

PRŮVODCE ALERGENOVOU IMUNOTERAPIÍ

ONDŘEJ RYBNÍČEK • ESTER SEBEROVÁ



Doporučení České společnosti alergologie a klinické imunologie ČLS JEP

2021

TIGIS
spol. s r.o.

PRŮVODCE ALERGENOVOU IMUNOTERAPIÍ

ONDŘEJ RYBNÍČEK

ESTER SEBEROVÁ

Doporučení České společnosti alergologie a klinické imunologie ČLS JEP

3. přepracované vydání

2021

Obsah

Slovo úvodem	3
Obecná část	5
Úvod do problematiky AIT	5
Mechanismy účinku AIT	6
Alergeny pro diagnostiku a AIT	9
Diagnostické metody pro správnou indikaci AIT	15
Indikace a kontraindikace AIT	17
Zásady správného provedení AIT	18
Hodnocení účinku AIT	24
Preventivní působení AIT	26
AIT u pacientů s polyvalentní alergií	29
Bezpečnost AIT, nežádoucí reakce	31
Doporučené terapeutické postupy při NR – SCIT	36
AIT – zvláštní situace	40
Ekonomický pohled na alergenovou imunoterapii	42
Speciální část	45
Respirační alergie	45
AIT u alergie na pyly – polinóza	45
AIT u pacientů s alergií na roztoče	51
AIT u osob s alergií na jed blanokřídlého hmyzu – venom immunotherapy (VIT).....	58
AIT u potravinové alergie	64
Závěr	68
Poděkování	71

Slovo úvodem

Vážení a milí přátelé, členové ČSAKI ČLS JEP,

jsem velmi rád, že se k vám dostává opět aktuální dokument týkající se alergické imunoterapie. Prvním takovým dokumentem byl „Průvodce“ vydaný v roce 2004 a jeho aktualizované vydání v roce 2009. Během uplynulých více než deseti let došlo v oblasti alergické imunoterapie k výraznému posunu, jak co se týče teoretických znalostí, tak i praktických aplikací. K vydání nové verze „Průvodce“ nazrál tedy nejvyšší čas.

Jedním z podnětů k novému vydání bylo i to, že Evropská akademie alergologie a klinické imunologie vypracovala během minulých let a v roce 2017 vydala svá „AIT Guidelines“, která velmi podrobně, pečlivě a exaktně probírají řadu různých aspektů AIT, nicméně jsou velmi obsáhlá, a pro běžnou klinickou potřebu proto ne úplně jednoduše použitelná. Věřím, že vám nyní předkládaný „Průvodce“ bude sloužit zejména pro praktickou potřebu velmi dobře. Jedná se o relativně stručný dokument, který byl vypracován a recenzován našimi předními alergology a který je zaměřen zejména na aspekty používání AIT v praxi.

Alergenová imunoterapie je jednou ze zcela základních léčebných metod v alergologii a je dobře, že její používání je v ČR rozšířeno více než v řadě jiných zemí v Evropě i ve světě. Věřím, že snad v ČR neexistuje alergologická praxe, kde by AIT používána nebyla. Na druhou stranu používání AIT zaznamenalo v minulých letech lehký propad, což bylo mimo jiné zapříčiněno i zúžením spektra alergenů, které jsou pro AIT k dispozici. Toto zúžení spektra dostupných alergenů je dáno zvyšujícími se regulačními nároky na výrobce těchto preparátů, s čímž jdou pochopitelně ruku v ruce i zvyšující se náklady. V rámci dohledné budoucnosti nám nezbude, než se s touto situací smířit a akceptovat ji jako daný fakt.

Tento posun situace neznamena pro nás ale jen negativum ohledně nedostupnosti některých alergenů pro AIT, ale i stále se zvyšující jistotu, že preparáty, které jsou na trhu k dispozici, jsou kvalitní a účinné, což je zajištěno právě tímto náročným regulačním procesem. Jednoznačně je dnes na všech úrovních deklarováno to, že v rámci alergických vakcín nelze předpokládat a zvažovat jakékoli skupinové vlastnosti a skupinové účinky. Pro každý alergen a pro každou jeho formu, tedy pro každý preparát samostatně, je potřeba prokazovat jeho bezpečnost a jeho jednotlivé účinky. Jen tak je zajištěno, že budeme své pacienty léčit opravdu účinnými a bezpečnými vakcínami.

Z hlediska čistě praktického máme dnes v ČR k dispozici vakcíny k léčbě alergií na základní inhalační alergeny jak ve formě sublingvální, tak ve formě subkutánní. Zásadní otázkou úspěšnosti této dlouhodobé léčby je compliance

pacienta, resp. adherence pacienta k této léčbě. Každý pacient je jiný a je dobře, že jeho priority a preference můžeme zohlednit i v otázce výběru formy AIT, kterou použijeme.

K léčbě alergie na hmyzí bodnutí jsou indikovány pouze vakcíny subkutánní a preparáty dostupné na našem trhu vynikají svou účinností a bezpečností. Máme tedy na všech alergologických pracovištích možnost léčit tímto způsobem každého pacienta, který je k této léčbě indikován. V rámci léčebných možností této potenciálně fatální alergie je to zcela optimální situace.

V oblasti potravinové alergie není alergenová imunoterapie zatím běžnou praxí, a to nejen v ČR, ale ani jinde ve světě. Není to ale nedosažitelný sen, je to už zcela reálná vize do budoucna. Na řadě zahraničních pracovišť se touto léčbou zabývají, probíhají klinické studie a jistě to bude zanedlouho alespoň pro některé potravinové alergeny realita i pro nás.

Nakonec mi dovoluňte citovat několik slov našeho váženého učitele profesora Špičáka:

„Vycházíme-li z toho, že alergie je systémové onemocnění s místními projevy, pak AIT je zatím jedinou cestou, jak do systému vstoupit. AIT je jedinou léčebnou metodou, která jde až na kořen rozvoje alergie, jak se pak promítá v jednotlivých klinických projevech. V souladu s původním pojetím von Pirqueta AIT léčí alergii a ne chorobu. Žádné z farmak ji dosud nemůže nahradit.“

Myslím, že tato slova více než jakákoli jiná přesně postihují význam AIT.

Děkuji autorům této publikace za výborně odvedenou práci a pevně věřím, že publikace bude k užítku nám všem!

Petr Panzner

ÚVOD DO PROBLEMATIKY AIT

Definice AIT, historie a současný stav

AIT (alergenová imunoterapie) je léčebný postup, při němž se **do organismu alergika v pravidelných časových intervalech vpravují definované dávky terapeutického alergenu**, na který je tento pacient přecitlivělý a který je v kauzálním vztahu s projevy jeho alergického onemocnění. **Cílem AIT je snížit reaktivitu organismu na tento konkrétní alergen.**

AIT není léčbou konkrétního alergického onemocnění, ale léčbou podstaty imunopatologického procesu, tedy alergie I. typu. Ke snížení až vymizení intenzity příznaků alergického onemocnění dochází v důsledku **rozvoje tolerance** kauzálního alergenu.

Terapeutický přínos AIT je individuální v závislosti na diagnóze a tíži onemocnění, době trvání nemoci, celkovém stavu pacienta, typu kauzálního alergenu, mono- nebo polyvalentnosti alergie a také na volbě terapeutického alergenu a kvalitě provedení léčebné kúry, která do značné míry závisí na dobré spolupráci (compliance) pacienta. **AIT je indikována individuálně a vždy je součástí komplexní protialergické léčby**, která zahrnuje vedle farmakoterapie také opatření směřující k omezení kontaktu s alergenem.

AIT je užívána už více než 100 let. Příznivé výsledky zpočátku čistě empirických postupů byly v průběhu doby postupně objasňovány spolu s rozvíjejícími se poznatky o mechanismech alergické reakce na jedné straně a detailnímu poznání struktury alergenů na straně druhé. V posledních několika desetiletích jsme svědky doslova renesance této relativně staré léčebné metody v řadě zemí celého světa.

AIT je v současné době běžně užívána v souladu se zásadami medicíny založené na důkazech (EBM – Evidence Based Medicine) při léčbě alergické rinokonjunktivitidy, průduškového astmatu alergického fenotypu a závažných celkových reakcí na jed blanokřídlého hmyzu. Intenzivně se zkoumají možnosti využití AIT v léčbě alergie na potraviny a desenzitizace pacientů s lékovou alergií.

V roce 2017 vydala **EAACI** (European Academy of Allergy and Clinical Immunology) rozsáhlou publikaci, která představuje **aktuální doporučení** k provádění alergenové imunoterapie^{1,2}. Doporučení se opírá o detailní analýzu všech do té doby publikovaných studií zabývajících se danou problematikou a o názory velké mezinárodní skupiny expertů.

Aktuální doporučení se v základu neliší od dosavadní praxe, obsahuje však některé pro praxi důležité novinky zavedené na základě poznatků z posledních let.

Následující přehled jen stručně upozorňuje na hlavní body, v nichž dochází ke změnám ve srovnání s posledním českým Průvodcem specifickou alergickou imunoterapií vydaném v r. 2009. Podrobnosti jsou detailně rozvedeny v příslušných kapitolách.

1. Indikace AIT nově zahrnuje i pacienty s **lehčí formou alergického onemocnění, kteří preferují léčebnou metodu ovlivňující podstatu onemocnění** a odmítají trvalou farmakoterapii.
2. Došlo k určitým **změnám v obecných kontraindikacích AIT** (týkají se zejména současně užívaných léků).
3. Při indikaci AIT se doporučuje **rozšíření vyšetřovacích metod o komponentovou (molekulární) diagnostiku**, která umožňuje odlišit klinicky irelevantní zkříženou reakci a může tak do určité míry predikovat efektivitu AIT.
4. Potvrzuje se **srovnatelný efekt SCIT** (subkutánní imunoterapie) a **SLIT** (sublingvální imunoterapie) a neustále se rozšiřují možnosti volby různých forem AIT, **zvětšuje se nabídka spektra tabletových alergenových extraktů**.
5. Tabletová forma **SLIT extraktem roztočů** byla od r. 2017 zahrnuta do stupňovité terapie astmatu **podle doporučení GINA** (Global Initiative for Asthma) a **rozšířily se indikace jejího podávání**.
6. Doporučuje se užívat pouze **standardizované alergeny s prokázanou účinností**, preferenčně s obsahem jednoho alergenu (nebo směsi vysoce homologních alergenů).
7. Indikace a vedení AIT zůstává exkluzivně v rukou alergologů, ale je doporučeno **zvýšené zapojení dalších zdravotnických pracovníků**, zejména lékařů 1. linie s cílem zvýšit podíl pacientů léčených AIT a zkrátit v indikovaných případech dobu od stanovení diagnózy k zahájení AIT.
8. Při **komunikaci s pacientem**, vyhodnocování symptomů onemocnění a efektu léčby se doporučuje **využít moderních mobilních technologií**.
9. Je kladen zvýšený **důraz na individualizaci léčby** zohledňující kromě nabídky standardizovaných alergenů i preference pacienta, zejména při výběru formy AIT.

LITERATURA

1. Muraro A, et al. Allergen Immunotherapy Guidelines Part 1: Systematic reviews, EAACI 2017 ISBN 978-3-9524815-0-9.
2. Allergen Immunotherapy Guidelines Part 2: Recommendations, EAACI 2017 ISBN 978-3-9524815-1-6.

MECHANISMY ÚČINKU AIT

Alergie je v současné době považována za **specifickou formu zánětlivé reakce na neškodný podnět**. Důsledná kontrola a odlišení neškodných

impulzů od potenciálně škodlivých je jednou z hlavních funkcí imunitního systému. Nadměrné stimulační signály, které mohou být spouštěny organismus neohrožujícími vlastními antigeny i běžnými antigeny z okolního prostředí, správně fungující imunitní systém potlačuje. Nerovnováha regulačních mechanismů imunitního systému může vést u geneticky predisponovaných osob k rozvoji autoimunitních nebo alergických onemocnění.

U alergika je základní příčinou vzniku potíží narušení schopnosti imunitního systému navodit specifickou toleranci alergenu.

K **alergické reakci I. typu podle Coombse a Gella** vede složitý řetězec dějů, na nichž se podílí celá řada buněk a jejich produktů. Důležitou úlohu hrají v počáteční fázi i **slizniční epitelální buňky**, které po kontaktu s malým množstvím alergenu během senzibilizace aktivují lokální **dendritické buňky**. Dendritické buňky vnímavých osob pod vlivem alergenu a za podpory cytokinů epitelálních buněk dozrávají do proalergického typu antigen prezentujících buněk. Jako takové pak současně s prezentací antigenu CD4+ naivním T lymfocytům podporují jejich transformaci na Th2 subpopulaci. Pokud se imunitní systém takto nesprávně nastaví – směrem k převaze Th2 lymfocytů – dochází ve fázi senzibilizace k diferenciaci a klonální expanzi alergen-specifických CD4+ Th2 lymfocytů. Ty produkují typické **proalergické cytokiny** (interleukiny IL-4, 5, 13), přičemž IL-4 je nezbytný ke stimulaci přesmyku B lymfocytů k tvorbě alergen-specifických protilátek izotypu IgE. **Jakmile dojde k navázání IgE protilátek k vysokoafinitnímu receptoru Fc-RI na povrchu mastocytů, je takový jedinec senzibilizován.** Při opakované expozici příslušnému alergenu přemostí antigen/alergen dvě molekuly alergen-specifických IgE protilátek navázaných na povrchu mastocytu. To vede k **degranulaci mastocytu s vyplavením a aktivací řady mediátorů**. Následující děje s atrakcí a aktivací buněk typických pro alergický zánět **vyústí v klinicky patrnou alergickou reakci.**

Pro zdravé reakce imunitního systému na antigeny jsou klíčovými buňkami periferní T lymfocyty se správně nastavenou tolerancí vůči neškodným podnětům. **Tolerance je charakterizována funkční inaktivací T lymfocytů při kontaktu s neškodným antigenem.** Kontakt s tolerovaným antigenem tak nevyvolá proliferativní buněčnou odpověď a nedochází ani k sekreci cytokinů. První teorie, která se pokusila objasnit příčiny vzniku alergie, byla založena na dichotomii Th1 a Th2 lymfocytů. Na tuto teorii později v 90. letech 20. století navázala **hygienická hypotéza**¹, která předpokládá, že v důsledku nedostatečné stimulace patogenními mikroorganismy a parazity v raném dětství může docházet k nesprávnému vývoji imunitního systému právě ve smyslu nedostatečného rozvoje žádoucí tolerance.

V současné době probíhá dlouhodobě výzkum několika podtypů T lymfocytů schopných potlačovat rozvoj imunitní reakce. Tyto buňky jsou souhrnně nazývány **regulační T lymfocyty (Treg)**. Zdá se, že právě tyto buňky hrají

v nastavení tolerance **zásadní roli**. Treg lymfocyty potlačují zánět v důsledku upregulace imunosuprimujících molekul a inhibice homingu buněk. Existuje komplexní systém regulačních T lymfocytů, který zahrnuje několik různých populací imunosupresivních buněk pracujících v úzké součinnosti².

Cílem úspěšné AIT je snížení až zamezení dysregulace imunitního systému přecitlivělého organismu na daný alergen a opětovné navození specifické tolerance vůči němu. Naše dosavadní znalosti o mechanismu AIT jsou zatím stále neúplné. Je zřejmé, že se jedná o velmi komplexní proces ovlivněný mnoha faktory (typem alergenu, cestou jeho podání, použitým adjuvans, dávkou a trváním AIT a v neposlední řadě i genetickou dispozicí pacienta, typem alergického onemocnění a interferencí s přirozenou expozicí alergenům).

Zdá se, že AIT podporuje vymizení prozánětlivých signálů také **ovlivněním maturace antigen-prezentujících dendritických buněk směrem k tolerogenní odpovědi**³. To vyvolá výrazné změny v subsetech alergen-specifických T buněk. Dochází k down-regulaci Th2 odpovědi a posunu směrem k Th1 profilu. Jsou podporovány alergen-specifické T buňky regulačního fenotypu, což je spojeno se zvýšením hladiny suprimujících cytokinů jako IL-10 a TGF- β (transforming growth factor beta). Tímto mechanismem hraje AIT významnou úlohu při změně izotypů protilátek. Řada studií prokazuje po počátečním zvýšení následný pokles alergen-specifických prozánětlivých IgE protilátek a zvýšení hladiny alergen-specifických protilátek IgG4. V souvislosti s alergickou reakcí jde o nezánětlivé nebo protektivní imunoglobuliny. IgG4 je protilátka secernovaná regulačními B buňkami (Breg). Předpokládá se, že může soutěžit jako blokuující protilátka s antigen-vázajícími IgE přítomnými na povrchu mastocytů a bazofilů, a tak snižovat aktivaci a degranulaci těchto buněk. AIT může právě podporou Treg a Breg lymfocytů potlačovat alergický zánět vyvolávaný mastocyty, bazofily a eosinofily. U pacientů léčených AIT se snižuje migrace těchto buněk do oblastí exponovaných alergenům i jejich schopnost uvolňovat mediátory zánětu, což snižuje zánětlivou odpověď tkání. Tím dochází ke klinicky patrnému zmírnění alergických potíží významné části léčených osob⁴.

Předpokládá se, že na odlišnou reaktivitu antigen-prezentujících buněk při aplikaci AIT (ve srovnání s přirozeným působením alergenu) **má vliv i cesta podání alergenu, dávka a dávkovací schéma. Langerhansovy buňky ve sliznici dutiny ústní jsou považovány za zásadní populaci antigen-prezentujících buněk, které určují reakci na alergen u SLIT.** Po lokální aktivaci tyto buňky migrují do regionálních lymfatických uzlin a startují regulační mechanismy.

Při výzkumu AIT se zkoumá také využití řady dosud používaných i zcela nově vyvíjených adjuvancií, která významně zesilují klinický efekt léčby. Zkoumají se rovněž možnosti kombinace AIT s jinými způsoby léčby, které by rovněž mohly potencovat efekt AIT (např. kombinace s omalizumabem).

V posledních letech se výrazně zvýšil podíl studií SLIT, převážná část údajů o mechanismech působení AIT ale stále vychází ze studií prováděných subkutánní formou. Heterogenita působení při použití různých typů a forem alergických vakcín a individuální odezva u jednotlivých pacientů je jedním z důvodů obtížného sjednocení při hodnocení jejich efektivity. Navíc dosud žádné změny měřitelných parametrů imunitní reakce nelze použít pro predikci úspěšnosti AIT. Proto také trvale **probíhá intenzivní výzkum ve smyslu hledání takových biomarkerů, které by predikci úspěšnosti umožnily**, ideálně už před zahájením vlastní AIT.

LITERATURA

1. Herten LC. The hygiene hypothesis in the development of atopy and asthma—still a matter of controversy? *QJM* 1998;91(11):767–771. doi:10.1093/qjmed/91.11.767
2. Zhao H, Liao X, Kang Y. Tregs: Where We Are and What Comes Next? *Front Immunol* 2017;8:1578. 2017 Nov 24. doi:10.3389/fimmu.2017.01578
3. Schülke S. Induction of Interleukin-10 Producing Dendritic Cells As a Tool to Suppress Allergen-Specific T Helper 2 Responses. *Front Immunol* 2018;9:455. 2018 Mar 19. doi:10.3389/fimmu.2018.00455
4. Calzada D, Baos S, Cremades-Jimeno L, Cárđaba B. Immunological Mechanisms in Allergic Diseases and Allergen Tolerance: The Role of Treg Cells. *J Immunol Res* 2018 Jun 14;2018:6012053. doi: 10.1155/2018/6012053

ALERGENY PRO DIAGNOSTIKU A AIT

Alergeny používané pro diagnostiku a léčbu alergických onemocnění I. typu jsou označovány jako **biologické medicínální produkty**. Platná EU direktiva 2001/83/EC definuje biologickou látku jako takovou, která vyráběna nebo extrahována z biologického zdroje a pro její charakterizaci a stanovení kvality je v rámci výroby a její kontroly nezbytná kombinace fyzikálně-chemického a biologického testování. Největším **problémem** v současné alergologické praxi je **nejednotnost výrobních i standardizačních postupů jednotlivých výrobců** alergenů, z nichž každý používá pro standardizaci své vlastní referenční vzorky (In-House Reference batches), navíc označené různými, mezi firmami vzájemně neporovnatelnými jednotkami. Míra proklamované „standardnosti“ je tak velmi odlišná podle použitých metod standardizace (viz dále). Renomovaní výrobci alergických vakcín v současnosti již ve většině svých produktů jsou schopni deklarovat obsah reprezentativních hlavních alergenů a tento údaj se stává významným kritériem při posuzování kvality výrobku.

Pro zajištění odpovídající kvality a její příslušné dokumentace byla v Evropě stanovena pro výrobce vakcín přesná pravidla, která jsou uvedena v Článku 8(3) v souladu s Dodatkem I výše uvedené direktivy EU^{1,2}. **Cílem je harmonizace výrobních postupů** nejen v Evropě (kde bylo do současnosti dosaženo již

významné míry harmonizace), ale ve spolupráci s FDA (U. S. Food and Drug Administration) a dalšími regulačními orgány výhledově také celosvětově.

Nomenklatura alergenů

Jednotlivé alergeny, u kterých byla stanovena částečná nebo úplná sekvence aminokyselin, jsou pojmenovány podle uznávaného taxonomického názvu jejich zdroje následovně: **první tři písmena daného rodu, mezebra, první písmeno druhu, mezebra, arabská číslice**. Toto číslo je přidělováno podle pořadí, ve kterém byly jednotlivé alergeny identifikovány. Stejně číslo se obvykle užívá při označení homologních alergenů příbuzných druhů. Příkladem může být alergen **Lol p 1**, který označuje první identifikovaný alergen trávy *Lolium perenne*, a **Phl p 1**, který označuje homologní pylový alergen trávy *Phleum pratense*. V některých případech je nezbytné přiřadit ještě další písmeno, které zabrání možným záměnám v případě názvů se shodnými počátečními písmeny (např. **Can d** pro alergeny psa domácího – *Canis domesticus* a **Cand a** pro alergeny plísňe *Candida albicans*).

Hlavní a vedlejší alergeny

Termíny hlavní a vedlejší alergeny obecně vyjadřují **klinický význam** určitého alergenu. Na základě testování pacientů přecitlivělých na daný alergen je za **hlavní alergen** považován ten, na který má **více než 50 % pacientů zjistitelný specifický IgE**. Přítomnost tohoto specifického IgE u méně než 50 % pacientů značí vedlejší alergen.

Homologní skupina alergenů zahrnuje ty alergeny, které a) pocházejí ze zdrojů se srovnatelnými chemickými, fyzikálními a biologickými vlastnostmi, b) vykazují vysoký stupeň strukturální homologie a zkříženou reaktivitu³. Vysoká homologie alergenů existuje především mezi jednotlivými rody a druhy trav, o něco nižší homologie je také mezi alergeny čeledi břízovitých (*Betulaceae*) a mezi alergeny roztočů z rodu *Dermatophagoides*. **Pro AIT přecitlivělosti na trávy a břízovité byla prokázána obdobná účinnost při použití směsi alergenů různých rodů i při použití alergenů vybraných individuálních rodů** (konkrétně jde o alergeny směsi pylu několika rodů trav na jedné straně a alergeny bojinku lučního (*Phleum pratense*) na straně druhé v případě travních alergenů a o alergeny směsi pylu několika rodů břízovitých nebo naopak jen alergeny břízy (*Betula verrucosa*)). **Různí producenti diagnostických a terapeutických alergenů volí v těchto případech různý přístup**.

Adjuvancia⁴⁻⁶

Adjuvancia jsou látky, které se při AIT aplikují společně s alergenovými extrakty a které mají schopnost modifikovat zpracování antigenů imunitním systémem. Adjuvancia mohou působit **imunostimulačně** (především zesílení procesu

zpracování antigenů vrozenou složkou imunitního systému – adjuvancia cílená na dendritické buňky). V důsledku adsorpce alergenů na adjuvans se může při SCIT **prodlužovat doba setrvání alergenů v místě aplikace**. Dochází tak k postupnému uvolňování alergenů po aplikaci (**depotní účinek** – adsorpční adjuvancia), což poskytuje vrozené složce imunitního systému více času k jejich zpracování. V klinické praxi umožňují depotní preparáty pohodlnější aplikační schéma prodloužením intervalu mezi jednotlivými injekcemi vakcíny. Někteří adjuvancia mají obě zmíněné charakteristiky, což se týká všech v současnosti používaných nosičů alergenů (viz tab. 1). Pro přípravu alergenových vakcín je velmi významný fakt, že různá adjuvancia mohou ve spojení se stejným antigenem indukovat rozdílnou odpověď vrozené i získané imunity. Vhodné **využití adjuvancií tak může mít zcela zásadní vliv na klinickou účinnost AIT**, což je také důvodem vysoce intenzivního výzkumu probíhajícího v současné době v této oblasti.

