Newer Medications for Lower Urinary Tract Symptoms Attributed to Benign Prostatic Hyperplasia: A Review. Comparative Effectiveness Review No. 178. (Prepared by the Minnesota Evidence-based Practice Center under Contract No. 290-2012- 00161-I.) AHRQ Publication No. 16-EHC024-EF. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality; May 2016. <http://www.effectivehealthcare.ahrq.gov/search-for-guides-reviews-and-reports/?pageaction=displayproduct&productid=2235><http://www.effectivehealthcare.ahrq.gov/search-for-guides-reviews-and-reports/?pageaction=displayproduct&productid=2235>

Denosumab

Black DM en Rosen CJ Postmenopausal Osteoporosis. *N Engl J Med* 2016;374:254-62 (doi: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMcp1513724>)

EMA Prolia®: www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/001120/human_med_001324.jsp

EMA Xgeva®: www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002173/human_med_001463.jsp; www.afmps.be/sites/default/files/downloads/DHPC%20Prolia%20NL%20-%20website.pdf

Black DM en Rosen CJ. Postmenopausal osteoporosis (Clinical Practice). *N Engl J Med* 2016;374:254-62 (doi:10.1056/NEJMcp1513724) *Farmacotherapeutisch Kompas*, <https://www.farmacotherapeutischkompas.nl/bladeren-volgens-boek/inleidingen/inl-middelen-bij-osteoporose>

Health Canada. Summary Safety Review – Prolia (denosumab) – risk of malignancy (cancer) (2015), via www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/reviews-examens/prolia-eng.php

Management of osteoporosis and the prevention of fragility fractures. SIGN Guideline n° 142 (maart 2015) via <http://sign.ac.uk/guidelines/fulltext/142>

NHG-Standaard Fractuurpreventie (Tweede herziening): Elders PJM, Dinant GJ, Van Geel T et al. *Huisarts Wet* 2012;55:452-8, via <https://www.nhg.org/standaarden/volledig/nhg-standaard-fractuurpreventie-tweede-herziening>

NICE technology appraisal guidance (TA204): denosumab for the prevention of osteoporotic fractures in postmenopausal women (oktober 2010), via <https://www.nice.org.uk/guidance/ta204>

Pharma Selecta 2016;32:3-8, via www.pharmaselecta.nl/site/index.php/2016-20/761-nr-1-geneesmiddelintrouduces-uit-2011-opnieuw-onder-de-loop-zonder-scrupules-de-stoffige-zolder-opgeruimd

Gupta A en March L. Treating osteoporosis. *Aust Prescr* 2016;39:40-6 (doi: [10.18773/austprescr.2016.028](https://doi.org/10.18773/austprescr.2016.028))

Vaccin tegen rabiës

Hoge Gezondheidsraad. Vaccinatie rabiës volwassenen (Advies 8818). Via www.health.belgium.be/nl/advies-8818-vaccinatie-rabies-volwassenen

Instituut voor Tropische Geneeskunde (ITG). Rabiës. Via www.itg.be/itg/Uploads/MedServ/nrabi.pdf Wetenschappelijk Instituut Volksgezondheid (WIV). Behandeling van humane rabiës. Via https://www.wiv-isp.be/odobz-domti/nl/index9787.html?page=behandeling_van_rabi%EBs_virus_blootstelling_bij_de_mens

Wetenschappelijk Instituut Volksgezondheid (WIV). Dossier: post expositie profylaxe tegen rabiës. Via <https://www.wiv-isp.be/odobz-domti/nl/uploads/File/PEP-Rabies%20201607.pdf>

Sublinguaal allergeenextract van 5 graspollen

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;175:1301-9 (doi: [10.1001/jamainternmed.2015.2840](https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2015.2840)).

La Revue Prescrire. Extrait allergénique de pollens: trop d'effets indésirables. *La Revue Prescrire* 2015; 378: 268

Slovick A, Durham SR. Grass pollen immunotherapy for treatment of allergic rhinitis. *BMJ* 2014;349:g6586 (doi: [10.1136/bmj.g6586](https://doi.org/10.1136/bmj.g6586))