Alergoidy^{4,7}

Alergoidy jsou biologické medicínální produkty, kde byly **alergeny modifikovány** působením aldehydů (formaldehyd, glutaraldehyd) **s cílem snížit jejich alergenicitu při zachování imunogenicity**, a tak potenciálně zvýšit jejich bezpečnost. Výroba alergoidů patří v současnosti v Německu a Španělsku k nejrychleji se rozvíjejícím sektorům alergenové imunoterapie. Během přípravy alergoidů dochází k polymerizaci a vzniku vysokomolekulárních látek, které se chovají jinak než přírodní extrakt před polymerizací. V důsledku výše uvedených modifikací alergenů není u těchto přípravků možné aplikovat požadavky na standardizaci alergenů (viz dále) stejným způsobem jako u nemodifikovaných alergenů.

Pro standardizaci a kontrolu kvality zde není možné požadovat stanovení celkové alergenní aktivity, měření obsahu alergenu ve vakcíně ani SDS-PAGE vizualizaci (elektroforéza v polyakrylamidovém gelu v přítomnosti dodecylsírany sodného – biochemická metoda využívaná k separaci proteinů na základě jejich elektroforetické pohyblivosti)⁸.

Tab. 1: Adjuvancia u AIT (podle 6)

Nosiče alergenů	Imunomodulační látky	Adjuvancia ve fázi výzkumu/vývoje
Hydroxid hlinitý	Monofosforyl lipid	Imunostimulační sekvence
Kalcium fosfát	A (MPL) – agonista Toll	Nanočástice <ul style="list-style-type: none"> • Lipozomy • Virus-like částice • Imunostimulační komplexy • Biodegradabilní polymery
Mikrokryсталický tyrosin	-like receptorů	
		Fosfatidylserin

Proto Evropská léková agentura (EMA) i další regulační orgány mají v rámci registračního procesu pro kontrolu kvality alergoidových produktů některé specifické požadavky. Zachování imunogenicity bylo prokazováno in vivo na zvířecích modelech. Takto získané výsledky se ale vyznačovaly velkou heterogenitou, a navíc narážely na etické aspekty testování na zvířatech. **V Evropské unii v současnosti vyžaduje EMA pro registraci přípravku in vitro metody charakterizace alergoidů⁷.**

Výroba diagnostických a terapeutických alergenů^{2,9}

Rutinně používané diagnostické a terapeutické alergeny jsou připravovány jako **extrakt z přírodních alergenních zdrojů**. Takové extrakty obsahují velmi komplexní směsi alergenů v závislosti na zdroji alergenů. Protože se navíc využívají různé metody jejich zpracování, což ovlivňuje kvalitu výsledného produktu, je zajištění co nejvyšší kvality a homogenity výsledného produktu i jejich následné kontroly velmi obtížným úkolem. Pro tyto účely byly vyvinuty a různými regulačními úřady implementovány složité protokoly pro výrobu a kvalitativní kontrolu alergenových přípravků pro diagnostiku i AIT s cílem postupné harmonizace výrobních postupů.

Alergenové zdroje se dělí na zdroje pylu, plísni, hmyzu, roztočů a potravin.

Pyl

Sběr pylu může být prováděn vysáváním pylu z rostlin kvetoucích na plochách certifikovaných pro tento účel nebo získáváním pylu po usušení rostlin z těchto ploch sklizených.

Plísně

Primární inokulum by mělo pocházet z certifikovaných bank plísňových kultur. Vzhledem k obtížím s dlouhodobým udržením konstantního složení kultur plísni se doporučuje, aby extrakty byly získávány z několika nezávislých kultur stejného druhu plísně.

Hmyz

Optimální zdroj hmyzích alergenů je nutno zvolit na základě přirozené expoziční cesty (injekční expozice /bodnutí hmyzem/, inhalační expozice, kontaktní expozice, požití hmyzích alergenů). V podmínkách České republiky je v současnosti k dispozici AIT pouze pro injekční expozici alergenům. Pro vakcíny a diagnostické alergenové přípravky určené osobám s alergií na jed blanokřídleho hmyzu je zdrojem alergenů jed příslušného hmyzu.

Roztoči

Alergenové extrakty obsahují materiál z celých alergenových kultur roztočů (whole mite culture – WMC – materiál z živých i rozkládajících se těl, vajíček,

larev a výkalů roztočů) druhů *Dermatophagoides pteronyssinus* a *Dermatophagoides farinae*. Zajištění dlouhodobě úspěšného a kvalitního chovu roztočů i získávání alergenového extraktu je velmi náročné

Potraviny

Pro komerční přípravu alergenů se používají především potraviny bohaté na proteiny z čeledi bobovitých (luštinatých), jako jsou luštěniny a arašidy, či obiloviny. Pro řadu potravin (mléčné výrobky, vejce, různé druhy ovoce či zeleniny) je v diagnostice výhodnější použití čerstvých potravin s využitím testu nativní potravinou.

Příprava alergenů

Proces výroby alergenových přípravků je velmi detailně definován, aby byla zajištěna co nejvyšší homogenita finálních produktů. Zahrnuje rozdrcení zdrojového materiálu, odstranění tuku ze supernatantu, extrakci, purifikaci, dialýzu, sterilizaci, lyofilizaci a kontrolu sterility. Podrobnější informace přesahují rámec tohoto textu.

Standardizace alergenů^{7, 9-11}

Alergenové extrakty se historicky vyznačovaly velkými rozdíly ve složení a imunologických charakteristikách jednotlivých šarží, což znamenalo zvýšené riziko nežádoucích reakcí a nutnost úpravy dávek při přechodu na další balení (šarží) alergenové vakcíny. V současnosti je významnou součástí výroby alergenů standardizace, jejímž **cílem je zabezpečení definované kvality a účinnosti alergenů, udržení konzistence** mezi jednotlivými výrobními šaržemi a **stabilita** výsledného produktu. Podle platné legislativy EU nesmí být už do registračního procesu EMA zařazovány alergenové preparáty obsahující nestandardizované alergeny.

V ideálním případě je plně **standardizovaný alergenový extrakt definován známým složením** (tj. kvalitativním i kvantitativním zastoupením všech jednotlivých složek) a **biologickou účinností**. V praxi nelze ideálního stavu dosáhnout z mnoha příčin, z nichž k nejvýznamnějším patří různá kvalita zdrojového materiálu a skutečnost, že každý alergenový extrakt představuje velmi heterogenní směs antigenů s různou alergenní potencí. Významnou roli hraje rovněž variabilita v kožní reaktivitě testovaných dobrovolníků daná jejich genetickou dispozicí a limitace laboratorních testů, jimiž jsou alergeny charakterizovány. Jednotliví evropští výrobci používají vlastní standardní vzorky.

V současné době je pro výrobce doporučována **standardizace vakcín na celkovou alergenní potenci, tj. biologickou aktivitu, a standardizace vyjádřením množství hlavního alergenů (hlavních alergenů) ve hmotnostních jednotkách ($\mu\text{g/ml}$)**. Tato dvě hlediska nejsou totožná (alergenový

extrakt s nejvyšším obsahem hlavního alergenu nemusí mít u konkrétního pacienta nutně nejvyšší biologickou účinnost). Při výrobě kvalitního alergenu extraktu je proto důležité využívat, pokud možno, oba typy standardizace a volit přitom optimální kombinace co nejcitlivějších metod.

Stanovení potence alergenu vakcíny v biologických jednotkách se provádí **in vivo měřením kožní reakce** u skupiny lidských dobrovolníků vysoce reaktivních na daný alergen. Celková alergenní potence je rovněž definována **in vitro, a to schopností alergenu vakcíny inhibovat vazebnou kapacitu specifických IgE protilátek** (např. RAST inhibice). Složení alergenu vakcíny je navíc určováno a standardizováno pomocí dalších in vitro metod (izoelektrická fokusace, SDS-PAGE elektroforéza, IgE imunoblotting, CRIE – křížová radioimunoelktroréza). Přesnost a spolehlivost těchto metod obecně je závislá na charakteristice použitých sér alergických osob a na alergenu vakcíně použité výrobcem jako referenční standard.

Alergenový extrakt je vždy směsí různých komponent s různou mírou **alergenicity**. Může obsahovat jeden nebo více hlavních alergenů. Kvantifikace hmotného obsahu alergenů je zaměřena právě na množství hlavních alergenů, které jsou pro biologickou účinnost v diagnostice i terapii nejdůležitější.

Stanovení hmotnostního zastoupení hlavních alergenů není dosud pro všechny používané alergeny běžné, není však nereálným cílem. Už dnes je k dispozici řada **monoklonálních protilátek** zaměřených proti epitopům hlavních alergenů a tyto protilátky jsou použitelné v testech typu radioimunoeseje nebo enzymoimunoeseje.

Nové přístupy ke standardizaci alergenu vakcín

Perspektivní přístupy ke standardizaci alergenu vakcín nabízí analýza proteinů (sekvenování aminokyselin), analýza DNA a produkce rekombinantních alergenů. Předpokládá se, že tyto postupy budou soustředěny na klinicky významné hlavní alergeny – např. Bet v 1, Amb a 1, Lol p 1, Der p 1, Fel d 1 apod. a že budou použity při přípravě mezinárodně užívaných jednotných referenčních standardů.

LITERATURA

1. The European Parliament and Council. Directive 2001/83/EC. The Community Code Relating to medicinal products for human use, 2004: Official Journal of the European Union.
2. Bonertz A, Roberts G, Slater JE, et al. Allergen Manufacturing and quality aspects for allergen immunotherapy in Europe and the United States: Analysis From The EAACI AIT Guidelines Project. *Allergy* 2018;73:816–826.
3. Lorenz AR, Lüttkopf D, May S, Scheurer S, Vieths S. The principle of homologous groups in regulatory affairs of allergen products—a proposal. *Int Arch Allergy Immunol* 2009; 148(1):1–17. doi:10.1159/000151243
4. Olivier CE. The use of Allergoids and Adjuvants in Allergen Immunotherapy. *Arch Asthma Allergy Immunol* 2017;1:040–060. <https://doi.org/10.29328/journal.haard.1001006>

5. Leuthard LS, et al. Microcrystalline Tyrosine and Aluminum as Adjuvants in Allergen-Specific Immunotherapy Protect from IgE-Mediated Reactivity in Mouse Models and Act Independently of Inflammasome and TLR Signaling. *The Journal of Immunology* 2018; 200:3151–3159.
6. Zubeldia JM, Ferrer M, Dávila I, Justicia JL. Adjuvants in Allergen-Specific Immunotherapy: Modulating and Enhancing the Immune Response. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2019;29(2):103–111. doi:10.18176/jiaci.0349
7. Zakzuk J, et al., Allergen Standardization and Characterization. September 2009. <https://www.worldallergy.org/education-and-programs/education/allergic-disease-resource-center/professionals/allergen-standardization-and-characterization>
8. <https://cs.wikipedia.org/wiki/SDS-PAGE>
9. Singh AB. Allergen Preparation and Standardization: An Update. *Glob J Oto* 2018;17(4): 555968. DOI: 10.19080/GJO.2018.17.555968.
10. Allergen Immunotherapy Guidelines Part 2: Recommendations, EAACI 2017 ISBN 978-3-9524815-1-6.
11. Rybníček O, Seberova E. Průvodce specifickou alergickou imunoterapií. 2. aktualizované vydání. Tjgis, Praha 2009.

DIAGNOSTICKÉ METODY PRO SPRÁVNOU INDIKACI AIT

AIT indikuje lékař se specializací alergologie a klinická imunologie na základě podrobného alergologického vyšetření. **Cílem vyšetření je stanovení diagnózy a závažnosti alergického onemocnění a průkaz alergie I. typu^{1,2}.**

Podle typu onemocnění se na stanovení diagnózy mohou podílet i lékaři z dalších oborů, nejčastěji oftalmolog, otorinolaryngolog, dermatolog a pneumolog.

1. Základem alergologického vyšetření je pečlivá **anamnéza** s popisem charakteru a intenzity příznaků a jejich vazby na kontakt s alergeny. Při stanovení intenzity příznaků je doporučeno užívat jednoduché vizuální analogové škály (VAS), v poslední době narůstá i využití různých aplikací v mobilních telefonech.
2. **Fyzikální vyšetření** může být doplněno případně **dalším vyšetřením podle povahy onemocnění** (např. spirometrie, FENO – Fractional exhaled nitric oxide).
3. K průkazu přecitlivělosti na alergeny jsou užívány **kožní testy extraktem alergenů a/nebo laboratorní vyšetření** (viz dále). Ke kožnímu testování přecitlivělosti na aeroalergeny užíváme prick testy. V diagnostice alergie na jed blanokřídlého hmyzu by měly být **prick testy** optimálně doplněny i testy intradermálními, jejichž širšímu provádění bohužel brání obtížná dostupnost na našem trhu. Kožní testy provádíme pokud možno standardizovanými diagnostickými alergeny, jejichž nabídka se však v posledních letech výrazně omezuje. Naopak je více využíváno vyšetření laboratorní, které však nemusí přesně odrážet reaktivitu „*in vivo*“.
4. **Laboratorní alergologické vyšetření** obvykle zahrnuje parametry sloužící k hrubé orientaci, zda se skutečně u pacienta jedná o alergické problémy:

stanovení celkové hladiny IgE (imunoglobulin E) v séru, ECP (eozinofilní kationický protein), počet eozinofilních leukocytů, u pacientů s alergií na jed blanokřídlého hmyzu je doporučeno i vyšetření bazální hladiny tryptázy v séru.

5. V souvislosti s indikací alergenové imunoterapie může být zásadní **vyšetření specifických IgE protilátek** a velmi přínosné může být i **vyšetření molekulární (komponentovou) diagnostikou**, které umožňuje blíže specifikovat profil senzibilizace pacienta a odlišuje přecitlivělost na klinicky významné hlavní alergeny daného zdroje od zkřížené reakce na strukturálně podobné klinicky nevýznamné alergeny (podrobnosti viz ve speciální části u jednotlivých alergenů).
6. V některých případech (zejména u alergie na jed blanokřídlého hmyzu) může být laboratorní vyšetření specifických protilátek doplněno s výhodou i o **test aktivace bazofilů**.
7. **Provokační testy alergenem** (nazální nebo konjunktivální) jsou důležitým pomocníkem pro průkaz kauzálního vztahu mezi expozicí alergenu a rozvojem klinických příznaků. Exkluzivní význam mají při vyšetření pacientů s lokální alergickou rýmou, kdy se alergii nedaří prokázat kožními testy ani laboratorním vyšetřením séra. Jejich provedení není obtížné a pro pacienta nepředstavují velkou zátěž ani rizika, bohužel však jejich širšímu provádění brání zatím obtížná dostupnost těchto diagnostických alergenů na našem trhu.

AIT je v současné době indikována především v léčbě alergických respiračních chorob (alergické rinokonjunktivitidy a průduškového astmatu alergického fenotypu) a u závažných celkových projevů **alergie na jed blanokřídlého hmyzu** (VIT – venom immunotherapy). K provádění AIT v těchto indikacích jsou k dispozici standardizované terapeutické alergeny s prokázanou účinností a jsou doporučovány postupy odpovídající požadavkům EBM. Léčba respiračních alergií a VIT je plošně prováděna ve všech alergologických ordinacích, a právě jim se tato doporučení detailně věnují.

Jiná je situace AIT u potravinových alergií – její diagnostika, indikace a vedení patří pouze do rukou zkušených expertů, a je proto převážně soustředěna na pracovištích se speciálním zaměřením na potravinovou alergii. Blíže viz příslušnou kapitolu.

AIT v léčbě kopřivky, atopické dermatitidy a lékové alergie je předmětem výzkumu a není v tomto textu diskutována.

LITERATURA

1. Allergen Immunotherapy Guidelines Part 2: Recommendations. EAACI 2017 ISBN 978-3-9524815-1-6.
2. Rybníček O, Seberová E. Průvodce specifickou alergenovou imunoterapií. 2. aktualizované vydání. Tigis, Praha 2009.

INDIKACE A KONTRAINDIKACE AIT¹⁻³

A) Obecné indikace AIT

Pro indikaci AIT je nutné splnění těchto podmínek:

- a) **Přítomnost alergického onemocnění** ve stadiu bez komplikací a ireverzibilních změn.
- b) Na rozvoji klinických potíží se v rozhodující míře podílí **jeden nebo několik málo kauzálních alergenů**.
- c) Vyšetřením je prokázána **přecitlivělost 1. typu** na tento alergen/alergeny.
- e) **Alergen/alergeny není možno účinně eliminovat** z prostředí pacienta
- f) Příznaky onemocnění **nedostatečně reagují na běžnou farmakoterapii** nebo **pacient odmítá farmakoterapii** a **preferuje léčbu s potenciálem ovlivnit dlouhodobě průběh onemocnění**.
- g) Je k dispozici **standardizovaný terapeutický alergen s prokázanou účinností**.
- h) **Nejsou přítomny kontraindikace AIT** (viz dále).
- i) Pacient seznámen s podstatou léčby, jejím cílem, průběhem, riziky a náklady s ní spojenými a **lze předpokládat jeho adherenci k léčbě**.
- j) **Léčbu vede specialista (alergolog)**, v případě SCIT je podávána na pracovišti vybaveném ke zvládnání anafylaktické reakce.

B) Kontraindikace AIT

Absolutní kontraindikace AIT:

- a) Systémové autoimunitní onemocnění v aktivním stadiu;
- b) maligní neoplazie v aktivním stadiu;
- c) těžké nebo nekontrolované astma;
- d) těhotenství (AIT nezahajujeme, ale je možno pokračovat v léčbě udržovací dávkou při dobré toleranci léčby).

Relativní kontraindikace AIT:

- a) Závažná onemocnění v klidovém stadiu, u nichž by AIT mohla představovat neadekvátní zátěž (systémová a orgánová autoimunitní onemocnění v remisi, malignity v remisi, chronické infekce, HIV, primární a sekundární imunodefekty, psychické poruchy, závažná kardiovaskulární renální a hepatální onemocnění);
- b) astma pod částečnou kontrolou;
- c) léčba beta-blokátory (včetně topické formy);
- d) nedostatečná spolupráce pacienta;
- e) závažná systémová reakce na AIT v anamnéze;
- f) AIT obvykle zahajujeme u pacientů ve věku od 5 do 65 let. Léčbu je však možno individuálně podávat i dobře spolupracujícím dětem nižšího věku

a seniorům starším 65 let. U VIT (venom immunotherapy) je horní věkový limit překračován velmi často vzhledem k častému výskytu alergie na jed blanokřídlých a s ním spojená rizika právě u seniorů.

Při indikaci AIT je vždy **nezbytné individuálně zvážit možný přínos a rizika léčby**. Vždy je také nutné **postupovat podle doporučení výrobce** podle SPC (souhrn údajů o léčivém přípravku) léku.

Podrobnosti a odlišnosti od těchto obecných doporučení jsou uvedeny u jednotlivých alergenů (extrakty pylů, roztočů a hmyzího jedu).

LITERATURA:

1. Allergen Immunotherapy Guidelines Part 2: Recommendations. EAACI 2017 ISBN 978-3-9524815-1-6.
2. Rybníček O, Seberová E. Průvodce specifickou alergenovou imunoterapií. 2. aktualizované vydání. Tigis, Praha 2009.
3. Pitsios C, Demoly P, et al. Clinical contraindications to allergen immunotherapy: in EAACI position paper. *Allergy* 2015;70:897–909.

ZÁSADY SPRÁVNÉHO PROVEDENÍ AIT

Praktické provádění AIT

Léčbu indikuje, provádí a zodpovídá za ni lékař se specializací **alergologie a klinická imunologie na pracovišti, které je přístrojově vybavené a jehož personál je vyškolen pro zvládnutí případné anafylaktické reakce** (podrobně viz kapitola o nežádoucích reakcích).

Před zahájením AIT je třeba **zvážit indikace a kontraindikace a individuální přínos a rizika pro každého pacienta**. Obecně je AIT indikována, pokud pacient trpí alergickým onemocněním (AR (alergická rýma), AB (asthma bronchiale), alergií na jed blanokřídlého hmyzu, omezeně i potravinovou alergií), jehož **příznaky jsou v kauzální souvislosti s alergenem**, vyšetřením je **prokázána přecitlivělost na tento alergen a je k dispozici standardizovaný terapeutický alergen s prokázanou účinností**.

Hlavní kontraindikace jsou těžké a nekontrolované astma, aktivní systémové autoimunitní onemocnění a aktivní maligní neoplazie (relativní kontraindikace a další podrobnosti jsou uvedeny ve speciální části u jednotlivých alergenů).

Před zahájením léčby musí být **pacient podrobně informován** o plánovaném postupu, přínosu a rizicích terapie a o nutnosti dlouhodobé spolupráce. Užíváme zásadně standardizované terapeutické alergeny s prokázanou účinností. Pokud jsou k dispozici různé formy AIT, **měla by zvolená forma být výsledkem dohody mezi doporučením lékaře a preferencemi pacienta**. (Pozn.: Ačkoli některé systematické přehledy v minulosti svědčily pro lepší efekt

SCIT vs. placebo ve srovnání se SLIT vs. placebo v léčbě respiračních projevů alergie, výsledky rozsáhlých kvalitních studií z poslední doby potvrzují, že obě formy jsou účinné v léčbě dospělých i dětí se sezonní i celoroční alergickou rýmou.)

Podpisem **informovaného souhlasu** pacient potvrzuje, že byl seznámen s pravidly, která je nutno během AIT dodržovat, a že je akceptuje. Podepsaný informovaný souhlas je založen ve zdravotní dokumentaci a kopii obdrží pacient v souladu s GCP (Good Clinical Practice).

Pro většinu alergenů (s výjimkou VIT, kde je k dispozici pouze injekční forma) se rozhodujeme mezi podáváním subkutánním (SCIT) a sublingválním (SLIT).

SCIT

K léčbě se většinou používají depotní extrakty alergenů (v některých zemích jsou k dispozici rovněž vodné roztoky k subkutánní aplikaci, zvláště pro VIT). **Postupujeme podle schématu navrhovaného výrobcem (viz SPC), které může být lékařem individuálně upraveno.** Důvodem změny postupu může být silná přecitlivělost pacienta se špatnou tolerancí obvyklé dávky, ale i změna klinického stavu nemocného, změna obvyklého intervalu od předchozí dávky a reakce po předchozí dávce AIT.

Zahájení léčby

SCIT celoročně se vyskytujícím alergenem zahajujeme kdykoli během roku. U sezonní alergie je vhodné zahájit léčbu s dostatečným odstupem před počátkem sezony, aby bylo možno dosáhnout udržovací dávky před nástupem alergických obtíží. V průběhu pylové sezony se zahájení AIT nedoporučuje. SCIT je podávána **kontinuálně celoročně** minimálně po dobu **3 až 5 let**. U sezonní alergie je možno využít i zkráceného **předsezonního schématu podávání** při němž celou léčbu podáváme mimo pylovou sezonu a ukončujeme před zahájením pylové sezony. I zde je doporučeno léčbu opakovat 3 až 5 let po sobě.

Dvě fáze SCIT

1. Fáze vzestupná, kdy v **klasickém schématu** postupujeme v krátkých časových intervalech od malé dávky silně ředěného extraktu alergenu do dávky udržovací. Alergen aplikujeme většinou 1–2× týdně, odstup od předchozí injekce je minimálně 2 dny po aplikaci předchozí dávky (vždy až po úplném vymizení lokální reakce), obvyklá délka vzestupné fáze je 2–4 měsíce.

Kromě postupu klasického lze užít ve vzestupné fázi i zrychleného postupu. Při **clusterové metodě** (cluster = shluk) dosahujeme udržovací dávky dříve tím, že aplikujeme během jedné návštěvy lékaře více dávek střídavě do obou paží. Injekce jsou aplikovány s odstupem alespoň 30 minut a pauza mezi návštěvami je několik dní. Při ještě rychlejší **rush metodě** je udržovací dávky dosaženo

během 1–3 po sobě následujících dnů. Rush schéma je spojeno s větším rizikem závažných celkových reakcí, proto se užívá jen výjimečně, často za hospitalizace. Bývá někdy užíváno při podávání VIT pacientům s velkým rizikem anafylaktické reakce po bodnutí hmyzem.

2. Fáze udržovací – pokračujeme aplikací nejvyšší dosažené dávky v intervalech podle doporučení výrobce, většinou 4–6–(8) týdnů.

V předsezónním schématu je počet aplikovaných dávek ve vzestupné i udržovací fázi výrazně snížen. U nás je takto podáván pouze modifikovaný alergen pylů travin nebo stromů, který aplikujeme v 6 injekcích obvykle v průběhu 3–4 měsíců v intervalech doporučených výrobcem.

Praktické postupy vedení SCIT

1. Před každou s.c. aplikací alergenu musí být pacient v klidu (pozor na rychlý příchod do ordinace hned z ulice!).
2. Před aplikací musí být pacient vyšetřen lékařem. Pokud vstupní vyšetření prokáže přítomnost akutního infekčního onemocnění (horečka, variabilní prodromální symptomy), akutní zhoršení jakýchkoli alergických projevů nebo jiné oslabení celkového stavu pacienta bezprostředně předcházející plánovanému termínu aplikace, je aplikace dávky AIT odložena až na období po uzdravení. Důvodem k odložení je i jednorázová přirozená expozice jedu blanokřídlého hmyzu (bodnutí blanokřídlým hmyzem).
3. U astmatiků je vhodné zvážení kontroly plicních funkcí.
4. Po každé s.c. aplikaci alergenové vakcíny je nutné pacienta minimálně 30 minut sledovat.
5. V případě rozvoje nežádoucí reakce postupujeme podle typu a tíže reakce podle doporučení v kapitole NÚ AIT.
6. V den aplikace alergenu by se měl pacient vyvarovat nadměrné fyzické zátěži, požití alkoholu a masivnějšího kontaktu s příslušným alergenem.
7. Konkrétní projevy alergického onemocnění v průběhu AIT tlumíme současně podávanou antialergickou farmakoterapií.
8. Před odchodem ze zdravotnického zařízení pacienta zkontrolujeme a poučíme o léčbě možných pozdních NÚ imunoterapie a nutnosti jejich nahlášení lékaři nejpozději před aplikací další dávky AIT.
9. Provedeme záznam do dokumentace.
10. U pacientů s opakovaným výskytem obtěžujících lokálních reakcí je možná premedikace antihistaminikem, kterou však nelze považovat za prevenci rozvoje případné systémové reakce.

Technika s.c. aplikace alergenové vakcíny¹

- Při skladování vakcíny je nutné dodržovat pokyny podle SPC jednotlivých výrobců. Vakcínu uchováváme v lednici při teplotě 4–8 °C, je nutné

- sledovat expirační dobu, po expiraci nelze vakcínu použít. Pokud vakcína zmrzne, je znehodnocena (někteří výrobci vybavují vakcíny indikátorem).
- Vždy pečlivě zkontrolujeme jméno pacienta na lahvičce s vakcínou a koncentraci v příslušné lahvičce (jednotný systém značení).
 - Vakcínu aplikujeme inzulinovou stříkačkou (nebo její obdobou) s odpovídající jehlou (26 nebo 27 G), která umožní přesné odměření potřebné dávky vakcíny.
 - Vakcína se většinou podává do střední třetiny dorzální strany paže v oblasti junkce m. deltoideus a triceps. Tato oblast má větší množství podkožní tkáně než okolí.
 - Před aplikací oťřeme okolí vpichu alkoholovým tamponem (nedezinfikuje, ale odstraní hrubší kontaminaci z povrchu kůže). Užití dezinfekčních roztoků není pro alergické pacienty příliš vhodné.
 - Injekci aplikujeme pomalu, hluboko subkutánně. Před vpichem je vhodné kůži nadzvednout a vytvořit kožní val, který zajistí aplikaci mimo sval nebo cévu a současně zlepší přístup do subkutánní tkáně. Tím se vytvoří rezervoár vakcíny, která se pomalu vstřebává. Rychlé vstřebávání, ke kterému dochází po *i. m.* aplikaci, hrozí rozvojem systémové reakce.
 - Ihned po zavedení jehly do podkoží aspirujeme, abychom vyloučili *i. v.* aplikaci a aspiraci opakujeme několikrát v průběhu aplikace. Pokud se ve stříkačce objeví krev, aplikaci ihned ukončíme a pokračujeme novou dávkou vakcíny v čisté stříkačce do jiného místa.

SLIT

SLIT je užívána od r. 1986 jako bezpečnější a pro pacienty snáze realizovatelná forma AIT než SCIT. Terapeutický extrakt alergenu je podáván ve formě **roztoku** nebo **rychle rozpustných tablet**. Mechanismus účinku SLIT je zřejmě obdobný jako u SCIT, ale kumulativní dávka alergenu během jednoho roku léčby musí být 20–200× vyšší než při SCIT².

Alergen se aplikuje pod jazyk a je vstřebáván sliznicí ústní dutiny. Způsob aplikace a doporučená doba, po níž je nutno alergen bez polknutí podržet v ústech (obvykle 1–2 minuty), se liší podle finálního zpracování alergenu (roztoky, komprimované tablety, rychle rozpustné tablety ZYDIS)³. Vždy je nutno postupovat podle doporučení jednotlivých výrobců. Po aplikaci SLIT je vhodné nevyplachovat ústa a několik minut nejíst a nepít. První dávka alergenu je podávána vždy pod dozorem lékaře ve zdravotnickém zařízení. Pacienta sledujeme minimálně po dobu 30 minut a zaznamenáme případné nežádoucí účinky terapie. Dále pacient pokračuje v léčbě doma podle dohodnutého schématu. **Vždy se řídíme doporučením výrobce.** U SLIT ve formě roztoků je výhodou, že dávku můžeme individuálně upravit při snížené toleranci léčby. SLIT se obvykle podává 1 × denně ráno (případně večer) do čistých úst bez zbytků jídla.

Úvodní **vzestupná fáze je u SLIT zkrácena** (udržovací dávky u roztoků je obvykle dosaženo během několika dnů – podle instrukcí v SPC), v tabletové formě u některých výrobců vzestupná fáze **chybí** a léčba je zahajována hned plnou dávkou alergenu.

V léčbě celoroční alergie můžeme zahájit podávání SLIT kdykoli během roku a je doporučeno kontinuální celoroční podávání po dobu 3 let. V léčbě sezonní alergie můžeme postupovat podle **zkráceného schématu pre- a ko-sezonní aplikace**, kdy zahájíme obvykle 4 měsíce před začátkem pylové sezony, aby bylo dosaženo dostatečného účinku již v prvním roce léčby^{4,5}. Další možnosti je i zde léčba **kontinuální celoroční**.

SLIT je obecně považována za **velmi bezpečnou** léčbu, je však třeba si uvědomit, že veškerá odpovědnost za její správné provedení spočívá na pacientovi. Je proto nutné jej před zahájením seznámit se správným postupem při aplikaci, vysvětlit mu možná rizika a vybavit jej písemným návodem, jak postupovat v případě nežádoucích reakcí. Důležité je rovněž upozornit na rizikové situace, které mohou vést k rozvoji reakce na jinak dobře tolerovanou léčbu, při nichž by měl léčbu přerušit a konzultovat s lékařem (plánovaný lékařský zákrok, stomatologické ošetření, zahájení nové paralelní terapie apod). Podrobný návod je vždy uveden v příbalovém letáku alergenu. Je vhodné i v tomto případě edukaci pacienta potvrdit **podpisem informovaného souhlasu**.

Důvodem k **přerušení léčby** jsou stejně jako u SCIT akutní horečnatá onemocnění, masivní expozice alergenu a jakékoli závažné oslabení organismu. Navíc je nutné léčbu přerušit **při jakémkoli narušení celistvosti ústní sliznice** (poranění, aftózní stomatitida a jiné ulcerace na ústní sliznici, stomatologický zákrok, provádění dentální hygieny s následným krvácením dásní apod.). V léčbě pokračujeme po úplném zhojení sliznice. U roztoků je možno při delším přerušení redukovat a postupně zvyšovat dávku jako při zahájení léčby.

Hlavní kontraindikace SLIT jsou

- Těžké nedostatečně kontrolované astma;
- těžká systémová alergická reakce po SLIT v anamnéze;
- závažná lokální reakce po SLIT v anamnéze;
- přecitlivělost na inaktivní ingredience v terapeutickém alergenu;
- eozinofilní ezofagitida.

Nežádoucí účinky SLIT⁶

Pacienta je dále třeba upozornit na to, že **zahájení SLIT je často provázeno lokální reakcí na podaný alergen na sliznici ústní dutiny**. Nejčastěji je udáváno svědění nebo parestezie pod jazykem nebo na patře a jazyku, někdy s otokem a propagací do uší nebo krku. Tato reakce se objevuje za několik minut po aplikaci alergenu, do 1 hodiny obvykle zcela vymizí a během několika

dnů (případně několika málo týdnů) od zahájení léčby spontánně ustupuje. Výraznější nebo déle trvající reakce mohou být důvodem k ukončení léčby (u roztoků ke snížení dávky na tolerované množství).

V průběhu terapie má být pacient kontrolován a aktivně dotazován na compliance a vedlejší účinky léčby. Compliance je možno zvýšit užitím různých připomínek (SMS, aplikace v telefonu apod.) Kontroly jsou obvykle spojeny s preskripcí pokračovací terapie (nejméně 1 × za 3 měsíce).

Doba léčby

Celková délka trvání SLIT je obdobně jako u SCIT doporučována minimálně 3 roky.

Výhody SLIT ve srovnání se SCIT

- Bezpečnost;
- absence injekcí;
- aplikace doma bez nutnosti častých návštěv ve zdravotnickém zařízení.

Nevýhody SLIT ve srovnání se SCIT

- Zvýšená zodpovědnost pacienta za správné provádění léčby bez dozoru lékaře;
- špatná compliance (zejména při celoročním užívání) a z ní vyplývající výsledná nedostatečná účinnost;
- riziko rozvoje vedlejších reakcí při zanedbání prevence jejich vzniku.

Vyhodnocení klinického efektu AIT a srovnání se stavem před zahájením SIT je doporučováno **provádět v intervalech 6–12 měsíců**. Klinické zlepšení, doprovázené imunitními změnami je obvykle pozorováno už během prvního roku léčby⁷, u sezonních alergických projevů během první pylové sezony po zahájení AIT, u VIT nastupuje účinek obvykle už po dosažení udržovací dávky.

Ukončení léčby je nutno posoudit individuálně na základě jejího účinku a po dohodě s pacientem, obvykle za 3–5 let. V léčbě je však možno pokračovat i po této době.

Předčasné ukončení je indikováno v případě výskytu závažných nežádoucích reakcí nebo jiných zdravotních komplikací v průběhu léčby, které není možné vyřešit úpravou dávky. Léčbu rovněž ukončujeme, pokud po jednom roce správně prováděné alergenové vakcinace není patrný odpovídající klinický efekt (hodnocení podle skóre alergických symptomů a spotřeby antialergických léků).

Postup pro provádění AIT viz obr. 1. Včasné zahájení léčby do značné míry záleží na spolupráci alergologa s dalšími lékaři, zejména lékaři první linie, kteří by měli být o možnostech AIT informováni, přestože u nás sami léčbu nepodávají.

LITERATURA

1. Cox L, Nelson H, Lockey R, et al. Allergen immunotherapy: A practice parameter third update, *J Allergy Clin Immunol* 2011. vol 127, No1.
2. Frew AJ. How does sublingual immunotherapy work? *J Allergy Clin Immunol* 2007; 120:533.
3. Lund K, Kito H, Skydtsgaard MB, et al. The Importance of Tablet Formulation on Allergen Release Kinetics and Efficiency: Comparison of Freeze-dried and Compressed Grass Pollen Sublingual Allergy Immunotherapy Tablet Formulations. *Clinical therapeutics*, 41(4), 742–753. <https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2019.02.008>
4. Pajno GB, Caminiti L, Crisafulli G, et al. Direct comparison between continuous and coseasonal regimen for sublingual immunotherapy in children with grass allergy: a randomized controlled study. *Pediatr Allergy Immunol* 2011;22:803
5. Nakonechna A, Hills J, Moor J, et al. Grazax sublingual immunotherapy in pre-co-seasonal and continuous treatment regimens: is there a difference in clinical efficacy? *Ann Allergy Asthma Immunol* 2015; 114:73.
6. Bernstein DI, Bardelas JA Jr, Svanholm Fogh B, Kaur A, Li Z, Nolte H. A practical guide to the sublingual immunotherapy tablet adverse event profile: implications for clinical practice. *Postgrad Med* 2017; 129(6):590–597. doi:10.1080/00325481.2017.1302306
7. Aasbjerg K, Backer V, Lund G, et al. Immunological comparison of allergen immunotherapy tablet treatment and subcutaneous immunotherapy against grass allergy. *Clin Exp Allergy* 2014;44(3):417–428. doi:10.1111/cea.12241

HODNOCENÍ ÚČINKU AIT

Léčebný účinek AIT s bezprostředním potlačením symptomů onemocnění a spotřeby úlevové medikace byl prokázán v četných studiích. Tento efekt je pozorován obvykle po 2–4 měsících od zahájení léčby extraktem inhalačního alergenu, u pacientů léčených pylovými extrakty v první pylové sezoně následující po zahájení terapie. U pacientů léčených VIT je ochranný efekt pozorován vzápětí po dosažení udržovací dávky alergenu (podrobnosti viz kapitulu o VIT).

Efekt AIT přetrvává v důsledku hlubšího ovlivnění imunitních pochodů v organismu i **několik let po jejím ukončení. K dosažení dlouhodobého efektu** je doporučeno podávat AIT **po dobu minimálně 3 let** kontinuálně, nebo (v případě pre- a ko-sezonního podávání) léčbu opakovat.

Ačkoliv byla popsána celá řada laboratorně stanovitelných imunitních změn, k nimž dochází v průběhu AIT a po jejím ukončení, **není dosud k dispozici žádný objektivně měřitelný laboratorní ukazatel**, kterým by bylo možno **klinický efekt léčby spolehlivě hodnotit**. K měření účinku **nejsou v praxi užívány ani kožní nebo provokační testy alergenem**, ačkoli výsledky některých klinických studií dokládají, že AIT vede k jejich změnám.

Efekt léčby je tedy možno hodnotit pouze klinicky sledováním symptomů a spotřeby úlevové medikace. Kombinované skóre symptomů a spotřeby úlevové medikace bylo vyhodnoceno jako dominantní kritérium hodnocení efektu AIT¹. Ke sledování účinnosti AIT lze využít jednoduché **vizuální analogové skóre (VAS)** hodnotící intenzitu příznaků od 0 do 10 (u alergické

rýmy). Vhodné jsou i různé pomůcky charakteru diářů určených k zaznamenávání symptomů a jejich léčby v klasické nebo elektronické formě. (např. v systému AllergyMonitor, pacient zaznamenává údaje formou aplikace v mobilním telefonu a lékař je může analyzovat pomocí webové služby na svém počítači²).

Lékař provádějící AIT musí **vyhodnocovat** účinnost (spolu s tolerancí) léčby minimálně **1 × za rok**. V případě nedostatečného klinického efektu po roce AIT se doporučuje léčbu ukončit. Předtím je vhodné pátrat po příčině, která může účinnost AIT ovlivnit a pokud to lze, odstranit ji (nedodržování doporučeného léčebného schématu, vyloučit novou klinicky významnou senzibilizaci, zkontrolovat expozici novým alergenům a vyloučit komorbidity, případně nově užívané léky s potenciálem zhoršit alergické příznaky).

V současné době je vzhledem k dlouhodobějšímu užívání SCIT k dispozici větší množství studií dokládajících dlouhodobý efekt kontinuální SCIT³⁻⁵, ale každým rokem přibývají kvalitní studie prokazující srovnatelné působení také u SLIT⁶.

Vliv AIT na kvalitu života pacienta

Úroveň kvality života pacientů alergických na inhalační alergeny silně kolísá v závislosti na expozici alergenu a přítomnosti symptomů alergického onemocnění. K vyhodnocení kvality života pacientů s alergickou rýmou je užíván **standardizovaný dotazník kvality života** (RQLQ – Rhinoconjunctivitis Quality of Life Questionnaire) sledující 7 parametrů během expozice alergenu ve srovnání s asymptomatickým obdobím (např. v pylové sezóně a mimo ni), případně srovnávající bazální hodnoty ukazatelů kvality života před léčbou a po ní (u celoročně působících alergenů)⁷. Obdobně standardizované dotazníky byly vypracovány i pro jiná onemocnění.

Ačkoli je vyhodnocení obtížné vzhledem k mnoha faktorům ovlivňujícím stav pacienta, bylo prokázáno, že **AIT statisticky významně zvyšuje kvalitu života pacientů ve všech sledovaných parametrech**.

LITERATURA

1. Pfaar O, Demoly P, Gerth van Wijk R, Bonini S, Bousquet J, Canonica GW, et al. Recommendations for the standardization of clinical outcomes in allergen immunotherapy trials for allergic rhinoconjunctivitis: an EAACI Position Paper. *Allergy* 2014;69(7):854–67.
2. Galanská R. Sledování alergií pomocí mobilní aplikace AllergyMonitor. *Alergie* 2016;18 (Suppl. 1): 95.
3. Durham SR, Walker SM, Varga EM, Jacobson MR, O'Brien F, Noble W, et al. Longterm clinical efficacy of grass-pollen immunotherapy. *N Engl J Med* 1999;12:341.
4. Jacobsen L, Niggemann B, Dreborg S, Ferdousi HA, Halken S, Host A, et al. Specific immunotherapy has long-term preventive effect of seasonal and perennial asthma: 10-year follow-up on the PATstudy. *Allergy* 2007;62:943–948.
5. Cools M, Van Bever HP, Weyler JJ, Stevens WJ. Long-term effects of specific immunotherapy administered during childhood, in asthmatic patients allergic to either house dust mite or to both house-dust mite and grass pollen. *Allergy* 2000;55:69–73.

6. Durham SR, Emminger W, Kapp A, Colombo G, de Monchy JG, Rak S, et al. Long-term clinical efficacy in grass pollen induced rhinoconjunctivitis after treatment with SQ-standardized grass allergy immunotherapy tablet. *J Allergy Clin Immunol* 2010;125:131–138.
7. Juniper EF, Guyatt GH. Development and testing of a new measure of health status for clinical trials in rhinoconjunctivitis. *Clin Exp Allergy* 21 (1991), pp. 77–83.

PREVENTIVNÍ PŮSOBENÍ AIT

U pacientů s alergickými projevy je z dlouhodobého hlediska pozorována tendence k progresi onemocnění, která se může projevit různými způsoby. Častá je komplikace jednoho alergického onemocnění dalším [např. rozvoj astmatu u pacientů s AR, rozvoj OAS (orální alergický syndrom) u pacientů se SAR (sezónní alergická rýma)]. Pro dětský věk je typický atopický pochod s postupným přechodem alergických projevů z jednoho orgánu na další (gastrointestinální trakt/kůže – dolní cesty dýchací – horní cesty dýchací). Přitom často dochází k rozšíření senzibilizace na další alergeny u pacientů s původně mono/oligo senzibilizací. **AIT je jedinou léčebnou metodou, která je schopna modifikovat odpověď na konkrétní alergen¹ a tím dlouhodobě ovlivnit průběh alergického onemocnění.** Vedle efektu na příznaky alergického onemocnění, snížení potřeby farmakoterapie a zvýšení kvality života, který přetrvává i po ukončení AIT, byl opakovaně pozorován i preventivní efekt. U pacientů s respirační alergií bylo prokázáno snížení rizika rozvoje astmatu u pacientů s alergickou rýmou léčených AIT ve srovnání s pacienty léčenými pouze farmakoterapií. V některých studiích, zejména u dětí, se uvádí i omezení rozšíření alergie na další alergeny.

K získání relevantních informací byla provedena rozsáhlá revize publikovaných studií, které se zabývaly touto problematikou. Do metaanalýzy mohlo být z celkového počtu 10 704 zařazeno pouze 32 studií splňujících kvalitu požadovanou k vytvoření EBM doporučení.²

Preventivní efekt AIT byl hodnocen z různých hledisek

1. Prevence vzniku alergického onemocnění u jedinců bez klinických projevů alergie, u nichž byla/nebyla prokázána senzibilizace.
2. Prevence vzniku dalšího alergického onemocnění u jedinců s alergickými projevy.
3. Prevence rozvoje nové senzibilizace: rozšíření senzibilizace na další ne-příbuzné alergeny, případně rozšíření senzibilizace na molekulární úrovni.

Jako krátkodobý je označován preventivní efekt přetrvávající do 2 let po ukončení AIT, dlouhodobý efekt přetrvává déle než 2 roky po ukončení AIT.

Výsledky metaanalýz

1. Preventivní efekt AIT na rozvoj alergického onemocnění u zdravých rizikových jedinců ani na rozvoj alergického onemocnění u dětí rodičů léčených AIT nebyl doložen.
2. Byl **prokázán signifikantní krátkodobý preventivní efekt SLIT i SCIT na rozvoj astmatu u pacientů s AR, zejména při užití pylových alergenů a u pacientů ve věku nižším než 18 let.**³⁻⁷
3. Nebyl signifikantně prokázán dlouhodobý preventivní efekt AIT na rozvoj astmatu, ačkoli **některé studie dokumentovaly nižší riziko rozvoje astmatu až 7 let po ukončení SCIT**^{8,9}. Velmi perspektivní jsou rovněž výsledky studie GAP¹⁰, kde byl rovněž prokázán snížený výskyt symptomů astmatu i spotřeba antiastmatických léků přetrvávající 2 roky po ukončení SLIT extraktem pylu travin v tabletové formě.
4. Prevence rozvoje nové senzibilizace: Metaanalýza studií zaměřených na průkazy preventivního účinku na rozšíření senzibilizace nepodává přesvědčivý důkaz o tomto efektu, ačkoli některé studie vyznívají silně ve prospěch AIT¹¹⁻¹⁵, zejména z hlediska krátkodobé prevence.

Současné doporučení EAACI (z r. 2017) k preventivnímu využití AIT

Metaanalýza přinesla jen limitované důkazy o preventivním působení AIT. Její **výsledky** je však **nutno hodnotit velmi opatrně vzhledem k velké heterogenitě zařazených studií**. Heterogenita se týkala pacientů (věk, senzibilizace, alergie, alergické projevy, jejich trvání a intenzita), podávané IT (SLIT, SCIT – různé produkty, délka léčby a schéma podávání) i zadání studií (sledované proměnné, způsob vyhodnocení, celková doba sledování). Řada z těchto faktorů přitom nepochybně preventivní efekt výrazně ovlivňuje.

Na základě dosavadních sledování lze **AIT (SCIT a SLIT) doporučit ke krátkodobé prevenci rozvoje astmatu u dětí a adolescentů se středně těžkou/ těžkou AR a pylovou alergií**, je-li jejich onemocnění nedostatečně kontrolováno adekvátní farmakoterapií. Podle některých studií^{6,8,9,10} tento preventivní efekt přetrvává i delší dobu než 2 roky (posuzováno příznaky astmatu a užívanými antiastmatiky). AIT lze zvažovat i u pacientů s lehkou AR s cílem ovlivnit přirozený průběh nemoci a zabránit rozvoji astmatu. Doporučená **doba podávání** je minimálně **3 roky**.

Je doporučeno používat pouze **kvalitní produkty s prokázanou účinností**. Podobně jako u dlouhodobých účinků přetrvávajících po ukončení AIT, i pro preventivní účinky AIT platí to, že tento efekt prokázaný pro jeden konkrétní preparát nelze automaticky připsat preparátu jinému, byť by byl stejné formy (SCIT, SLIT) a stejného alergenového složení. Dlouhodobý a preventivní účinek je v současné době prokázán pro některé alergenové pylové, očekávají

se další studie dokládající tento efekt i u roztočových extraktů. **K přesnému doporučení preventivního užití AIT je proto nutno v budoucnu doplnit další studie s jednotným cíleným zadáním.**

LITERATURA

1. Jutel M, Agache I, Bonini S, Burks AW, Calderon M, Canonica W, et al. International Consensus on Allergen Immunotherapy II: Mechanisms, standardization, and pharmacoeconomics. *J Allergy Clin Immunol* 2016;137:358–368.
2. Kristiansen M, Dhimi S, Netuveli G, et al. Allergen immunotherapy for the prevention of allergy: A systematic review and meta-analysis. *Pediatr Allergy Immunol* 2017;28(1):18–29. doi:10.1111/pai.12661
3. Moller C, Dreborg S, Ferdousi HA, Halken S, Host A, Jacobsen L, et al. Pollen immunotherapy reduces the development of asthma in children with seasonal rhinoconjunctivitis (the PAT-study). *J Allergy Clin Immunol* 2002;109:251–256.
4. Marogna M, Tomassetti D, Bernasconi A, Colombo F, Massolo A, Businco AD, et al. Preventive effects of sublingual immunotherapy in childhood: an open randomized controlled study. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2008;101:206–211.
5. Novembre E, Galli E, Landi F, Caffarelli C, Pifferi M, et al. Coseasonal sublingual immunotherapy reduces the development of asthma in children with allergic rhinoconjunctivitis. *J Allergy Clin Immunol* 2004;114:851–857.
6. Zielen S, Devillier P, Heinrich J, Richter H, Wahn U. Sublingual immunotherapy provides long-term relief in allergic rhinitis and reduces the risk of asthma: a retrospective, real-world database analysis. *Allergy* 2018 Jan;73(1):165–177.
7. Schmitt J, Schwarz K, Stadler E, Wustenberg EG. Allergy immunotherapy for allergic rhinitis effectively prevents asthma: Results From a large retrospective cohort study. *J Allergy Clin Immunol* 2015;136:1511–1516.
8. Jacobsen L, Niggemann B, Dreborg S, et al. Specific immunotherapy has long-term preventive effect of seasonal and perennial asthma: 10year follow-up on the PAT study. *Allergy* 2007;62(8):943–948. doi:10.1111/j.1398-9995.2007.01451.x
9. Niggemann B, Jacobsen L, Dreborg S, Ferdousi HA, Halken S, Host A, et al. Five-year follow-up on the PAT study: specific immunotherapy and long-term prevention of asthma in children. *Allergy* 2006;61:855–859.
10. Valovirta E, Petersen TH, Piotrowska T, Laursen MK, Andersen JS, Sorensen HF, et al. Results from the 5 year SQ grass SLIT-tablet asthma prevention (GAP) trial in children with grass pollen allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2017. pii: S0091-6749(17)31088-6
11. Inal A, Altintas DU, Yilmaz M, Karakoc GB, Kendirli SG, Serterdemir Y. Prevention of new sensitizations by specific immunotherapy in children with rhinitis and/or asthma monosensitized to house dust mite. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2007;17:85–91.
12. Des Roches A, Paradis L, Menardo JL, Bouges S, Daures JP, Bousquet J. Immunotherapy with a standardized Dermatophagoides pteronyssinus extract. VI. Specific immunotherapy prevents the onset of new sensitizations in children. *J Allergy Clin Immunol* 1997;99:450–453.
13. Pajno GB, Barberio G, De Luca F, Morabito L, Parmiani S. Prevention of new sensitizations in asthmatic children monosensitized to house dust mite by specific immunotherapy. A six-year follow-up study. *Clin Exp Allergy* 2001;31:1392–1397.
14. Purello-D'Ambrosio F, Gangemi S, Merendino RA, Isola S, Puccinelli P, Parmiani S, et al. Prevention of new sensitizations in monosensitized subjects submitted to specific immunotherapy or not. A retrospective study. *Clin Exp Allergy* 2001;31:1295–1302.
15. Di Bona D, Plaia A, Leto-Barone MS, La Piana S, Macchia L, Di Lorenzo G. Efficacy Of allergen immunotherapy in reducing the likelihood of developing new alergen sensitizations: a systematic review. *Allergy* 2017;72:691–704.

AIT U PACIENTŮ S POLYVALENTNÍ ALERGIÍ

U většiny (60–80 %) pacientů s klinickými projevy alergie prokážeme při vyšetření polyvalentní senzibilizaci, případně polyvalentní alergii. V Evropě se nejčastěji setkáváme s polyvalentní alergií na pyly travin a pyly břízovitých stromů, nebo na pyly (travin a/nebo břízovitých stromů) a roztoče¹. Podle studie provedené u nás se významně podílejí i další zdroje alergenů, především kočka, pes a *Alternaria*².

Polysenzibilizace znamená kožními testy nebo laboratorně prokázanou přecitlivělost na dva a více nepříbuzné alergeny (nebo na dvě a více homologní alergenové skupiny). Frekvence polysenzibilizací a polyalergií roste s věkem a délkou trvání onemocnění. Koreluje zpravidla se závažností onemocnění a představuje rovněž rizikový faktor pro rozvoj dalších alergických onemocnění^{2,3}.

Jako **polyalergii** označujeme stav, kdy dva a více alergenů (nebo homologních skupin alergenů), na něž je pacient senzibilizován, jsou příčinou alergických symptomů. **Ne každý polysenzibilizovaný pacient je proto polyalergický, ale každý polyalergický pacient je polysenzibilizovaný.**

Polyvalentní alergie není kontraindikací AIT a nesnižuje její účinnost. Je však potřeba mít na mysli, že AIT příslušným alergenem redukuje symptomy vyvolané pouze tímto alergenem. AIT provádíme vždy alergenem, který je nejvíce klinicky relevantní, tj. který má největší kauzální podíl na rozvoji obtíží pacienta. Pokud je takových alergenů více, zvažujeme spolu s pacientem možnost podávání vícečetné-multialergenové imunoterapie.

Pro hodnocení klinické relevance nemají rozhodující význam hodnoty sIgE ani velikost odpovědi na alergen v kožních testech, ale **typ a intenzita alergických příznaků**, které alergen vyvolává, **délka jejich trvání a jejich vliv na kvalitu života** pacienta. Důležitým hlediskem je také individuální expozice alergenů a možnost jeho eliminace⁴. Určení klinicky relevantního alergenů se do značné míry opírá o anamnézu. Prediktivní hodnota samotné anamnézy u pacientů se sezonní AR je 82–85 % a u pacientů s celoroční AR 77 %. Při použití kožních testů a stanovení sIgE stoupá prediktivní hodnota na 97–99 %⁵.

Při indikaci AIT, zejména u polyalergických pacientů je velmi přínosné **využití komponentové molekulární diagnostiky**, s jejíž pomocí je možno rozlišit skutečnou klinicky důležitou polysenzibilizaci a polyalergii od zkřížené reaktivity. Správná volba terapeutického alergenů pak zvyšuje pravděpodobnost klinického efektu AIT⁶. V současné době je molekulární diagnostika důležitým prostředkem umožňujícím individuální personalizovanou léčbu alergických pacientů (více u jednotlivých alergenů).

Provedení AIT u pacientů s polyvalentní alergií

(Platí pro pacienty s projevy alergické rinokonjunktivitidy a astmatu způsobené přecitlivělostí na pylové a roztočové alergeny a pro pacienty s alergií na jed blanokřídlého hmyzu.)

V souladu s doporučením Evropské lékové agentury (EMA)⁷ jsou u nás užívány pouze **standardizované terapeutické alergeny s prokázanou účinností** obsahující extrakty z jednoho alergenního zdroje, případně směsi alergenů jedné homologní skupiny. Dříve užívané směsi z různých alergenních zdrojů jsou opuštěny, protože jejich efekt nebyl dostatečně prokázán. Zásadně nelze užívat směsi obsahující alergeny s proteolytickou aktivitou, která ovlivňuje farmakologické vlastnosti směsi a snižuje výsledný klinický efekt.

Možnosti AIT u pacienta s prokázanou polyvalentní alergií

1. Pacient s prokázanou polyvalentní alergií, u něhož je možno stanovit jeden hlavní klinicky relevantní alergen: indikována AIT (SCIT nebo SLIT) tímto alergenem.
2. Pacient s polyvalentní alergií, u něhož je možno stanovit dva klinicky relevantní alergeny: indikována dvojí **léčba dvěma samostatnými alergeny**. AIT (SCIT nebo SLIT) je možno podávat **paralelně nebo následně** po ukončení AIT prvním alergenem.
3. Pacient s polyvalentní alergií s více než dvěma klinicky relevantními alergeny: Paralelní nebo následná AIT více než dvěma alergeny je v praxi užívána jen velmi zřídka. Doporučuje se vytipovat jeden nebo dva alergeny s největším klinickým významem a podávat paralelně nebo následně maximálně dvě série SCIT nebo SLIT.

Při indikaci vícečetné imunoterapie u pacienta s polyvalentní alergií je vždy třeba pečlivě zhodnotit klinickou relevanci každého jednotlivého alergenu, zvážit možný přínos terapie na projevy alergie i celkový stav pacienta, náklady na celkovou léčbu a předpokládanou adhezenci k léčbě při dlouhodobém a technicky náročném podávání.

Pokud se rozhodneme pro **následné (postupné) podávání** imunoterapie, začínáme vždy alergenem s větším klinickým významem.

Při paralelním podávání dvou sérií AIT je možné kombinovat různé formy IT (SCIT + SLIT), nebo podle dostupnosti alergenů a preferencích pacienta lze užít kombinace SCIT + SCIT nebo SLIT + SLIT.

Při paralelním podávání dvou sérií **SCIT** je možno podávat obě série simultánně do jedné a druhé paže v rámci jedné návštěvy ordinace. Je však nezbytné dodržet interval 30 minut observace pacienta po každé injekci.

Při paralelním podávání dvou různých alergenů formou **SLIT** je možno podávat oba alergeny ráno s odstupem minimálně 30 min. nebo podávat léčbu jedním alergenem ráno a druhým večer⁸.

Paralelní podávání alergenové imunoterapie dvěma různými alergeny je náročné pro lékaře i pacienta. Pro přesný postup nejsou k dispozici jednoznačná doporučení, je třeba vždy respektovat informace v příslušných SPC jednotlivých vakcín a vypracovat pro pacienta individuální schéma tak, aby byla zaručena

co nejlepší compliance a bezpečnost podávání. Zahájení terapie druhým paralelně podávaným alergenem je vhodné odsunout až po absolvování iniciační fáze léčby prvním alergenem².

LITERATURA

1. Demoly P, Passalacqua G, et al. Management of the poly allergic patient with allergy immunotherapy: a practice-based approach. *Allergy Asthma Clin Immunol* 2016;12:2. doi: 10.1186/s13223-015-0109-6
2. Panzner P. Specifická alergenová imunoterapie u polysenzibilizovaného pacienta. *Alergie* 2016;4:241–6.
3. Ciprandi G, Alesina R, Ariano R, Aurnia P, Borrelli P, Cadario G, et al. Characteristics of patients with allergic polysensitization: the POLISMAIL study. *Eur Ann Allergy Clin Immunol* 2008;40(3):77–83.
4. Zuberbier T, Bachert C, Bousquet PJ, Passalacqua G, Canonica W, Merk H, et al. GA2LEN/EAACI pocket guide for allergen-specific immunotherapy for allergic rhinitis and asthma. *Allergy* 2010;65:1525–30.
5. Crobach MJ, Hermans J, Kaptein AA, Ridderikhoff J, Petri H, Mulder JD. The diagnosis of allergic rhinitis: how to combine the medical history with the results of radioallergen sorbent tests and skin prick tests. *Scand J Prim Health Care* 1998;16(1):30–36. doi:10.1080/028134398750003377
6. Ciprandi G, Alesina R, De Amici M. Serum specific IgE: biomarker for specific immunotherapy responsiveness? *Allergol Immunopathol (Madr)* 2014;42(4):369–71.
7. European Medicines Agency. Guideline on allergen products: production and quality issues. London; 2008 EMEA/CHMP/BWP/304831/2007. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003333.pdf
8. Calderón MA, Cox L, Casale TB, Moingeon P, Demoly P. Multiple-allergen and single-allergen immunotherapy strategies in polysensitized patients: looking at the published evidence. *J Allergy Clin Immunol* 2012;129:929–34.

BEZPEČNOST AIT, NEŽÁDOUCÍ REAKCE

Bezpečnost AIT

AIT prošla od svého zavedení do praxe dlouhou cestou nejen ve smyslu hledání účinnějších forem, ale také ve smyslu postupného snižování rizika nežádoucích reakcí při aplikaci. V současné době je AIT (SCIT a SLIT) považována za bezpečnou metodu, především díky purifikaci alergenových extraktů a standardizaci jednotlivých alergenů. Přesto nelze riziko nežádoucích reakcí (NR) vyloučit.

Při **SLIT** se na začátku léčby velmi často objevují lokální reakce v orofaryngu, systémové reakce jsou naopak jen vzácné.

Při **SCIT** je vedle časté lokální reakce nebo vzácnější lehké systémové reakce i vyšší (byť velmi nízké) riziko závažnějších celkových NR.

A) Nežádoucí reakce (NR) při SCIT

Nežádoucí reakce se mohou objevit kdykoliv v průběhu AIT, častější jsou ale v průběhu zahajovací vzestupné fáze léčby, při použití vodných alergenových

Tab. 2: Stadia systémových reakcí (podle 2,3)

Nespecifické reakce	Reakce, které pravděpodobně nejsou IgE zprostředkované (diskomfort, bolesti hlavy, bolesti kloubů...). Jsou popsány vzácné systémové reakce zjevně jiného mechanismu, obvykle s manifestací pozdní (vaskulitidy, glomerulonefritida), kdy není jasný ani mechanismus postižení, ani jednoznačný vztah k AIT.
Lehké systémové alergické reakce	Lehká rýma a/nebo astmatické potíže (PEF >60 % náležité nebo nejlepší osobní hodnoty) odpovídající dobře na antihistaminika nebo inhalační beta-2 mimetika
Život neohrožující systémové alergické reakce	Generalizovaná kopřivka, angioedém nebo těžké astmatické potíže (PEF <60 % náležité nebo nejlepší osobní hodnoty) odpovídající dobře na léčbu
Anafylaktický šok	Rychle se rozvíjející reakce s řadou různě vyjádřených příznaků (svědění, zarudnutí, exantém, bronchiální obstrukce, hypotenze, alterace vědomí, až kardiovaskulární selhání), vyžadující intenzivní léčbu

extraktů a také při užití zrychlených s.c. aplikačních schémat (především rush a ultra-rush schémata). Clusterová aplikace, tedy dvě nebo více injekcí během jedné návštěvy ambulance, četnost nežádoucích reakcí významněji nezvyšuje¹.

Typy NR

Při provádění AIT se mohou vyskytnout v zásadě dva typy nežádoucích reakcí – **lokální** (místní) a **systémové** (celkové).

Lokální reakce vznikají v místě vpichu při s.c. aplikaci vakcíny. **Časné** reakce se objevují do 20–30 minut po aplikaci alergenu, **pozdní** reakce se objevují s odstupem delším než 30 minut, většinou až po několika hodinách. **Lokální reakce** jsou pro pacienta nepříjemné, ale nikoli ohrožující (nebyla nalezena jednoznačná predikční hodnota velké lokální reakce pro možný vznik reakce systémové). Při opakovaných větších lokálních reakcích při SCIT se doporučuje úprava (snížení) aplikované dávky vakcíny. Při užití subkutánních vakcín, kde je alergen adsorbovaný na aluminiový nosič, se někdy v místě vpichu objeví podkožní uzlíky, které mohou přetrvávat delší dobu, a dokonce se mohou aktivovat při větší expozici danému alergenu. Tato ložiska většinou postupně spontánně vymizí a nevyžadují úpravu dávkování.

Systémové reakce jsou charakterizované celkovými příznaky a projevy mimo oblast vpichu (aplikace) alergenu. Tyto reakce se většinou začnou rozvíjet během několika minut po podání vakcíny, vzácnější je začátek potíží později než 30 minut po aplikaci. Čím časnější je manifestace alergické systémové reakce, tím vyšší je riziko závažného průběhu. Po systémové reakci je indikováno přehodnocení vhodnosti AIT u daného pacienta.

Rozdělení systémových reakcí podle EAACI Position paper on immunotherapy je uvedeno v tab. 2.

Rizikové faktory při provádění SCIT (adaptováno podle 4)

Během mnohaleté klinické praxe provádění AIT byly definovány některé faktory, které výrazně přispívají ke zvýšení rizika nežádoucích účinků. Lékař provádějící praktickou aplikaci AIT by si měl být těchto rizik vědom a měl by se cíleně zaměřit na jejich eliminaci nebo alespoň redukci. Nejčastější a prakticky významné rizikové faktory zahrnují:

- První aplikace vakcíny, zrychlení vzestupné fáze;
- chyby při dávkování (záměna jména pacienta, alergenu, koncentrace či dávky) a aplikaci (především *i. v.* podání);
- vysoký stupeň přecitlivělosti (podle kožních testů nebo stanovení hladiny specif. IgE protilátek);
- systémová reakce při předcházejícím podávání AIT (SCIT nebo SLIT);
- nadměrná fyzická zátěž (cvičení) po aplikaci;
- aplikace vakcíny v době exacerbace alergických potíží nebo při jiném oslabení pacienta (akutní infekce);
- nedostatečně kontrolované astma, astmatické potíže v době aplikace vakcíny;
- užívání beta-blokátorů sympatiku;
- systémová mastocytóza.

Preventivní bezpečnostní opatření při SCIT

Přestože procento pacientů, u kterých se objeví systémová reakce při AIT, je velmi nízké, je třeba dodržovat veškerá opatření, která riziko nežádoucích reakcí při AIT snižují. Je nutná kontrola zdravotního stavu pacienta, u astmatiků, kde si nejsme jisti dobrou kompenzací nemoci, je před s.c. aplikací vakcíny doporučováno alespoň orientační zhodnocení plicních funkcí.

Pro zmírnění kožní reakce a svědění se doporučuje premedikace antihistaminikem.

Bezpodmínečným požadavkem je pečlivá kontrola správné vakcíny a správné dávky před s.c. aplikací. Během s.c. aplikace je nezbytná opakovaná aspirace k vyloučení *i. v.* podání vakcíny. Po aplikaci musí pacient setrvat pod dohledem lékaře 30 minut, což je doba, která zajistí zachycení počátku rozvoje většiny systémových nežádoucích reakcí. U rizikových pacientů (rush AIT, astma, které není pod plnou kontrolou, vysoký stupeň přecitlivělosti, léčba beta-blokátory apod.) je nutné tuto dobu prodloužit podle zvážení odpovědného lékaře.

Každý lékař provádějící SCIT musí být bezpodmínečně schopen rychle rozpoznat a léčebně zvládat případné systémové nežádoucí reakce a ordinace musí být pro tuto činnost vybavena (viz dále bod Doporučené terapeutické postupy při NR a tab. 3).

V případě těžké reakce je nutné postupovat podle urgentního plánu, jehož provedení musí být předem nacvičeno se všemi pracovníky ordinace/oddělení (viz kapitola Doporučené terapeutické postupy při NR). Součástí tohoto plánu je i rychlé přivolání RZP, v jejíž kompetenci je další záchranný postup.

Informovaný souhlas

Před zahájením SCIT je nutné, aby pacient (nebo jeho zákonný zástupce) byl podrobně informován o přínosech a možných rizicích léčby a aby potvrdil, že s léčbou souhlasí. Formulář s informovaným souhlasem se stává součástí zdravotní dokumentace. Pacient má být vybaven i kontaktem na zdravotnické zařízení pro případ pozdní reakce.

Hlášení závažných reakcí

Každou klinicky závažnou reakci při aplikaci AIT je lékař vždy povinen hlásit na SÚKL (formulář je k dispozici na adrese www.sukl.cz). Současně se doporučuje poslat kopii hlášení rovněž výrobci příslušné alergénové vakcíny (kontaktovat reprezentanta této firmy).

B) Nežádoucí reakce (NR) při SLIT

Typy NR

SLIT je obecně považována za bezpečnější formu AIT se zcela minimálním výskytem systémových reakcí, které byly popsány především v souvislosti s nedodržením doporučeného postupu při aplikaci. Lokální reakce jsou naopak běžnou součástí léčby na jejím počátku.

Lokální reakce

Lokální nežádoucí reakce při aplikaci **SLIT** se většinou projevují jako **svědění či brnění a otoky sliznice orofaryngu**. Časté jsou zvláště na počátku léčby, kdy různě intenzivně obtěžující pocity v ústech udává více než 50 % pacientů. Tyto problémy většinou vymizí během prvních dvou týdnů léčby a bývají důvodem k ukončení léčby u méně než 5 % léčených osob (v takových případech může lékař po dohodě s pacientem zvážit přechod ze SLIT na formu SCIT). Frekvence výskytu a tíže nežádoucích reakcí navíc v dalších letech SLIT postupně klesá⁵.

Systémové reakce

Výskyt systémové reakce je při SLIT vzácný, bylo popsáno několik případů anafylaxe, fatální reakce zachycena nebyla.

Rizikové faktory při provádění SLIT

- První aplikace vakcíny;
- chyby při dávkování, nedodržení protokolu podle výrobce;
- vysoký stupeň precitlivělosti (podle kožních testů nebo stanovení hladiny specif. IgE protilátek);
- systémová reakce při předcházejícím podávání AIT (SCIT nebo SLIT);
- nadměrná fyzická zátěž (cvičení) po aplikaci;

- aplikace vakcíny v době exacerbace alergických potíží nebo při jiném oslabení pacienta (akutní infekce);
- nedostatečně kontrolované astma, astmatické potíže v době aplikace vakcíny;
- užívání beta-blokátorů sympatiku;
- systémová mastocytóza;
- latentní zánět GIT, GERD;
- **narušení celistvosti povrchu ústní sliznice** (stomatologický zákrok, dentální hygiena, aftosní stomatitida apod.).

Preventivní bezpečnostní opatření a zvládnání NR při SLIT

Metoda SLIT umožnila díky své bezpečnosti přenést převážnou část této léčby z ordinace alergologa do domácího prostředí pacienta. Současně s tím ale přesunula na pacienta převážný díl zodpovědnosti za řádně prováděnou a bezpečnou aplikaci vakcíny. První dávka SLIT musí být vždy aplikována pod dohledem ošetřujícího lékaře a pacient musí vyčkat 30 minut pod zdravotním dohledem. Pokud by se v této době objevila systémová nežádoucí reakce, bude ji lékař řešit stejnými postupy jako při zvládnání NR při SCIT (viz dále). Většina případných NR se ale při SLIT odehrává díky domácí aplikaci vakcíny bez přítomnosti ošetřujícího lékaře. Pacient, u dětí rovněž zákonný zástupce, musí být proto dostatečně poučen o rizikových faktorech léčby (viz výše) a nutnosti jejich zvážení před každou dávkou SLIT. Musí být rovněž řádně poučen o příznacích nežádoucích reakcí, o postupech při jejich zvládnání (lokální reakce v ústech ustupují po antihistaminiku), a také o situacích, kdy je nezbytné kontaktovat ošetřujícího lékaře či urgentně přivolat záchrannou službu. Další postup SLIT po prodělané závažné vedlejší reakci řeší alergolog individuálně ve spolupráci s pacientem. Je nutné pátrat po příčině NR, přítomnosti rizikových faktorů a zhodnotit dosavadní průběh léčby. V některých případech je možno redukovat dávku (u SLIT ve formě roztoku) a znova vystoupat na dávku tolerovanou. Někdy je nejvhodnější léčbu ukončit.

Informovaný souhlas

Před zahájením SLIT je nutné, aby pacient (nebo jeho zákonný zástupce) byl podrobně informován o přínosech a možných rizicích léčby a aby potvrdil, že s léčbou souhlasí. Pokud je vyžadován, podepsaný formulář s informovaným souhlasem se stává součástí zdravotní dokumentace. Pacient má být vybaven i kontaktem na zdravotnické zařízení pro případ závažnější nežádoucí reakce (ideálně mít kontakt vždy u sebe) či nejasností týkajících se dalšího postupu léčby (např. po jejím delším přerušení).

Hlášení o závažných reakcích

Každou klinicky závažnou reakci při aplikaci AIT je lékař vždy povinen hlásit na SÚKL (formulář je k dispozici na adrese www.sukl.cz). Současně se doporučuje poslat kopii hlášení rovněž výrobci příslušné alergické vakcíny (kontaktovat reprezentanta této firmy).

LITERATURA

1. Tabar AI, Echechipia S, Garcia BE, et al. Double-blind comparative study of cluster and conventional immunotherapy schedules with *Dermatophagoides pteronyssinus*. *J Allergy Clin Immunol* 2005;116(1):109–118. doi:10.1016/j.jaci.2005.05.005
2. Malling HJ, Weeke B. Position paper: immunotherapy. (EAACI) The European Academy of Allergology and Clinical Immunology. *Allergy* 1993;48:7–35.
3. Cox L, Larenas-Linnemann D, Lockey RF, Passalacqua G. Speaking the same language: The World Allergy Organization Subcutaneous Immunotherapy Systemic Reaction Grading System. *J Allergy Clin Immunol* 2010;125:569–74.
4. Pfaar O, Bachert C, Bufe A, Buhl R, Ebner C, Eng P, et al. Guideline on allergen-specific immunotherapy in IgE mediated allergic diseases *Allergo J Int* 2014;23:282–319.
5. Passalacqua G, Baena-Cagnani CE, Bousquet J, et al. Grading local side effects of sublingual immunotherapy for respiratory allergy: speaking the same language. *J Allergy Clin Immunol* 2013;132:93.

DOPORUČENÉ TERAPEUTICKÉ POSTUPY PŘI NR – SCIT^{1, 2}

1. Lokální reakce

Příznaky: Otok v místě vpichu, zarudnutí, urtika, svědění, pálení.

Postup: Reakce do 5 cm v průměru většinou nevyžaduje intervenci, stačí přiložit led. Pokud reakce narůstá a výrazněji obtěžuje, lze podat antihistaminikum proti svědění v tabletách, kapkách nebo lokálně, event. aplikovat Adrenalin 0,3 až 0,5 ml do místa vpichu. Pokud se reakce šíří z místa vpichu i na vzdálenější části končetiny, zvážit podání systémových KS, např. Prednison 40 mg *p. o.*, u dětí 0,5–1 mg/kg *p. o.*

Další postup AIT: Další dávky SCIT aplikujeme vždy až po úplném odeznění reakce, dávku nezvyšujeme, ale naopak přizpůsobujeme individuální toleranci pacienta.

Pro lepší snášenlivost léčby je možné zvážit premedikaci antihistaminikem, event. rozdělit dávku do obou končetin. Vždy je nutné přehodnotit správnost techniky aplikace. Pokud se přes všechna uvedená opatření u pacienta velké lokální reakce opakují, je vhodnější léčbu ukončit, ev. zvážit možnost přechodu na formu SLIT.

2. Celková reakce (nealergická)

Příznaky: Únava, ospalost, subfebrilie až flu-like syndrom.

Postup: Odpočinek, podat nesteroidní antirevmatikum v tbl.

Další postup AIT: Lze pokračovat v léčbě nejvyšší tolerovanou dávkou, ale při opakovaných projevech špatné snášenlivosti léčby je nutné přehodnotit vhodnost SCIT (vyloučit případné kontraindikace), ev. zvážit přechod na formu SLIT.

3. Orgánová reakce (alergická)

Příznaky: Zhoršení léčených potíží, zejména nedostatečně kontrolovaných farmakoterapií – konjunktivitida, rýma, ucpání nosu, dušnost. Výjimečně průjem.

Postup:

A) Vyšetření

Pátat po známkách možného rozvoje anafylaktické reakce či jiných komplikací (otok laryngu) a/nebo těžké exacerbace astmatu.

1. Změřit TK, pulz;
2. klinické vyšetření: zhodnocení lokální reakce v místě vpichu + změny na kůži, spojivkách, sliznici nosu, hrdla, auskultace plic;
3. spirometrie.

B) Terapie

Pokud se nejedná o těžkou exacerbaci astmatu a nejsou známky jiných komplikací, stačí symptomatická léčba:

Při spastickém nálezu na plicích a/nebo poklesu funkce plic (zejména FEV1) podat beta-2-mimetikum inhalačně (např. 2–4 dávky Ventolinu přes inhalační nástavec). Podle dalších příznaků doplníme systémově KS a antihistaminikum (per os, parenterálně), případně alfa-mimetikum do nosu, event. očí. Pacienta je nutno sledovat v ordinaci nebo pod dohledem SZP nejméně 1 hodinu po ústupu potíží a normalizaci funkce plic na úroveň před aplikací alergénové vakcíny.

Před propuštěním je vhodné zvýšit dávky antiastmatik (podle běžného postupu při exacerbaci astmatu), případně doporučit léky ke zvládnutí jiných ložiskových alergických projevů (antihistaminika, nazální steroidy).

Pacienta je nutno upozornit na možnost pozdní reakce spolu s doporučením klidu po zbytek dne a návodem, jak postupovat při potížích.

Další postup AIT: Opakovat nejvyšší tolerovanou dávku a upravit další postup podle individuální tolerance pacienta. Dávky nezvyšovat až do doby, kdy se reakce přestanou objevovat, event. dávku snížit. Před dalšími aplikacemi event. zvážit premedikaci antihistaminikem.

CAVE: Pokud vyšetření prokáže těžkou exacerbaci obtíží (intenzivní dušnost, výrazný pokles funkce plic, FEV1 <70 % hodnoty před aplikací, a je nedosta-
tečný ústup potíží po inhalačním beta-2-mimetiku) nebo jsou známky poškození
laryngu (dušnost, stridor, polykací potíže, obtížná fonace), postupujeme jako
při anafylaktické reakci (bod 4).

4. Anafylaktická reakce

Život ohrožující stav. Rozvoj multiorgánové alergické reakce během několika
minut, většinou do 30 minut po aplikaci alergenové vakcíny. Nejčastější příčinou
je proniknutí alergenu do krevního oběhu!

Příznaky (mohou být přítomny všechny nebo jen některé z nich):

- a) Kožní příznaky: generalizované svědění, kopřivka, erytém, angioedém;
- b) respirační příznaky: inspirační a/nebo expirační dušnosti (příčinou může
být angioedém hypofaryngu, glotis, laryngu, záchvat astmatu);
- c) kardiovaskulární příznaky: hypotenze, tachykardie, event. jiná arytmie,
angina pectoris, event. až infarkt, plicní edém;
- d) trávicí příznaky: nauzea, vomitus, průjem, kolika;
- e) spasmus děložního svalstva;
- f) celkové příznaky: změna stavu vědomí, artralgie, parestezie, úzkost, po-
cení, schvácenost.

Pokud nedojde k rychlé intervenci, hrozí rychlé zhoršování stavu, asfyxie,
bezvědomí a smrt.

Tab. 3: Doporučené vybavení ambulance ke zvládnutí závažných celkových nežádoucích reakcí při
aplikaci SCIT – musí odpovídat minimálním požadavkům na vybavení alergologické ambulance (podle
vyhlášky Ministerstva zdravotnictví ČR 92/2012 Sb. ve znění vyhlášky č. 284/2017 Sb.).

Základní vybavení		Farmaka
1. fonendoskop, tonometr	8. ambuvak s maskami různých velikostí	1. adrenalin inj. – s výhodou ve formě autoinjektoru
2. škrtildo	9. lehátko nebo polohovatelné křeslo	2. inhalační beta-2-mimetikum, nejlépe MDI + inhalační nástavec, event. u pacientů s rizikem nežádoucích účinků po aplikaci beta-2-mimetika, zvážit atropin inj.
3. jehly k subkutánní, intramuskulární i intravenózní aplikaci, i. v. kanyly	10. led nebo chladicí sáčky	3. glukokortikosteroid k perorální a injekční aplikaci
4. injekční stříkačky 2 ml, 10 ml, 20 ml	11. spirometr/ výdechoměr	4. antihistaminikum k perorální a injekční aplikaci
5. vybavení k aplikaci i. v. infuze (infuzní sety)	12. odsávačka + sondy (cévky) pro odsávání	5. krystaloidy k udržení dostatečné náplně cévního řečiště + infuzní sety
6. zdroj kyslíku s vybave- ním k jeho aplikaci	13. telefon	
7. ústní vzduchovody		

Postup (uvedené kroky jsou volitelné podle charakteru anafylaktické reakce):

1. Uložit na lůžko do vhodné polohy (elevace končetin při hypotenzi, polosedě při dušnosti).
2. Orientační vyšetření vitálních funkcí: stav vědomí, TK, P, auskultace plic, kožní projevy celkově + reakce v místě vpichu.
3. Zajistit a udržet volné dýchací cesty, při známkách hypoxie podat kyslík maskou.
4. Adrenalin – ideálně autoinjektorem podle návodu, event. 0,1 ml/10 kg hmotnosti u dětí, max. 0,5 ml *i. m.* do stehna, u dospělých 0,3–0,5 ml *i. m.* Podání je možno podle potřeby opakovat. Při použití ampulky s adrenalinem může být část dávky aplikována i do místa vpichu AIT. Je-li zajištěna žila, aplikovat při život ohrožující reakci adrenalin 1:10 000 (1 amp. adrenalinu do 9 ml fyziologického roztoku) velmi pomalu *i. v.*, opakovat v dávkách po 1 ml podle odpovědi až do podání celé naředěné dávky.
5. Zajistit žílu, Solumedrol 40–125 mg jako bolus *i. v.*, u dětí 1–2 mg/kg hmotnosti (event. jiný glukokortikosteroid v odpovídající dávce).
6. Při bronchokonstrikci beta-2-mimetikum s rychlým nástupem účinku, přednostně inhalačně přes spacer, pokud nelze, možno aplikovat s. c. Bricanyl.
7. Současně se zaváděním léčby volat záchrannou službu (**tel. 155**). Do jejího příjezdu provést základní léčebné kroky (viz výše, především aplikovat adrenalin) a zajistit vitální funkce (zajistit průchodnost dýchacích cest, udržet náplň cévního řečiště infuzí krystaloidů (u dospělého alespoň 1 l např. fyziologického roztoku, nikdy jen roztoky glukózy!).
8. Při lehkém průběhu, který nespĺňuje kritéria anafylaxe, sledovat nejméně 1 hodinu po ústupu všech potíží a ukončení léčby. Po každé zvládnuté anafylaktické reakci je nezbytná hospitalizace (možnost bifázického rozvoje potíží!).

Další postup AIT: Pokud lze vyloučit technickou chybu provedení AIT, je nutná redukce dávky a přehodnocení přínosu a rizika dalšího pokračování AIT pro nemocného. Zvážit možnost a vhodnost přechodu na formu SLIT.

5. Některé jiné reakce po aplikaci alergenové vakcíny **(souvíslost s aplikací?)**

Kolaps a jiné vegetativní projevy: Objevují se u stigmatizovaných nebo vyčerpaných jedinců; příčinou může být nedostatečné zklidnění pacienta před aplikací, klimatické podmínky nebo nevhodné mikroklima v čekárně.

Příznaky: Bledost, porucha vědomí, bradykardie, hypotenze, event. křeče, ostatní nález v normě.

Postup: Pacienta uložíme do horizontální polohy, zvedneme dolní končetiny, zajistíme přístup chladného čerstvého vzduchu otevřením okna, případně přiložíme studený obklad na obličej.

Další postup AIT: U některých pacientů je vhodné další dávky aplikovat v pololeže.

Tetanické křeče: Mohou se objevit u pacienta se známou latentní tetanií. Léčba není nutná, doporučuje se dýchání do igelitového sáčku, výjimečně *i. v.* aplikace magnezia.

Dokumentace a hlášení o závažných reakcích

Popis nežádoucí reakce po AIT a postup při jejím řešení je nutno podrobně uvést ve zdravotní dokumentaci pacienta.

Každou klinicky závažnou reakci je lékař vždy povinen hlásit na SÚKL (formulář je k dispozici na adrese www.sukl.cz). Současně se doporučuje poslat kopii hlášení rovněž výrobci příslušné alergenové vakcíny (kontaktovat reprezentanta této firmy).

LITERATURA

1. Allergen Immunotherapy Guidelines Part 2: Recommendations, EAACI 2017 ISBN 978-3-9524815-1-6.
2. Rybniček O, Seberová E. Průvodce specifickou alergenovou imunoterapií. 2. aktualizované vydání. Tigris, Praha 2009.

AIT – ZVLÁŠTNÍ SITUACE

AIT aeroalergeny a věk

Obecně platí, že AIT je doporučována pacientům **ve věku od 5 do 65 let**. Věkové limity jsou však pouze arbitrárním ukazatelem, který v individuálních případech po zhodnocení přínosu a rizika léčby není nutné striktně dodržet.

Děti

Většina výrobců i mezinárodních konsenzů doporučuje zahajovat AIT až **od 5 let** věku. Důvodem je především nedostatek kvalitních studií v nižší věkové kategorii. V léčbě respiračních alergií bylo v několika studiích prokázáno, že AIT je účinná a bezpečná už od 3 let věku (1–4). Pro děti předškolního a raného

školního věku je vhodnější volit **SLIT**, která je pro dítě méně stresující. Vždy je nutno zhodnotit spolu s rodiči zralost dítěte a pravděpodobnost spolupráce při dlouhodobé terapii.

Výhodou zahájení AIT v dětském věku obecně je především lepší možnost ovlivnit onemocnění v časně fázi.

Starší lidé

U pacientů nad 65 let věku je AIT v této indikaci podávána výjimečně, protože jsou často přítomné komorbidity, které samy nebo jejich léčba jsou relativní kontraindikací. Kromě toho jen zřídka při nosních alergických symptomech nebo dušnosti prokazujeme alergii jako jediný kauzální faktor. Přesto je možné **individuálně AIT doporučit jinak zdravým pacientům vyššího věku**, jejichž symptomy nejsou dostatečně zvládnuty adekvátní farmakoterapií.^{5,6}

VIT a věk

Jiná je situace u precitlivělosti na jed blanokřídlého hmyzu, kde velká skupina pacientů se závažnou systémovou reakcí je ve věku vyšším než 65 let. Navíc je ve vyšším věku častá přítomnost komorbidit, které jsou sice obecně relativní kontraindikací AIT, nicméně v případě bodnutí hmyzem mohou hrát roli rizikových faktorů pro těžký průběh reakce. V případě závažné celkové reakce po bodnutí blanokřídlým hmyzem a prokázané alergii proto **u většiny těchto pacientů indikujeme VIT jako život zachraňující léčbu**, jejíž přínos převažuje možná rizika⁷ – podrobněji viz kapitola VIT.

U dětí předškolního věku je systémová alergická reakce na jed blanokřídlého hmyzu velmi vzácná. Přesto byla publikována studie prokazující dobrý efekt VIT u dětí mladších než 4 roky⁸.

AIT a těhotenství

Těhotenství není kontraindikací pokračování zavedené a dobře tolerované AIT. Léčbu však v těhotenství **nezahajujeme**.⁹ Důvodem je riziko spojené s anafylaxi a její léčbou, které je vyšší v iniciační vzestupné fázi. Možné další komplikace při anafylaxi představují spontánní abort, předčasný porod a fetální hypoxie. Po průkazu těhotenství lze pokračovat v podávání SLIT. V aplikaci SCIT lze pokračovat u žen s dobrou tolerancí udržovací dávky, ale dávky v průběhu těhotenství nikdy nezvyšujeme.

AIT a očkování

Podklady podložené EBM, podle kterých by bylo možno se v klinické praxi řídit, v současné době stále chybí. Je nutno zaujmout negativní stanovisko ke všem dnes běžně tradovaným doporučením, na jejichž základě je často AIT

zcela zbytečně dlouhodobě přerušována, a která bývají založena na pouhé spekulaci. Pro lékaře vedoucího AIT i pro lékaře provádějícího očkování jsou závazná doporučení v příbalovém letáku léku. Většina výrobců terapeutických alergenů doporučuje odstup aplikace SCIT a očkování 1 týden. Kromě toho je nutné postupovat v souladu s obecně platnými kontraindikacemi: dávku SCIT aplikovat **po úplném odeznění případné lokální nebo systémové reakce** na očkování a naopak. Pro očkování v průběhu SLIT někteří výrobci neudávají žádná doporučení, jiní výrobci uvádějí, že při vyhodnocení dobrého zdravotního stavu pacienta lze očkovat bez přerušování aplikace SLIT. Dojde-li při souběhu alergenové imunoterapie a vakcinace proti přenosným chorobám ke komplikaci, nelze na základě stávajícího stavu poznání přičítat vinu aplikujícímu lékaři, pokud doporučení v příbalovém letáku a uvedené obecné kontraindikace respektoval.

LITERATURA:

1. Shao J, Cui YX, Zheng YF, Peng HF, Zheng ZL, Chen JY, et al. Efficacy and safety of sublingual immunotherapy in children aged 3-13 years with allergic rhinitis. *Am J Rhinol Allergy* 2014;28:131-139.
2. Fiocchi A, Pajno G, La Grutta S, Pezzuto F, Incorvaia C, Sensi L, et al. Safety of sublingual-swallow immunotherapy in children aged 3 to 7 years. *Ann All Asthma Immunol* 2005;95:254-258.
3. Roberts G, Hurley C, Turcanu V, Lack G. Grass pollen immunotherapy as an effective therapy for childhood seasonal allergic asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2006;117:263-268.
4. Rienzo VD, Minelli M, Musarra A, Sambugaro R, Pecora S, Canonica WG, et al. Post-marketing survey on the safety of sublingual immunotherapy in children below the age of 5 years. *Clin Exp Allergy* 2005;35:560-564.
5. Bozek A, Kolodziejczyk K, Warkocka-Szolytysek 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;28:423-427.
6. Bozek 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* 2012;43:242-248.
7. Rodriguez Del Rio P, Pitsios C, Tsoumani M, Pfaar O, Paraskevopoulos G, Gawlik R, et al. Physicians' experience and opinion on contraindications to allergen immunotherapy: The CONSIT survey. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2017;118:621-628.e1.
8. Stritzke AI, Eng PA. Age-dependent sting recurrence and outcome in immunotherapy-treated children with anaphylaxis to Hymenoptera venom. *Clin Exp Allergy* 2013;43:950-955.
9. Oykhan P, Kim HL, Ellis AK. Allergen immunotherapy in pregnancy. *Allergy Asthma Clin Immunol* 2015;11:31.

EKONOMICKÝ POHLED NA ALERGENOVOU IMUNOTERAPII

Alergická onemocnění představují ekonomickou **zátěž pro zdravotní systém** zejména pro svoji vysokou prevalenci. Skladba nákladů se liší u jednotlivých

onemocnění: zatímco u rýmy jsou vysoké přímé náklady na užívané léky a v důsledku snížené výkonnosti nemocných v pracovním procesu (prezentismus) stoupají i těžko vyčíslitelné nepřímé náklady, u alergických chorob se závažným průběhem (průduškové astma, anafylaktická reakce) jsou navíc vysoké i náklady na nutnou intenzivní zdravotní péči.

Nezanedbatelnou část představují i náklady pro pacienta (doplatky na léky a zavedení režimových opatření – často násobné při větším počtu alergiků v jedné rodině). **Alergenová imunoterapie** má potenciál změnit přirozený průběh onemocnění a zabránit rozvoji komplikací a v důsledku toho redukovat množství užívaných antialergických léků i potřebu zdravotní péče. Navíc po dosažení efektu zásadně zvyšuje kvalitu života a výkonnost pacientů. **Z dlouhodobého hlediska proto vede k poklesu přímých i nepřímých zdravotních nákladů v souvislosti s alergickými chorobami.**

V současné době je k dispozici velké množství tvrdých klinických dat, která potvrzují účinnost a bezpečnost AIT a zařazují ji mezi terapeutické postupy odpovídající medicíně založené na důkazech, počet kvalitních ekonomických hodnocení je však dosud omezený a většinou pochází ze zemí, jejichž zdravotní i ekonomický systém je odlišný od našeho.

Obecné generalizované zhodnocení ekonomického přínosu AIT je velmi obtížné, protože studie, během nichž byla ekonomická data získána, jsou velmi heterogenní, zahrnují různé nemoci a různé formy alergenové imunoterapie, a navíc jsou prováděny v různých zemích s výrazně rozdílným ekonomickým prostředím, cenou zdravotní péče a dostupností a cenou alergenů.

Recentní metaanalýzy dokládají ekonomickou výhodnost AIT v léčbě alergické rýmy¹, alergického astmatu² a u pacientů alergických na jed blanokřídlého hmyzu s vysokým rizikem bodnutí³. Pro vyhodnocení cost-efektivity AIT v léčbě potravinové alergie není zatím dostatek podkladů⁴. V léčbě respiračních alergií je úspora dosažena průměrně za 6 let od zahájení AIT⁵, zatímco v časném období po zahájení léčby, kdy se počítají náklady na ni s náklady na konvenční terapii, může dojít naopak k výraznému vzestupu nákladů.

Protože ekonomické studie nelze jednoduše přejímat ze zahraničí, zaměřují se na ekonomické otázky i studie prováděné u nás. Velmi zajímavé výsledky přinesla v tomto ohledu pediatrická studie s 59 dětskými pacienty léčenými sublingvální imunoterapií⁶, kteří byli léčeni po dobu 3 let. Ve skupině pacientů, kteří měli dostatečnou adhezenci k léčbě, nejenže významně poklesly příznaky onemocnění a došlo i ke kontrole astmatu, ale také dramaticky poklesla spotřeba antialergické a antiastmatické medikace a v pátém roce sledování náklady na tuto medikaci poklesly na méně než jednu čtvrtinu nákladů v prvním roce sledování.

Nedávno byly prezentovány první výsledky **české observační multicentrické ekonomické studie** se 179 pacienty na subkutánní imunoterapii⁷. Již ve druhém roce sledování dochází vedle poklesů symptomatologie alergické rinitidy také ke

snížení spotřeby symptomatické medikace o více než 50 %, poklesu frekvence neplánovaných návštěv u lékaře a přímé zdravotní náklady hrazené z pojištění klesly na 46 % výchozího stavu. Je tedy možné konstatovat, že ekonomické benefity alergénové imunoterapie jsou přítomné i ve zdravotním systému České republiky. Pro klinickou praxi je důležité **porovnání nákladů na různé formy AIT**. Zásadní rozdíl mezi SCIT a SLIT je v ceně terapeutických alergenů i v konzumaci zdravotní péče. U SLIT je nutno kalkulovat vyšší cenu terapeutického alergenu na určité časové období, ale ve srovnání se SCIT jsou naopak nižší náklady spojené s návštěvou zdravotnického zařízení.

Některá ekonomická srovnání naznačují, že **nákladnější sublingvální imunoterapie může mít celkově příznivější celkový nákladový profil**, protože pacienti nemusí docházet na aplikace k lékaři a tím šetří náklady zdravotních pojišťoven a neklesá jejich pracovní produktivita.⁸ Počáteční náklady na léčbu (které jsou důležité při krátkodobém sledování) jsou však výrazně vyšší, zejména při užívání tablet. Ekonomické výhody proto SL terapie přináší pouze za předpokladu dokončení dlouhodobé terapie s dobrou adherencí.

Průkaz ekonomických výhod alergénové imunoterapie z dlouhodobého hlediska je spolu s doložením její účinnosti a bezpečnosti zásadním argumentem při vyjednávání s orgány rozhodujícími o registraci a úhradách alergenů, ale i o nákladech spotřebovaných jednotlivými lékaři. Úspora nákladů, která je doložitelná až za několik let od zahájení léčby, není bohužel v našem zdravotním systému dostatečně zohledňována.

LITERATURA

1. Dhami S, Nurmatov U, Arasi S, Khan T, Asaria M, Zaman H, et al. Allergen immunotherapy for allergic rhinoconjunctivitis: a systematic review and metaanalysis. *Allergy* 2017. doi: 10.1111/all.13201
2. Dhami S, Kakourou A, Asamoah F, Agache I, Lau S, Jutel M, et al. Allergen immunotherapy for allergic asthma: a systematic review and meta-analysis. *Allergy* 2017. doi: 10.1111/all.13208
3. Dhami S, Zaman H, Varga EM, Sturm GJ, Muraro A, Akdis CA, et al. Allergen immunotherapy for insect venom allergy: a systematic review and metaanalysis. *Allergy* 2017;72:342–365.
4. Nurmatov U, Dhami S, Arasi S, Pajno GB, Fernandez-Rivas M, Muraro A, et al. Allergen immunotherapy for IgE mediated food allergy: a systematic review and metaanalysis. *Allergy* 2017;72:1133–1147.
5. Jutel M, Agache I, Bonini S, Burks AW, Calderon M, Canonica W, et al. International Consensus on Allergen Immunotherapy II: Mechanisms, standardization, and pharmacoeconomics. *J Allergy Clin Immunol* 2016;137:358–368.
6. Paukert J, Kopelentová E, Králová M, et al. Sledování účinnosti sublingvální alergénové imunoterapie přípravkem Staloral 300 v závislosti na compliance. *Alergie* 2013;15(1):41–50.
7. Doležal T, et al. The Health and economic impact of allergen therapy in patients with allergic rhinoconjunctivitis: Real world evidence from the Czech Republic. EAACI Congress, June 2019.
8. Pokladnikova J, et al. Economic evaluation of sublingual vs subcutaneous allergen immunotherapy. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2008;100:482–489.

RESPIRAČNÍ ALERGIE

AIT u alergie na pyly – polinóza

Alergie na pylové alergeny patří v Evropě k nejčastějším alergickým reakcím na inhalované alergeny. Její klinické projevy (polinóza) postihují v evropských zemích až 40 % populace¹. Senzibilizovat může pyl jakékoliv rostliny, prakticky významné jsou především rostliny větrosprašné. V Evropě bylo vyčleněno 6 základních skupin rostlin produkujících pylové alergeny, na něž je přecitlivělá většina pylových alergiků¹. Jsou to:

bříza (*Betula*) + příbuzné druhy/rody

trávy (*Poaceae*) + obiloviny

olivovník (*Olea*) + jasan (*Fraxinus*)

pelyněk (*Artemisia*) + ambrozie (*Ambrosia*)

drnavec (*Parietaria*) + kopřiva (*Urtica*)

cypřišovitě (*Cupressaceae*) + příbuzné druhy/rody

V podmínkách ČR vyvolávají alergické problémy především alergeny břízy a botanicky příbuzných dřevin z čeledi břizovitých, resp. řádu bukotvarých, dále trávy divoké i kulturní a pelyněk. S postupujícími změnami klimatu lze očekávat postupný nárůst potíží vyvolávaných také pylem ambrozie.

Jen výjimečně může být člověk alergický na jiné pylové alergeny bez současné přecitlivělosti na některý z výše uvedených alergenů. U všech těchto rostlin již byly do současné doby biochemicky definovány hlavní alergeny i řada alergenů vedlejších. Tyto alergeny se využívají jak při diagnostice, tak při vývoji nejvhodnějších směsí alergenů pro AIT.

Zkřížená reaktivita

Řada pylových alergenů vykazuje značný stupeň zkřížené reaktivity. Nejvýraznější **zkřížená reaktivita je u botanicky blízké příbuzných rostlinných druhů/rodů:**

– **Jarní stromy** – bukotvaré, především břizovité, často stačí vyšetření senzibilizace na alergeny břízy;

– **trávy** – velmi silná zkřížená reaktivita, testování a laboratorní vyšetřování jednotlivých druhů trav nemá pro běžnou praxi význam, většinou stačí vyšetření senzibilizace na směs trav nebo jednu travu – např. bojínek (*Phleum*);

– **podzimní plevely** – hvězdnicovité – především pelyněk a ambrozie. Zkřížená reaktivita je zde jen částečná. Slabší testační pozitivita nebo nižší třída při vyšetření specifických IgE u pylu ambrozie při současné silné pozitivě pelyňku

je většinou odraz zkřížené reakce a neznamená nutně klinickou relevanci ambrozie. Pomoci by zde mohla komponentová/molekulární diagnostika.

Mezi nejčastější nepříbuzné zkřížené reakce patří zkřížená senzibilizace/ alergizace mezi pylovými a potravinovými alergeny. U pacientů s alergií na pyly se velmi často setkáváme s projevy zkřížené reakce na potraviny (ovoce, zeleninu a ořechy), což se u pylového alergika klinicky projevuje nejčastěji v podobě orálního alergického syndromu (OAS) po požití zkříženě reagujícího alergenu z ovoce. Častá je např. alergie na pyl břízy a rozvoj OAS po požití syrového ovoce (např. jablko, hruška, broskev...), zeleniny (např. brambor, mrkev, celer) či ořechů. Většinou jde o homologii s alergenem Bet v 1 a po dostatečné tepelné úpravě obvykle vzhledem k termolabilitě těchto alergenů k rozvoji OAS nedochází².

Diagnostika polinózy

Důležitá je především **anamnéza** s určením **sezonního rozvoje obtíží v souvislosti s výskytem pylových alergenů v ovzduší**. Typické **nosní příznaky** (kýchání, svědění sliznic, vodnatá hypersekrece a často také snížená průchodnost nosu) bývají téměř pravidelně provázeny dlouhodobým nebo občasným **podrážděním očních spojivek**. Velmi časté jsou i projevy **bronchiální hyperreaktivity**, případně **průduškového astmatu**. Méně časté jsou projevy pylové alergie **na jiných orgánech**.

Pacient s déletrvající rýmou má být vždy vyšetřen také **otorinolaryngologem** a podle doporučení ARIA³ by nemělo chybět ani **vyšetření zaměřené na reaktivitu dolních cest dýchacích** (spirometrie, případně s bronchodilatačním testem). Vlastní alergologické vyšetření zahrnuje vedle pečlivé anamnézy i kožní testy a vyšetření laboratorní.

Počet dostupných testačních alergenů pro kožní prick testy se v posledních letech výrazně snížil a jejich nabídka v ČR pokrývá pouze základní skupiny pylů, které většinou korespondují s nabídkou alergenů terapeutických. Přesto zatím zůstávají kožní testy dostupnými alergeny spolu s anamnézou základem alergologického vyšetření.

Před zahájením alergenové imunoterapie je v současné době prakticky vždy doporučeno provést rovněž **vyšetření laboratorní**, jehož cílem je potvrdit přecitlivělost na hlavní alergeny suspektních pylů. Pro laboratorní diagnostiku (vyšetření specif. IgE, komponentová/molekulární diagnostika) jsou k dispozici standardizované pylové alergeny všech výše uvedených významných rostlinných druhů a také některých jejich botanicky příbuzných druhů.

Velká část pacientů s alergií na pyly vykazuje **polyvalentní senzibilizaci** (polysenzibilizaci). V rámci diagnostiky je důležité prokázat především ty alergeny, které jsou v průběhu pylové sezóny **dominantní** příčinou potíží. Vždy vycházíme

z podrobné cílené anamnézy, v poslední době využíváme právě v těchto případech komponentové diagnostiky, která nám umožní rozlišit senzibilizaci na hlavní a vedlejší alergeny (mající v mnoha případech zásadně různý klinický význam). U pacientů s jarními a letními obtížemi dominuje nejčastěji pozitivita na alergeny pylu břízy (Bet v 1) a/nebo bojínku (Phl p 1 a Phl p 5).

Pro diagnostiku (a odlišení nespecifických provokačních vlivů) před zahájením AIT by byly přínosné i **provokační testy alergenem** (spojivkové nebo nazální), zatím však nejsou testovací alergeny pro tuto metodiku v ČR dostupné.

Indikace AIT u polinózy

AIT je u pylové alergie indikována především u projevů **alergické rýmy**, ať už samostatné nebo s konjunktivitidou, často také ve spojení s průduškovým astmatem⁴.

a) Charakter onemocnění, faktory související s pacientem

1. Pacienti s perzistující středně těžkou nebo těžkou AR v prokazatelné souvislosti s expozicí pylovému alergenu a s potvrzenou IgE přecitlivělostí na tento alergen (anamnéza, kožní testy, vyšetření sIgE, případně provokační nazální testy), u nichž nevykazuje adekvátní farmakoterapie (AH, INS) dostatečný efekt.
2. Pacienti s lehčí formou AR, kteří preferují léčbu s dlouhodobým efektem na AR a chtějí využít i preventivní efekt AIT na rozvoj průduškového astmatu.
3. AR (charakter jako v bodu 1 a 2) + sezonní alergické astma, které je v době zahájení AIT a v jejím průběhu pod kontrolou (podmínkou je FEV1 >70 % n.h.).
4. Před zahájením AIT musí být splněno:
5. Pacienti jsou adekvátně poučeni a souhlasí s dlouhodobou terapií (3–5 let).
6. Je dostupný příslušný terapeutický alergen s prokázanou účinností.
7. Velký důraz je kladen na preference a možnosti pacienta při výběru formy a schématu léčby.
8. Nejsou přítomny kontraindikace AIT (viz obecná část).
9. Léčbu vede specialista alergolog, u injekční léčby na pracovišti vybaveném pro zvládnání případné anafylaktické reakce.

b) Pro správnou indikaci AIT a efekt léčby má velký význam hodnocení stupně a četnosti senzibilizace:

Monosenzibilizovaní pacienti

Prokázán jeden dominantní pylový alergen (případně skupina vysoce homologních alergenů) s dostatečně dlouhou dobou květu, kdy období potíží dobře

odpovídá výsledkům kožních testů a/nebo laboratorních vyšetření. AIT je zde jednoznačně indikována.

Pozn.: Zahajovat AIT pro alergy, které kvetou jen 1–2 týdny většinou nemá smysl, protože adekvátní farmakoterapie je v tomto případě obvykle výhodnějším postupem.

Polysenzibilizovaní pacienti (většina pylových alergií)

Před zahájením AIT je nutno prokázat senzibilizaci pacienta na dominantní klinicky významné alergy. Polyvalentní alergie není kontraindikací AIT, ale je nutné pacientovi vysvětlit, že podávání jedné série nemůže ovlivnit jeho potíže v plném rozsahu. Doporučovaným řešením (za předpokladu dobré spolupráce pacienta při dlouhodobé léčbě) je buď **postupná AIT jednotlivými relevantními alergy** (po ukončení AIT jedním alergenem se zahájí AIT dalším alergenem) **nebo souběžná AIT** (souběžně podáváme 2 různé vakcíny). Blíže viz příslušná kapitola.

Aplikační formy a vedení léčby

Aplikační forma je buď SCIT nebo SLIT (roztok alergenu nebo sublingvální tablety). Celková doba AIT by měla trvat vždy alespoň 3 roky soustavně nebo s přerušením podle zvoleného schématu. V praxi se používají tři různé přístupy:

1. **Celoroční kontinuální léčba**, která má nejdelsí tradici a její dlouhodobý efekt je nejlépe doložen. Využívá se při SCIT i SLIT.
2. **Předsezonně-sezonní podávání**, při němž je alergenový extrakt podáván po dobu 6 měsíců v roce a aplikace každoročně končí s ukončením sezony květu rostliny, jejíž pylové alergy aplikovaný extrakt obsahuje. Tento přístup bývá používán hlavně při SLIT.
3. **Předsezonní podávání** je obvykle užíváno při SCIT depotními formami alergenových extraktů. U tohoto přístupu bývá nutné léčbu každoročně opakovat.

Vlastní aplikační schéma a dávkování se vždy řídí doporučením jednotlivých výrobců vakcín.

Účinnost AIT

Účinnost AIT je možno hodnotit pouze sledováním skóre příznaků a spotřebou medikace v pylové sezoně. Neexistuje objektivní parametr (kožní testy ani laboratorní vyšetření), kterým by bylo možno efekt terapie potvrdit.

Krátkodobý efekt na potlačení příznaků AR a snížení dávek užívané úlevové farmakoterapie v sezoně následující bezprostředně po ukončení AIT byl prokázán v četných studiích u všech uvedených forem alergenové imunoterapie.

Dlouhodobý efekt na AR přetrvávající i v dalších letech po ukončení AIT byl prokázán u kontinuálně podávané SCIT pylovými extrakty (14, 84, 63) a u kontinuálně podávané SLIT⁴.

Souhrnně lze konstatovat, že do současnosti jediné kontinuální celoroční aplikace AIT po dobu minimálně 3 let prokázala v některých studiích přetrvávající dlouhodobou účinnost i po ukončení AIT. Předsezonně-sezonní aplikace (SLIT) po dobu 3 let prokázala účinnost s přesahem až 2 let po ukončení AIT⁵. Předsezonní aplikace AIT prokazatelně snižuje potíže v navazující pylové sezoně, zatím ale nejsou k dispozici dostatečné podklady, které by jasně prokazovaly dlouhodobější přetrvávání efektu po ukončení této léčby.

Preventivní efekt AIT

Preventivní efekt na rozvoj astmatu byl prokázán především u dětí a adolescentů. **Krátkodobý preventivní efekt** (do 2 let po ukončení IT) byl prokázán při tříletém kontinuálním podávání AIT (SCIT a SLIT) dětem a adolescentům s pylovou alergií⁴.

Dlouhodobý preventivní efekt na rozvoj astmatu byl hodnocen především ve studiích se SCIT, což je dáno i výrazně delším užíváním této formy AIT. Prevence rozvoje astmatu byla prokázána ve dvou studiích hodnotících efekt předsezonní SCIT travním alergenem u dětí⁴ a u dětí léčených kontinuální SCIT travním extraktem ve studii PAT⁶⁻⁸. Pro průkaz preventivního efektu SLIT tabletovou formou travního extraktu je zatím nejvýznamnější studie GAP⁹, která prokázala dlouhodobě snížený výskyt astmatických příznaků i spotřeby antiastmatických léků, a to zejména u dětí v nejnižší věkové skupině. Nicméně efekt na délku doby do rozvoje astmatu se neprokázal.

Současné možnosti AIT u pacientů s pylovou alergií v ČR

Depotní injekční léčba

Alutard SQ (depotní standardizované extrakty alergenů adsorbované na hydroxid hlinitém), doporučené podávání kontinuálně celoročně.

- *Betula verrucosa* (bříza bradavičnatá) – k dispozici jsou úvodní i pokračovací vakcíny;
- směs 3 druhů stromů (*Alnus glutinosa*, *Betula verrucosa*, *Corylus avellana* aa) – k dispozici jsou jen pokračovací vakcíny;
- směs 6 druhů trav a žita setého (*Arrhenatherum elatius*, *Dactylis glomerata*, *Festuca pratensis*, *Lolium perenne*, *Phleum pratense*, *Poa pratensis*, *Secale cereale*) – k dispozici jsou jen pokračovací vakcíny;
- *Phleum pratense* (bojinek luční) – k dispozici jsou jen pokračovací vakcíny.

Pollinex Tree [depotní standardizovaný extrakt alergenů pylů 3 stromů modifikovaný glutaraldehydem a adsorbovaný na tyrosin: bříza (*Betula*

spp.), olše (*Alnus* spp.) a líska (*Corylus* spp.)], doporučené podávání presezonně.

Pollinex Rye (depotní standardizovaný extrakt alergenů pylů 13 běžných trav modifikovaný glutaraldehydem a adsorbovaný na tyrosin), doporučené podávání presezonně.

Forma sublingvální

Roztoky

Staloral 300, doporučené podávání celoročně nebo pre- a ko-sezonně po dobu 6 měsíců v roce (výrobce Stallergenes)

Staloral 300 roztok (standardizovaný extrakt z pylů 5 trav)

Staloral 300 roztok (standardizovaný extrakt z pylu břízy)

Staloral 300 roztok (standardizovaný extrakt z pylů stromů: bříza bělokorá, olše lepkavá, líska obecná)

Staloral 300 roztok (standardizovaný extrakt z pylu jasanu)

Staloral 300 roztok (standardizovaný extrakt z pylu jalovce)

Staloral 300 roztok (standardizovaný extrakt z pylu pelyňku černobýl)

Staloral 300 roztok (standardizovaný extrakt z pylu ambrozie peřenolisté)

Tablety

Oralair tbl. [standardizovaný lyofilizovaný extrakt z pylů trav: srha laločnatá (*Dactylis glomerata* L.), tomka vonná (*Anthoxanthum odoratum* L.), jilek vytrvalý (*Lolium perenne* L.), lipnice luční (*Poa pratensis* L.) a bojínek luční (*Phleum pratense* L.)], doporučené podávání pre- a ko-sezonně po dobu 6 měsíců v roce (výrobce Stallergenes)

Grazax tbl. [standardizovaný lyofilizovaný extrakt travního pylu z bojínku lučního (*Phleum pratense* L.)], doporučené podávání kontinuálně celoročně, případně pre a ko-sezonně po dobu 6 měsíců v roce (výrobce ALK)

Itulazax tbl. [standardizovaný lyofilizovaný extrakt z pylu břízy bradavičnaté (*Betula verrucosa* L.)], doporučené podávání kontinuálně, resp. pre- a ko-sezonně 6 měsíců v roce (výrobce ALK)

Ragwizax tbl. [standardizovaný lyofilizovaný extrakt z pylu ambrozie peřenolisté (*Ambrosia artemisiifolia* L.)], doporučené podávání kontinuálně, resp. pre- a ko-sezonně po dobu 6 měsíců v roce (výrobce ALK)

Pylová informační služba

Pro upřesnění diagnostiky a terapie polinózy jsou v celé Evropě a od roku 1992 také v naší republice k dispozici informace Pylové informační služby (PIS). Tyto informace umožňují poměrně přesně zvolit adekvátní diagnostické alergeny

pro kožní testování a/nebo laboratorní vyšetření, současně umožňují v průběhu pylové sezony včas zahájit doplňkovou farmakoterapii, která pacientovi zajistí co nejvyšší kvalitu života v období květu „jeho“ pylového alergenu. Informace jsou dostupné v řadě sdělovacích prostředků a na internetu na adrese www.pylovasluzba.cz. Na adrese www.polleninfo.org jsou pravidelně aktualizovány informace ze zemí Evropy, které jsou zapojené do pylového monitoringu (vhodné např. při plánování dovolené). Existuje rovněž několik aplikací pro chytré telefony, které data PIS využívají. Ty uživatelům poskytují personalizované informace o pylové situaci a rozvoji možných alergických problémů na základě předem zadaných individuálních informací uživatele o typických alergických potížích, zavedené léčbě či místě aktuálního pobytu konkrétního jedince.

LITERATURA

1. D'Amato G, Cecchi L, Bonini S, et al. Allergenic pollen and pollen allergy in Europe. *Allergy* 2007;62(9):976–990. doi:10.1111/j.1398-9995.2007.01393.x
2. Fuchs M, et al. Potravinová alergie a intolerance. *Mladá fronta* 2016, 447 pp.
3. Bousquet J, Khaltaev N, Cruz AA, Denburg J, Fokkens WJ, Togias A, et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) 2008 update (in collaboration with the World Health Organization, GA(2)LEN and AllerGen). *Allergy* 2008; 63 (suppl 86):8–160.
4. Allergen Immunotherapy Guidelines Part 2: Recommendations, EAACI 2017 ISBN 978-3-9524815-1-6.
5. Didier A, Malling HJ, Worm M, Horak F, Sussman GL. 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. 2015 May 22. doi:10.1186/s13601-015-0057-8
6. Moller C, Dreborg S, Ferdousi HA, Halken S, Host A, Jacobsen L, et al. Pollen immunotherapy reduces the development of asthma in children with seasonal rhinoconjunctivitis (the PAT-study). *J Allergy Clin Immunol* 2002;109:251–256.
7. Niggemann B, Jacobsen L, Dreborg S, Ferdousi HA, Halken S, Host A, et al. Five-year follow-up on the PAT study: specific immunotherapy and long-term prevention of asthma in children. *Allergy* 2006;61:855–859.
8. Jacobsen L, Niggemann B, Dreborg S, et al. Specific immunotherapy has long-term preventive effect of seasonal and perennial asthma: 10year follow-up on the PAT study. *Allergy* 2007;62(8):943–948. doi:10.1111/j.1398-9995.2007.01451.x
9. Valovirta E, Petersen TH, Piotrowska T, et al. Results from the 5-year SQ grass sublingual immunotherapy tablet asthma prevention (GAP) trial in children with grass pollen allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2018;141(2):529–538.e13. doi:10.1016/j.jaci.2017.06.014

AIT U PACIENTŮ S ALERGIÍ NA ROZTOČE

Alergie na roztoče je uváděna jako jedna z hlavních příčin rozvoje alergické rýmy a astmatu. Udává se, že **1–2 % světové populace jsou senzibilizována alergeny roztočů**, což představuje 65–130 miliónů lidí¹.

Roztoči (*Acaroidae*) představují velmi širokou taxonomickou skupinu zahrnující asi 40 000 druhů. Z alergologického hlediska jsou u nás významní **roztoči bytového prachu (HDM – house dust mites)** a to především *Dermatophagoides*

pteronyssinus a *Dermatophagoides farinae* patřící do rodiny *Pyroglyphidae*. Tito drobní členovci (300–600 µm) jsou běžnou součástí domácího prachu a jsou tak (spolu s alergeny domácích zvířat) nejvýznamnějšími celoročními alergeny. Vzhledem k silnému prozánětlivému působení je přecitlivělost na jejich alergeny považována za významný rizikový faktor rozvoje astmatu². Optimální teplota pro přežívání a množení roztočů je 25–30 °C a optimální vlhkost 65–75 %. Prahové množství pro senzibilizaci disponovaných jedinců roztočovými alergeny je 1–2 µg v jednom gramu prachu a množství postačující k vyvolání záchvatu astmatu je 10 µg/gram prachu. V běžné domácnosti je přítomno od 1 do 35 µg alergenu Der p1 a Der f1 v 1 g prachu z podlahy a 3–50 µg v jednom gramu prachu z postele³.

Dosud bylo popsáno **23 alergenních molekul roztočů**, které jsou označeny prvními třemi písmeny názvu rodu (např. Der), prvním písmenem druhu (např. p, f) a pořadovým číslem, pod nímž byla molekula popsána.

Více než 90 % pacientů s přecitlivělostí na roztoče je souběžně **senzibilizováno alergeny z *D. pteronyssinus* i *D. farinae***, a to především hlavními alergeny (Der p1, Der f 1 a Der p 2, Der f 2), které jsou přítomny v tělech roztočů (Der p/f 2) a v jejich fekáliích (Der p/f 1). U hlavních alergenů roztočů *Dermatophagoides* (zejména u Der p 2 a Der f 2, významně méně u Der p1 a Der f 1) byla prokázána významná sekvenční homologie aminokyselin dosahující 80–85 % a v důsledku toho i zkřížená reaktivita. Zastoupení alergenních molekul u obou druhů alergologicky důležitých roztočů je velmi podobné, nikoli však zcela identické. Senzibilizaci na některé další, minoritní alergeny obou druhů lze prokázat v menší míře, nepravidelně a v nižším titru IgE protilátek^{3,4}.

Alergenicitu roztočových alergenů je dána do určité míry jejich **biologickou aktivitou**. Pro rozvoj alergické reakce je důležitá **enzymatická aktivita** alergenů Der p 1 a Der f 1, které působí jako cysteinové proteázy. Narušením spojů mezi epiteliálními buňkami usnadňují průnik alergenu do submukózy a přímo aktivují imunitní buňky k Th2 odpovědi³. Také některé další minoritní alergeny svojí biologickou aktivitou podporují alergický zánět v různých jeho fázích.

Hlavní alergeny roztočů (Der p 1, 2 a Der f 1, 2) se vyskytují v mnoha variantách (izotypech) daných genovým polymorfismem, což ovlivňuje jejich rozeznávání T lymfocyty a produkci IgE protilátek³. Variabilita ostatních alergenových molekul je zřejmě obdobná, ale je méně prozkoumána. Často citovaná zkřížená reakce roztočů bytového prachu s potravinovými alergeny (krevetami, hlemýždi), která je způsobena evolučně stálou aminokyselinovou sekvencí molekuly tropomyosinu Der p/f 10 (resp. Pen m1, Ani s 3), se v našich podmínkách téměř nevyskytuje⁴.

Alergeny roztočů vyvolávají klasickou specifickou Th2 odpověď se zapojením T a B lymfocytů a produkcí IgE protilátek a cytokinů typických pro alergickou reakci I. typu. K výrazné **prozánětlivé odpovědi**, která je pro roztoče typická,

přispívá kromě zmíněné biologické aktivity některých alergenních molekul také **aktivace složek nespecifického imunitního systému**, například nespecifická aktivace dendritických buněk po vazbě roztočových alergenů na toll-like receptory epitelálních buněk. Prozánětlivě působí i nespecifická reakce imunitního systému na nealergenní součásti těl roztočů (beta-glukany, chitin a lipopolysacharidy)³.

Alergeny užívané k AIT roztočovým alergenem

Diagnostické a terapeutické alergeny užívané v ČR jsou připravovány z vodných extraktů roztočů chovaných na umělých půdách bez obsahu lidských nebo zvířecích proteinů. Výsledný produkt je směs, v níž jsou rovnoměrně zastoupeny hlavní alergeny pocházející z těl i fekálií obou nejdůležitějších druhů roztočů: *D. pteronyssinus* a *D. farinae*. Do extraktů užívaných k subkutánní aplikaci je (na rozdíl od SLIT) přidáno adjuvans (aluminium hydroxid). Jsou užívány pouze **standardizované alergenové extrakty** s prokázanou účinností. U alergenů jednotlivých výrobců je konzistentnost složení, obsahu hlavních alergenů a alergenicity zaručena několikastupňovou kontrolou prováděnou během výroby. Na základě současných znalostí o významu jednotlivých alergenních molekul je v diagnostických i léčebných produktech sledován především obsah hlavních alergenů Der p 1 a Der f 1 a zkříženě reagujících alergenů Der p/f 2. Přítomnost nového klinicky důležitého hlavního alergenu Der p 23 zatím není v užívaných produktech zaručena⁴.

Současné možnosti AIT u pacientů s alergií na roztoče v ČR (dostupnost k 6/2020)

SCIT

Alutard SQ (depotní standardizovaný extrakt alergenů *Dermatophagoides pteronyssinus* a *Dermatophagoides farinae* adsorbovaný na hydroxid hlinitý).

SLIT tablety

Acarizax (standardizovaný lyofilizovaný extrakt z roztočů domácího prachu (*Dermatophagoides pteronyssinus* a *Dermatophagoides farinae*)).

SLIT roztok

Staloral 300 (sublingvální standardizovaný extrakt alergenů roztočů *Dermatophagoides pteronyssinus* a *Dermatophagoides farinae*).

Léčba roztočovým extraktem je kontinuální celoroční, doporučené trvání minimálně 3 roky. Schéma podávání každého produktu je doporučeno výrobcem.

Indikace AIT u pacientů s roztočovou alergií

AIT roztočovým alergenem je indikována u pacientů s respiračními projevy alergie: alergickou rýmou a/nebo astmatem alergického fenotypu.

Před zahájením AIT musí být splněno:

1. Pacient trpí alergickým respiračním onemocněním, které je prokazatelně v příčinné souvislosti s expozicí roztočům.
2. Je prokázána přecitlivělost časného (IgE) typu na alergeny roztočů (anamnéza, kožní testy, vyšetření sIgE, případně provokační nazální testy).
3. Pacienti jsou řádně poučeni a souhlasí s dlouhodobou terapií (3–5 let).
4. Je dostupný příslušný terapeutický alergen s prokázanou účinností.
5. Velký důraz je kladen na preference a možnosti pacienta při výběru formy a schématu léčby.
6. Nejsou přítomny kontraindikace AIT (viz obecná část).
7. Léčbu vede specialista alergolog, u injekční léčby na pracovišti vybaveném pro zvládnání případné anafylaktické reakce.

I. Pacienti s alergickou rýmou

AIT roztočovým alergenem je indikována:

1. U pacientů s perzistující středně těžkou nebo těžkou AR v prokazatelné souvislosti s expozicí roztočovým alergenům a s potvrzenou IgE přecitlivělostí na tyto alergeny, u nichž nevykazuje adekvátní farmakoterapie (AH-antihistaminika, INS-intranazální steroidy) dostatečný efekt.
2. Pacienti s lehčí formou AR, kteří preferují léčbu s dlouhodobým efektem na AR a chtějí využít i preventivního efektu AIT na rozvoj průduškového astmatu.
3. AR (charakter jako v bodu 1 a 2) + alergické astma (obvykle intermitentní nebo lehké perzistující), které je v době zahájení AIT a v jejím průběhu pod kontrolou (podmínkou je FEV1 >70 % n. h.).

Efekt AIT roztočovým alergenem u pacientů s AR

V četných studiích byl prokázán efekt léčby SCIT a SLIT (charakterizovaný redukcí příznaků AR, snížením spotřeby úlevové medikace a zvýšením kvality života) v léčbě celoroční AR dospělých i dětí způsobené alergií na roztoče. Nebyly shledány rozdíly v účinnosti SLIT a SCIT. Volba formy AIT je dána preferencemi pacienta⁵.

V některých studiích byl prokázán efekt přetrvávající po ukončení AIT roztočovým extraktem jak ve formě tablet,⁶ tak i ve formě SCIT⁷. Podmínkou dosažení dlouhodobého efektu je minimálně tříleté trvání léčby⁵.

II. Pacienti s astmatem

AIT extraktem roztočů v léčbě astmatu je indikována:

1. U pacientů s astmatem alergického fenotypu v prokazatelné souvislosti s expozicí roztočovým alergenům a s potvrzenou IgE přecitlivělostí na tyto

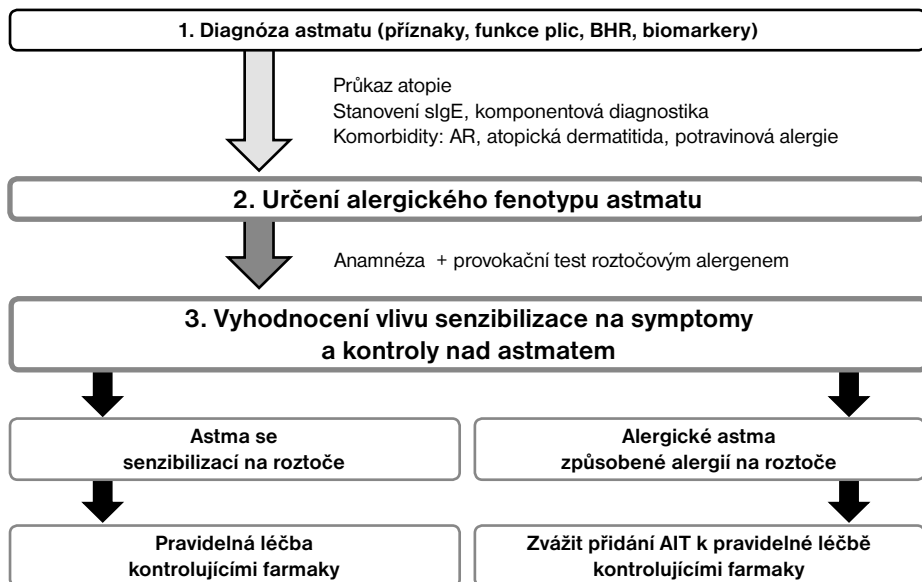
alergeny (anamnéza, kožní testy, vyšetření sIgE případně provokační nazální testy) se současnými projevy alergické rýmy nebo bez nich (obvykle 1. a 2. stupeň tíže astmatu podle GINA)⁸.

2. Podmínkou je plná kontrola astmatu (FEV1 >70 % n. h.) při zahájení a v průběhu terapie.
3. Výjimku představuje pouze SLIT roztočovým extraktem v tabletové formě: Léčbu lze zahájit u pacientů splňujících podmínky bodu 1, u nichž je FEV1 >70 % n. h, ale astma není pod plnou kontrolou a exacerbace astmatu jsou vyvolány expozicí roztočům.⁸

Pro správnou indikaci AIT důležité **rozlišit alergické astma způsobené alergií na roztoče a astma se senzibilizací na roztoče**. Je třeba mít na paměti, že na rozvoji astmatu i vyvolání příznaků se může podílet celá řada různých faktorů viz obr. 1.

Alergii na roztoče u astmatiků proto prokazujeme všemi dostupnými metodami, pokud je to možné včetně provokačního testu (specifický bronchokonstrikční test může být nahrazen nazálním provokačním testem)⁹. Při prokázané přecitlivělosti je rozhodující vazba příznaků astmatu na expozici roztočům. K potvrzení příčinné souvislosti je doporučováno jednorozhodčí sledování závislosti příznaků na expozici roztočům, případně zlepšení po jejich eliminaci před zahájením AIT¹⁰.

Obr. 1: Indikace AIT u pacienta s astmatem a alergií na roztoče



Roztočová AIT je účinná a bezpečná léčba u dospělých i dětí s astmatem alergického fenotypu. Je však třeba pamatovat na to, že většina studií byla provedena u pacientů s AR, případně AR a astmatem lehkého stupně pod plnou kontrolou. Zatím je málo údajů o AIT u pacientů se samotným astmatem, zejména těžšího stupně. Při indikaci AIT u těchto pacientů je proto třeba postupovat s nejvyšší opatrností a stav pacienta trvale sledovat.

Nedostatečná kontrola nad astmatem je obecně hlavním rizikovým faktorem pro těžké až fatální vedlejší reakce, a je proto **hlavní kontraindikací** pro SCIT i SLIT, s výjimkou tabletové formy SLIT – viz dále. Další stavy, které jsou relativní KI a/nebo vyžadují zvláštní pozornost, jsou stejné jako u AIT jinými alergeny.

Efekt AIT v léčbě alergického astmatu způsobeného přecitlivělostí na roztoče

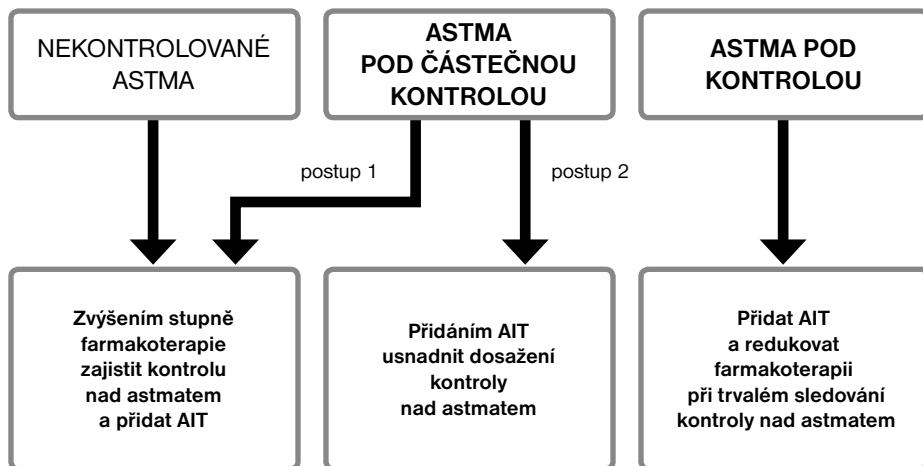
V četných studiích byl prokázán efekt SCIT i SLIT v léčbě dětí i dospělých při sledování obvyklých parametrů užívaných k hodnocení efektu AIT: snížení symptomů astmatu, snížení potřeby antiastmatické medikace a zvýšení kvality života^{11,12,13}.

S nástupem tabletové formy SLIT extraktem roztočů přibývá studií, které prokazují možnost širšího využití AIT také u pacientů, jejichž astma není pod dostatečnou kontrolou. Byl prokázán statisticky významný efekt roztočových tablet na zásadní sledované parametry astmatu (exacerbace, kontrola symptomů, užívaná medikace včetně dávky inhalačních kortikosteroidů). Při zachování protizánětlivé terapie nebylo prokázáno zvýšené riziko závažných nežádoucích účinků AIT roztočovými tabletami^{14,15}.

Vzhledem k příznivým výsledkům uvedených studií doporučuje GINA od r. 2017 zvážit přidání AIT roztočovým extraktem v tabletové formě pacientům trpícím exacerbacemi astmatu po expozici roztočům navzdory užívání terapie 2. a vyššího stupně podle GINA – tedy i pacientům se závažnějším stupněm onemocnění, jejichž astma není pod plnou kontrolou při adekvátní antiastmatické farmakoterapii⁹.

Při začlenění AIT do schématu stupňovité léčby astmatu je nutno trvale monitorovat úroveň kontroly nad astmatem, což je důležitější parametr než jeho tíže. Pokud je astma při zahájení AIT pod úplnou kontrolou, očekáváme, že po přidání AIT bude možno snížit dávku udržovací farmakoterapie při zachování kontroly nad astmatem. U pacienta s částečně kontrolovaným astmatem může AIT roztočovými tabletami spolu se zvýšením dávky protizánětlivé léčby podpořit dosažení kontroly a zlepšit kvalitu života pacienta (obr. 2).

Obř. 2: Možný postup pro přidání AIT tabletovou formou extraktu roztočů u pacientů s různým stupněm kontroly nad astmatem



Pozn: Bezpečnost postupu 2 je třeba ověřit studiemi

Hlavní vylučovací kritérium: FEV1 pod 70 % a těžká exacerbace astmatu v posledním roce

LITERATURA

- Colloff MJ. Dust mites. CSIRO Publishing, (Dordrecht, The Netherlands);2009. <http://www.publish.csiro.au/pid/6022.htm>
- Posa D, Hofmaier S, Arasi S, Matricardi PM. Natural evolution of IgE responses to mite allergens and relationship to progression of allergic disease: a review. *Curr Allergy Asthma Rep* 2017;17(5):28.
- Moingeon P. Progress in the development of specific immunotherapies for house dust mite allergies. *Expert Rev. Vaccines* Early online, 2014;1-11.
- Panzner P, et al. Crosssectional study on sensitization to mite and cockroach allergen components in allergy patients in the Central European region. *Clin Transl Allergy* 2018; 8:19.
- Dhami S, Nurmatov U, Arasi S, Khan T, Asaria M, Zaman H, et al. Allergen immunotherapy for allergic rhinoconjunctivitis: A systematic review and metaanalysis. *Allergy* 2017. doi:10.1111/all.13201
- Bergmann KC, Demoly P, Worm M, Fokkens WJ, Carrillo T, Tabar AI, et al. Efficacy and safety of sublingual tablets of house dust mite allergen extracts in adults with allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 2014;133:1608-1614.
- Huang Y, Wang C, Cao F, et. al. Comparison of Long-term Efficacy of Subcutaneous Immunotherapy in Pediatric and Adult Patients With Allergic Rhinitis. *Allergy Asthma Immunol Res* 2019 Jan;11(1):68-78. doi: 10.4168/aaair.2019.11.1.68
- GINA Report, Global Strategy for Asthma Management and Prevention. 2017. <http://ginasthma.org/2017-gina-report-global-strategy-for-asthma-management-and-prevention/>
- Choi I, Kim S, Won J, Park M. Usefulness of house dust mite nasal provocation test in asthma. *Allergy Asthma Immunol Res* 2017;9:152-157.
- Peroni DG, Boner AL, Vallone G, Antolini I, Warner JO. Effective allergen avoidance at high-titers reduces allergen-induced bronchial hyperresponsiveness. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;149(6):1442-1446.

11. Zielen S, Kardos P, Madonini E. Steroid-sparing effect with allergen-specific immunotherapy in children with asthma: a randomized controlled trial. *J Allergy Clin Immunol* 2010;26:942–949.
12. Jutel M, Rudert M, Kreimendahl F, Kuna P. Efficacy and tolerability of a house dust mite allergoid in allergic bronchial asthma: a randomized dose-ranging trial. *Immunotherapy* 2018;10(13):1149–1161.
13. Compalati E, Passalacqua G, Bonini M, Canonica G. The Efficacy Of Sublingual Immunotherapy for house dust mites respiratory allergy: results of a GA2LEN metaanalysis. *Allergy* 2009;64:1570–1579.
14. Virchow J, Backer V, Kuna P, et al. Efficacy Of a house dust mite sublingual alergen immunotherapy tablet in adults with allergic asthma: a randomized clinical trial. *JAMA* 2016;315:1715–1725.
15. Mosbech H, Deckelmann R, de Blay F, et al. Standardized Quality (SQ) house dust mite sublingual immunotherapy tablet (ALK) reduces inhaled corticosteroid use while maintaining asthma control: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *JACI* 2014;34:568–575.

AIT U OSOB S ALERGIÍ NA JED BLANOKŘÍDLÉHO HMYZU – VENOM IMMUNOTHERAPY (VIT)

Epidemiologie, alergen

V našich podmínkách se setkáváme s alergickou reakcí především po bodnutí **včelou, vosou a sršní**, méně často jsou popisovány také reakce na jed čmeláka, a ještě vzácněji na jed vosíka¹.

Bodnutí blanokřídlým hmyzem je velmi časté – udává se, že 56–95 % populace je alespoň 1 × za život bodnuto blanokřídlým hmyzem. U většiny se vyvine pouze běžná malá **lokální reakce**, případně větší lokální alergická reakce (průměr otoku nad 10 cm s trváním více než 24 hod, často 3–7 dní). U pacientů s větší lokální reakcí nebylo prokázáno zvýšené riziko rozvoje systémové reakce při následném bodnutí^{2,3}.

Z alergologického hlediska je důležitá **reakce systémová**, způsobená alergickou reakcí I. typu na různé složky hmyzího jedu. Podle intenzity a postižení orgánů ji dělíme do 3, podle některých autorů až 4 stupňů – tab. 4¹.

Tab. 4: Systémová reakce: Klasifikace – modifikováno podle Ringa a Messmera¹

Stupeň	Příznaky
1	Generalizované kožní projevy (flush, kopřivka, angioedém)
2	Mírné potíže plicní, kardiovaskulární a/nebo gastrointestinální
3	Anafylaktický šok, ztráta vědomí
4	Zástava srdce, apnoe

Systémová reakce je **častější u dospělých** (0,3–7,5 %) než u dětí (do 3,4 %)⁴. Odhaduje se, že v Evropě zemře ročně až 200 osob v důsledku alergie na bodnutí blanokřídlým hmyzem.

Poměrně častá je **asymptomatická senzibilizace** (9,3–28,7 %), u níž je však riziko rozvoje systémové reakce v budoucnu nízké⁵.

Rizikové faktory pro rozvoj závažné reakce po bodnutí hmyzem⁶

- Vyšší věk pacienta;
- krátký interval od bodnutí do rozvoje systémové reakce (do 5 min);
- komorbidit (zejména kardiovaskulární) a jejich terapie (beta blokátory, dříve i ACE inhibitory (inhibitory enzymu angiotenzin-konvertáza), u kterých ale podle evropských guidelines zvýšené riziko nebylo potvrzeno);
- mastocytóza a /nebo zvýšená hladina tryptázy v séru (nad 11,4 µg/l) je rizikový faktor pro rozvoj alergie na jed blanokřídlého hmyzu a současně i pro závažný průběh systémové reakce.

Diagnostika VIT^{1,7-9}

Pacient s podezřením na alergii na jed blanokřídlého hmyzu je obvykle za-léčen ihned po proběhlé reakci a k alergologickému vyšetření se dostavuje následně s odstupem několika dnů, týdnů, měsíců a nezářídka i let. Alergolog většinou vychází z anamnestických údajů a dokumentace o pohotovostním ošetření, která bývá často velmi stručná. Zatímco **podrobnou anamnézu je optimální provést co nejdříve**, kdy si pacient pamatuje průběh reakce a někdy je i schopen určit druh hmyzu, jímž byl napaden, **vyšetření kožními testy a vyšetření specifických IgE protilátek je nutno provést s časovým odstupem** minimálně 2 týdny od reakce. V případě negativity testů je v případě suspektní anamnézy vhodné vyšetření opakovat za 1–3 měsíce.

1. **Podrobná anamnéza** s detailním popisem reakce a snahou o určení hmyzu.
2. **Fyzikální vyšetření** se zaměřením na urticaria pigmentosa (kožní formu mastocytózy).
3. **Kožní testy**

a/ Prick testy standardizovanými extrakty včelího a vosího jedu (k dispozici je t. č. Soluprick SQ ALK-Abello) stupňovitě od konc. 100 (u rizikových pacientů lze zahájit 10) µg/ml do 300 µg/ml, lze provádět současně uvedenými koncentracemi;

b/ i.d. testy stupňovitě od konc. 0,001 do 1,0 µg/ml.

Pozn: Testovací látky užívané k intradermálním testům (Aquagen, ALK-Abello; Venomil, BencardAllergie; Venomenhal, HAL Allergy) nejsou v ČR registrovány a jejich použití podléhá hlášení Státnímu ústavu pro kontrolu léčiv.

4. **Vyšetření hladiny sérového IgE a specifických IgE** protilátek proti extraktům včelího a vosího jedu. Vzhledem k vysoké příbuznosti jedu vosy a sršně (95% sekvenční homologie) postačuje při podezření na alergii na jed sršně vyšetření specifických IgE proti vosímu jedu. Hodnoty specifického IgE však nekorelují se závažností alergické reakce.
5. **Molekulární, resp. komponentová diagnostika** (doporučené vyšetření ImmunoCAP Immulite) je důležitá při průkazu souběžné pozitivita základních vyšetření (kožní testy a vyšetření specif. IgE) proti extraktům včelího i vosího jedu, s níž se setkáváme u 30–60 % pacientů. Dvojitá pozitivita může být způsobena zkříženou reakcí na molekuly včelího a vosího jedu, méně často se však jedná o skutečnou dvojitou přecitlivělost.

U včely bylo dosud identifikováno 12 různých alergenů. Rutinně je nyní možno vyšetřit **Api m 1, 2, 3, 5 a 10**. Dominantním včelím alergenem je Api m 1, nicméně samotné vyšetření Api m 1 není dostačující. Při **vyšetření širšího panelu** molekul včelího jedu se jednoznačně **zvýšuje senzitivita**, která při vyšetření všech 5 molekul dosahuje 92–94 %. Negativita celého panelu tedy alergii na včelí jed spolehlivě nevylučuje a toto vyšetření nemůže zcela nahradit výše uvedená vyšetření založená na extraktech (IgE k extraktu včelího jedu a/nebo kožní testy), která stále zůstávají nezbytnou součástí diagnostiky^{7, 8}.

U vosy bylo dosud nalezeno 5 alergenových molekul. **Rutinně** je možné vyšetřit **Ves v 1 a Ves v 5**, senzitivita společného vyšetření obou molekul dosahuje 97–100 %. Tyto dvě komponenty jsou tedy pro potvrzení alergie na vosí jed v naprosté většině případů plně dostačující a mohou nahradit vyšetření extraktem⁷.

6. **Test aktivace bazofilů (BAT)**

Vyšetření se v běžné praxi užívá omezeně. Je však indikováno u pacientů s anamnézou systémové reakce po bodnutí hmyzem a negativními kožními i laboratorními testy. Při použití různých koncentrací extraktu jedu nebo molekul lze posuzovat reaktivitu a senzitivitu. Jeho doplnění může být také přínosné u pacientů s prokázanou současnou dvojitou pozitivitou výsledků běžných vyšetření na včelí i vosí jed.

Indikace VIT¹⁰

VIT je indikována u dětí a dospělých, kteří prodělali systémovou alergickou reakci přesahující generalizovanou reakci kožní (2.–4. stupeň podle Ringa a Messmera) a byla u nich prokázána přecitlivělost na jed blanokřídlého hmyzu kožním testem a/nebo vyšetřením specifických IgE protilátek a/nebo testem aktivace bazofilů.

VIT by měla být **zvážena** i u dospělých pacientů s generalizovanými kožními příznaky (1. st. podle Ringa a Messmera), kteří jsou ve vysokém riziku

opakovaného bodnutí hmyzem a/nebo alergie na hmyz snižuje kvalitu jejich života.

VIT není indikována u pacientů s reakcí, pokud senzibilizace k hmyzímu jedu není prokázána. VIT rovněž není indikována u pacientů s neobvyklou reakcí po bodnutí, která není způsobena alergií na jed blanokřídleho hmyzu 1. typu (např. trombocytopenická purpura, vaskulitida, rhabdomyolýza nebo selhání ledvin v důsledku vícečetného bodnutí) ani u pacientů s náhodně prokázanou zvýšenou hladinou s IgE proti jedu blanokřídleho hmyzu (asymptomatická senzibilizace), kteří neprodělali systémovou reakci. Indikací k zahájení VIT není ani velká lokální reakce. U pacientů **s opakovanými a výrazně obtěžujícími velkými lokálními reakcemi** nicméně může být VIT podle posledních doporučení **zvážena**¹⁰.

Kontraindikace VIT a stavy vyžadující zvláštní pozornost¹⁰

Recentní doporučení EAACI přinášejí přehodnocení kontraindikací uváděných dříve. Vzhledem k riziku fatálního průběhu reakce na jed blanokřídleho hmyzu je v současnosti **VIT kontraindikována jen ve velmi omezeném počtu případů**. Vždy je nutné individuálně zvážit přínos a rizika terapie.

Absolutní kontraindikací k podávání VIT podle EAACI doporučení jsou pouze:

- Nízký věk (pod 2 roky věku dítěte);
- těhotenství – KI je zahájení léčby, pokračování možné;
- systémové autoimunitní onemocnění v aktivním stadiu;
- průduškové astma pod nedostatečnou kontrolou;
- AIDS v aktivní formě.

Relativní kontraindikací zůstávají závažná chronická onemocnění nebo stavy, u nichž je nutno posoudit momentální stav pacienta a jeho způsobilost spolupracovat na dlouhodobé terapii: systémová a orgánová autoimunitní onemocnění v remisi, malignity, chronické infekce, poruchy imunity včetně HIV, psychická onemocnění, astma pod částečnou kontrolou.

Kardiovaskulární choroby, časté u pacientů vyššího věku, jsou častým kofaktorem fatální reakce na hmyzí jed. Podle aktuálního doporučení EAACI proto **nejsou tyto choroby kontraindikací** podávání VIT. Kontraindikací VIT není ani **podávání beta-blokátorů** či dříve kontraindikovaná **terapie ACE inhibitory a inhibitory monoaminoxidázy** (tito pacienti však mají být informováni o potenciálních rizicích – možnost sníženého účinku adrenalinu)¹⁰⁻¹².

Imunoterapie u pacientů s alergií na jed blanokřídlého hmyzu

Formy terapie a schéma podávání

V ČR jsou k VIT užívány pouze **standardizované depotní alergenové extrakty včelího a vosího jedu** adsorbované na hydroxidu hlinitém **fy ALK-Abelló**:

Alutard SQ – jed hmyzu *Apis mellifera* (včela medonosná)

– jed hmyzu *Vespula* spp. (rod vosy)

Doporučené podávání kontinuálně celoročně.

Léčba má dvě fáze – iniciální a udržovací.

Vzestupná (iniciální) fáze léčby uvedeným depotním preparátem je aplikována obvykle **v klasickém schématu**, podle něhož zvyšující se dávku alergenu podáváme s.c. v intervalu 1 × týdně do dosažení doporučené udržovací či maximálně tolerované dávky. Při použití tohoto schématu dosáhneme udržovací dávky za cca 15 týdnů. Iniciální fázi lze zkrátit na 6 týdnů, pokud použijeme **cluster metodu**. Ta spočívá v ambulantní aplikaci 2 až 3 injekcí alergenu v jednom sezení podle doporučení výrobce. Rush a ultra-rush podání se s depotními preparáty neprovádí, tato schémata lze realizovat pouze s vodnými preparáty určenými k VIT, které však v ČR nejsou t.č. registrované.

Během **udržovací fáze léčby** je aplikována standardně udržovací dávka 100 µg alergenu s.c. (což je ekvivalent 2 včelích a 5 vosích bodnutí), která poskytuje ochranu naprosté většině pacientů. **Interval** mezi aplikacemi udržovacích dávek se v případě depotního preparátu postupně prodlouží na 6–8 týdnů. Celková doporučená doba podávání VIT je 5 let. **V individuálních případech** lze u pacientů s velmi závažnou reakcí před terapií, u pacientů s prodělanou systémovou reakcí v průběhu VIT, u pacientů s alergií na včelí jed a zvýšeným rizikem dalšího bodnutí a u pacientů se systémovou mastocytózou **zvážit prodloužení léčby** a VIT podávat dlouhodobě (i celoživotně).

U pacientů, kteří prodělali celkovou alergickou reakci po bodnutí navzdory probíhající léčbě udržovací dávkou 100 µg, případně také u pacientů se zvýšeným rizikem mnohočetného pobodání (včelaři), je vhodné zvážit **navýšení udržovací dávky** na 200 µg¹³.

U pacientů s klinicky závažnou i vyšetřením prokázanou souběžnou alergií na včelí i vosí jed je **indikována VIT včelím i vosím jodem**. Léčbu je možno realizovat následně tak, že VIT zahájíme tím druhem hmyzu, u něhož je větší pravděpodobnost dalšího bodnutí. Po dokončení iniciální fáze pak započneme souběžně imunoterapii i druhým druhem hmyzu. Imunoterapii oběma jedy obvykle neaplikujeme pacientovi v jeden den, neboť v případě depotního preparátu má být odstup mezi udržovacími dávkami dvou hmyzích alergenů 2–3 dny (viz doporučení výrobce).

Riziko systémové nežádoucí reakce (NR) během VIT

Riziko systémové NR je 3–6× vyšší u VIT včelím než vosím jedem. Je rovněž zvýšené při zrychleném postupu aplikace vzestupné fáze léčby¹⁴. Naopak u pacientů se zvýšenou hladinou tryptázy či s mastocytózou, u pacientů léčených ACE inhibitory a beta-blokátory, u pacientů s velmi závažnou alergickou reakcí na bodnutí před zahájením terapie, vysokou pozitivitou kožních testů a vysokou hladinou sIgE před léčbou nebylo prokázáno zvýšené riziko závažných NR při VIT^{10,15}.

Prevence NR v průběhu VIT

Pacientům s velkou lokální reakcí po VIT je vhodné podávat dávku VIT rozděleně do obou paží, je možná i premedikace antihistaminiky před aplikací vakcíny.

Účinnost VIT

Nástup ochranného účinku je u VIT rychlý, obvykle bezprostředně po dosažení udržovací dávky¹⁰.

Účinnost léčby je vyšší u pacientů s alergií na vosí jed (91–96 %) než u pacientů s alergií na včelí jed (77–84 %) ¹⁰.

Stejně jako u jiných typů alergenové imunoterapie neexistuje ani u VIT spolehlivý biomarker pro sledování účinnosti. Jedinou spolehlivou metodou je expoziční test¹⁰, který se však v ČR rutinně neprovádí. V klinické praxi je proto doporučeno sledovat a zaznamenávat charakter reakcí na bodnutí v přírodě, která pacient dostane v průběhu VIT i dlouhodobě v dalších letech po jejím ukončení. Určitou orientací o změně imunologické reaktivity u VIT je u části pacientů pokles koncentrace IgE specifického pro relevantní alergen nebo kožní reaktivity, obvykle společně s vzestupem specifických IgG4 protilátek.

Další doporučená opatření

Důležitá je edukace pacienta o vhodných **opatřeních vedoucích ke snížení rizika bodnutí**, která by pacienti měli dodržovat **celoživotně**. Riziko další závažné reakce je vysoké zejména v průběhu vzestupné fáze VIT (včelařům je proto doporučeno po tuto dobu zcela vyloučit kontakt se včelami).

Dalším opatřením je **vybavení pacienta pohotovostními léky** s nácvikem jejich užití (autoinjektor s adrenalinem, kromě něj pacienti obvykle vybavujeme také tabletami nesedativního antihistaminika a tabletami kortikosteroidu).

Otázka trvalého vybavení pohotovostním balíčkem po ukončení terapie není jednoznačně vyřešena. Většina expertů EAACI však pacientům se středně těžkou až těžkou systémovou reakcí před VIT a přetrváváním rizika opakovaného bodnutí trvalé vybavení pohotovostními léky doporučuje i po ukončení VIT¹⁶.

LITERATURA

1. Bilo BM, Rueff F, Mosbech H, Bonifazi F, Oude-Elberink JN. Diagnosis of Hymenoptera venom allergy. *Allergy* 2005;60:1339–1349.
2. Pucci S, D'Alo S, De Pasquale T, Illuminati I, Makri E, Incorvaia C. Risk of anaphylaxis in patients with large local reactions to Hymenoptera stings: a retrospective and prospective study. *Clin Mol Allergy* 2015;13:21.
3. Golden DBK, Kagey-Sobotka A, Norman PS, Hamilton RG, Lichtenstein LM. Outcomes of Allergy to Insect Stings in Children, with and without Venom Immunotherapy. *N Engl J Med* 2004 08/12; 2017/06;351(7):668–74.
4. Bilò MB, Bonifazi F. The natural history and epidemiology of insect venom allergy: clinical implications. *Clin Exp Allergy* 2009 Oct;39(10):1467–76.
5. Sturm GJ, Kranzelbinder B, Schuster C, et al. Sensitization to Hymenoptera venoms is common, but systemic sting reactions are rare. *J Allergy Clin Immunol* 2014;133(6):1635–43.e1.
6. Kučera P. Alergie na jed blanokřídlého hmyzu – klinický obraz, *Alergie* 2017;186–190.
7. Vachová M. Diagnostika alergie na jed Hymenopter, *Alergie* 2017;3:173–180.
8. Vachová M, Panzner P, Kopač P. Routine clinical utility of honey-bee venom allergen components. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2018; 6p 2121–2123.
9. Jakob T, Rafei-Shamsabadi D, Spillner E, Muller S. Diagnostics in Hymenoptera venom allergy: current concepts and developments with special focus on molecular allergy diagnostics. *Allergo J Int* 2017;26(3):93–105.
10. Sturm GJ, Varga EM, Roberts G, et al. EAACI guidelines on allergen immunotherapy: Hymenoptera venom allergy. *Allergy* 2018;73(4):744–764.
11. Muller UR, Haeblerli G. Use of beta-blockers during immunotherapy for Hymenoptera venom allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2005;115:606–610.
12. Stoevesandt J, Hain J, Stolze I, Kerstan A, Trautmann A. Angiotensin-converting enzyme inhibitors do not impair the safety of Hymenoptera venom immunotherapy build up phase. *Clin Exp Allergy* 2014;44:747–755.
13. Rueff F, Wenderoth A, Przybilla B. Patients still reacting to a sting challenge while receiving conventional Hymenoptera venom immunotherapy are protected by increased venom doses. *J Allergy Clin Immunol* 2001;108:1027–1032.
14. Rueff F, Przybilla B, Bilo MB, Muller U, Scheipl F, Aberer W, et al. Predictors of side effects during the build up phase of venom immunotherapy for Hymenoptera venom allergy: the importance of baseline serum tryptase. *J Allergy Clin Immunol* 2010;126:105–111.e5.
15. Bonadonna P, Gonzalez-de-Olano D, Zanotti R, Riccio A, De Ferrari L, Lombardo C, et al. Venom immunotherapy in patients with clonal mast cell disorders: efficacy, safety, and practical considerations. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2013;1:474–478.
16. Bilò MB, Cichočka-Jarosz E, Pumphrey R, Oude-Elberink JN, Lange J, Jakob T, et al.: Self-medication of anaphylactic reactions due to Hymenoptera stings – an EAACI Task Force Consensus Statement. *Allergy* 2016;71(7):931–43.

AIT U POTRAVINOVÉ ALERGIE

Potravinová alergie (PA) představuje dlouhodobě se zvětšující problém, který u postižených osob výrazně zhoršuje kvalitu života. Potravinovou alergií trpí v Evropě cca **8 % dětí a cca 5 % dospělých**¹.

Potravinová alergie se manifestuje **symptomy na různých orgánech**: kůži, orofaryngu, horních a dolních dýchacích cestách, zažívacím traktu, kardiovaskulárním a nervovém systému. Nejzávažnějším projevem je anafylaktický šok, který může být vyvolán i velmi malým množstvím inkriminované potravy.

V některých případech může být tzv. prahovou dávkou jen stopové množství, případně mohou pacienti reagovat na inhalační kontakt s potravinou (aerosol). **Diagnostika PA** se v posledních letech významně zlepšila, zvláště díky rozšiřujícím se možnostem využití molekulární diagnostiky. **Základem terapie** ovšem stále zůstává především **edukace, eliminační dieta a vybavení pacienta pohodotovostním balíčkem**, v indikovaných případech s autoinjektorem s adrenalinem. Pacienti s potravinovou alergií, zvláště při nízké prahové dávce alergenu, mívají výrazně sníženou kvalitu života v důsledku omezení jídelníčku a trvalých obav z nečekané alergické reakce. Navíc se mohou v důsledku omezeného přísunu některých živin rozvinout i nutriční poruchy, zvláště u dětí.

V posledních letech přibývají studie zabývající se **alergenovou imunoterapií** v léčbě **potravinové alergie (PA-AIT)**, jejímž cílem je **navodit toleranci potravin**.

Pozn.: U dětí je nutno počítat s možností spontánního rozvoje tolerance především na kravské mléko, vejce, pšenici a sóju, a proto odložit AIT na věk 4–5 let².

Při **imunoterapii** pravidelně podáváme dosažené tolerované množství potravinového alergenu. K léčbě jsou užívány různé protokoly, které lékař individuálně přizpůsobuje reaktivitě pacienta. Během terapie se zvyšuje individuální prahová dávka nutná k vyvolání alergické reakce. Imunitní systém na pravidelně podávané potravinové alergeny téměř nereaguje, nebo záhy přestane reagovat. Během desenzibilizace byly registrovány změny ve smyslu snížení reaktivity bazofilů a mastocytů, někdy i snížení koncentrace alergen-specifických IgE. Naopak je popisováno zvýšení alergen-specifických protilátek třídy IgG4³. Nelze tak jednoznačně říct, že desenzibilizace je imunitně pasivní děj.

Ideálním výsledkem PA-AIT je **navození dlouhodobé orální tolerance** na orálně podané alergeny i po ukončení aplikace alergenu. Tolerance se však rozvíjí jen u menší části pacientů, často až po řádově několik let podávané imunoterapii. Klíčové mechanismy, které k tomu vedou, se stále zkoumají. Naopak u řady pacientů po přerušení aplikace alergenů dochází k poměrně rychlému návratu alergické reaktivity – došlo tedy pouze k **přechodné desenzibilizaci**. Léčba však někdy zvýší prahové dávky alergenu. U osob s nízkou prahovou dávkou alergenu a alergií na široce rozšířenou potravinu může i pouhé zvýšení prahové dávky vést k výraznému zvýšení kvality života⁴.

Z imunologického hlediska bylo – vedle výše uvedených imunitních změn – popsáno také přechodné zvýšení a následné snížení alergen-specifických IgE. Některé studie prokázaly v průběhu orální imunoterapie (OIT) změny ve vazbě antigenu na IgE. Po 6–12 měsících se objevuje posun od Th2 mediované produkce cytokinů k Th1 profilu. Později v průběhu OIT působením Treg buněk dochází k imunosupresi a klonální anergii. Ukazuje se, že mnohé z těchto změn jsou jen přechodné, a to i v průběhu udržovací léčby⁵.

Formy PA-AIT⁸

- Orální, polykací – OIT;
- epikutánní – EPIT;
- sublingvální – SLIT;
- injekční podkožní – SCIT.

V současné době je **doporučována OIT** u perzistující **alergie na bílkoviny kravského mléka, slepičích vajec a arašídů u dětí** kolem 4–5 let věku⁶.

Klinické studie prokázaly její účinnost ve smyslu zvýšení tolerovaného množství potravin bez vyvolání klinické reakce⁷. Pro OIT jinými potravinovými alergeny není dosud dostatek podkladů. SLIT je lépe tolerována než OIT, je však méně účinná. Jako slibná metoda se jeví i epikutánní forma AIT.

Indikace PA-AIT

Anamnéza systémové alergické reakce na potravinu (vhodnou k AIT).

Senzibilizace na konkrétní potravinové alergeny prokázána kožním testem a laboratorním vyšetřením (sIgE, molekulární diagnostika, event. BAT).

Pozitivní orální provokační test.

Předpoklad dlouhodobé spolupráce pacienta/rodiny po důkladné edukaci týkající se průběhu AIT a jejich rizik.

Klinické centrum vybavené personálně a přístrojově pro provádění léčby a zvládnání NÚ.

Kontraindikace PA-AIT

Absolutní KI

- Špatná adherence k léčbě;
- závažné onemocnění v aktivním stadiu (malignity, systémové autoimunitní onemocnění, eozinofilní ezofagitida nebo jiný eozinofilní zánět zažívacího systému);
- zahájení v těhotenství.

Relativní KI

- Závažná systémová onemocnění v inaktivním stadiu;
- aktivní nekontrolovaná atopická dermatitida;
- chronická kopřivka;
- mastocytóza;
- terapie ACE inhibitory a beta-blokátory.

Provedení OIT

OIT je časově velmi náročnou terapeutickou metodou, která vyžaduje **individuální přístup a velmi dobrou dlouhodobou spolupráci pacienta a jeho**

rodiny. Je proto vázána na specializovaná centra, kde je vedena zkušenými lékaři. Vzhledem k tomu, že nejsou k dispozici standardizované terapeutické alergeny, jsou užívány potraviny v přirozené podobě, potraviny tepelně upravené a potraviny v práškové podobě. Zahájení terapie a vzestupná fáze OIT je vedena pod dozorem lékaře, tolerovanou dávkou pak pacient pravidelně užívá doma. K udržení tolerance je většinou nutné dlouhodobě (někdy celoživotně) pravidelně konzumovat doporučené dávky potraviny.

Bezpečnost OIT

OIT bývá spojena s **velkým množstvím lokálních reakcí** (nejčastěji svědění orofaryngu, periorální exantém a bolesti břicha). **Systémové reakce jsou méně časté.** K faktorům rizikovým pro rozvoj systémových reakcí patří užití terapeutické dávky potraviny nalačno, nepravidelné užívání, fyzická zátěž, akutní infekce, užívání některých léků, menses a nedostatečná kontrola nad astmatem a alergickou rýmou⁶. Pacienti musí být důkladně instruováni, jak vedlejšími reakcím předcházet a vybaveni pohotovostní léčbou k jejich zvládnutí. Další postup po nežádoucí reakci je zcela individuální. Lze využít i premedikace antihistaminikem nebo omalizumab (který ovšem není v ČR v této indikaci hrazen zdravotními pojišťovnami).

Vedle OIT se u potravinové alergie **testují i další metody AIT** – SCIT, epikutánní aplikace a v poslední době rovněž AIT rekombinantními proteiny, peptidy, event. AIT s využitím plazmidové DNA. Zkoumají se také metody, které mohou ovlivnit imunitní odpověď alergen-nespecifickou cestou. Jedná se o využití některých preparátů klasické čínské medicíny, anti-IgE protilátek, anti-IL-5 protilátek, antagonistů TLR-9, probiotik, případně prebiotik. Ve výzkumu jsou rovněž kombinace obou výše uvedených postupů. Zatím není dostatek podkladů pro doporučení kterékoliv z těchto metod^{6,8}, ať už z důvodu dosavadní malé účinnosti, významných nežádoucích účinků nebo velmi vysoké ceny.

Jediný komerční preparát, který byl dosud (2020) schválen FDA, je Palforzia. Jedná se o přípravek určený k orální AIT alergie na arašidy u dětí ve věku 4–17 let v době zahájení léčby, po dovršení 18 let je ale možné v AIT tímto přípravkem pokračovat⁹.

K dnešnímu dni lze konstatovat, že přes všechny dosavadní výzkumy dosud není pro PA k dispozici obecnější metoda AIT, která by mohla být doporučena pro širokou praxi. Z toho důvodu uvádíme pouze rámcové informace o PA-AIT, podrobnosti je nutné vyhledat v aktuální literatuře týkající se dané problematiky.

LITERATURA

1. Nwaru BI, Hickstein L, Panesar SS, Roberts G, Muraro A, Sheikh A, et al. Prevalence of common food allergies in Europe: a systematic review and metaanalysis. *Allergy* 2014;69:992–1007.

2. Wong GW. Epidemiology: international point of view, from childhood to adults, food allergens. *Chem Immunol Allergy* 2015;101:30–37. doi:10.1159/000371662
3. Fuchs M, et al. Potravinová alergie a intolerance. *Mladá fronta* 2016, 447 pp.
4. Bělohlávková S. Imunoterapie potravinové alergie. *Alergie* 2019;1:57–63.
5. Wood RA. Food allergen immunotherapy: Current status and prospects for the future. *J Allergy Clin Immunol* 2016;137(4):973–982. doi:10.1016/j.jaci.2016.01.0018
6. Pajno GB, Fernandez-Rivas M, Arasi S, et al. EAACI Allergen Immunotherapy Guidelines Group. EAACI Guidelines on allergen immunotherapy: IgE-mediated food allergy. *Allergy* 2018 Apr;73(4):799–815.
7. Nurmatov U, Dhami S, Arasi S, Pajno GB, Fernandez-Rivas M, Muraro A, et al. Allergen immunotherapy for IgE mediated food allergy: a systematic review and metaanalysis. *Allergy* 2017;72:1133–1147.
8. Muraro A, Roberts G. (eds.), et al. EAACI GUIDELINES – Allergen Immunotherapy Guidelines, Part 2: Recommendations. 2017.
9. <https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/allergenics/palforzia>

Závěr

Aktuální „Průvodce“ – blížíme se k modelu individualizované léčby?

Třetí přepracované vydání českého „Průvodce alergenovou imunoterapií“, které držíte v ruce, vychází z publikace EAACI „Allergen Immunotherapy Guidelines“ z roku 2017, kde je velký důraz kladen na dodržení zásad mezinárodního systému GRADE a na požadavky systému AGREE¹.

Systém **GRADE** (Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluations) byl zaveden v roce 2005 s cílem přiblížit dosud užívané metody EBM (medicíny založené na důkazech) potřebám praxe. Doporučení na základě systému GRADE nevychází pouze z prokázaného účinku léku/ léčebného postupu (EBM), ale zohledňuje také další v klinické praxi důležité faktory: bezpečnost a náklady doporučeného postupu a preference pacienta.

Systém **AGREE** (Appraisal of Guidelines for Research and Evaluation) hodnotí doporučení z hlediska 6 důležitých domén: 1. Předmět doporučení a účelnost, 2. Přístupnost pro širší spektrum poskytovatelů péče, 3. Odborné zpracování důkazů, 4. Srozumitelnost, 5. Použitelnost v praxi, 6. Nezávislost.

Vypracování **evropských Guidelines pro AIT** vyžadovalo shromáždění všech publikovaných klinických studií, vyhodnocení jejich kvality, provedení metaanalýz vybraných srovnatelných studií odpovídajících požadavkům². Velkým problémem byla přitom diverzita studií týkající nejrůznějších dat: charakteru pacientů (dospělí, děti, mono-polyvalentní alergie, diagnóza, trvání nemoci), použitých alergenů (výrobce, typ alergenu, obsah kauzálních alergenů, SCIT, SLIT, roztoky, tablety) délka a schéma podávání (kontinuální, presezonní, pre- a ko-sezonní) a v neposlední řadě uspořádání studií, volba sledovaných proměnných a způsob jejich vyhodnocení.

Kvalitní prospektivní dvojitě zaslepené placebem kontrolované studie, na

jejichž základě je možné dát jednoznačná doporučení, se objevují teprve v posledních letech, stále však zdaleka nejsou uspokojivě zodpovězeny všechny v praxi důležité otázky. Chybí například přímé srovnání účinnosti SCIT a SLIT a srovnání účinku terapeutických alergenů různých výrobců, případně jejich možná vzájemná nahraditelnost.

Velmi vágní jsou také otázky ekonomického dopadu AIT: Ekonomický přínos (cost/effectiveness) je prokázán ve studiích pouze v léčbě alergické rýmy (s astmatem nebo bez astmatu) a u pacientů alergických na jed blanokřídlého hmyzu s vysokým rizikem bodnutí³.

Přenesení závěrů mezinárodních doporučení do praxe v jednotlivých zemích musí respektovat úroveň zdravotnických služeb, dosažitelnost alergenů a dostupnost odborné alergologické péče. V tomto ohledu se ukazuje, že řada problémů existujících v některých jiných zemích, je u nás vyřešena, protože AIT je poskytována pouze lékaři se specializací alergologie a klinická imunologie a potřebné diagnostické i léčebné alergeny jsou dostupné.

Velký důraz EAACI Guidelines je nově kladen právě na **rozšíření informací o AIT i mimo obor alergologie a klinická imunologie**. V našich podmínkách je potřeba zaměřit se především na **lékaře první linie**⁴, jejichž úkolem je:

- rozeznat alergické příznaky a včas odeslat pacienta k alergologickému vyšetření;
- seznámit se s principy AIT a doporučit ji alergikům jako možnost kauzální léčby;
- podporovat adherenci pacienta k terapii⁵;
- být schopen adekvátně zasáhnout při výskytu komplikací (zejména při SLIT).

Další důležitou skupinou jsou **farmaceuti**, kteří by měli upozornit pacienta opakovaně kupujícího volně prodejné antialergické léky na vhodnost alergologického vyšetření. Informace o možnostech AIT je třeba rozšířit i na další odborné lékaře, kteří se setkávají s alergickými pacienty (ORL, TRN, dermatologie, interna, pediatrie).

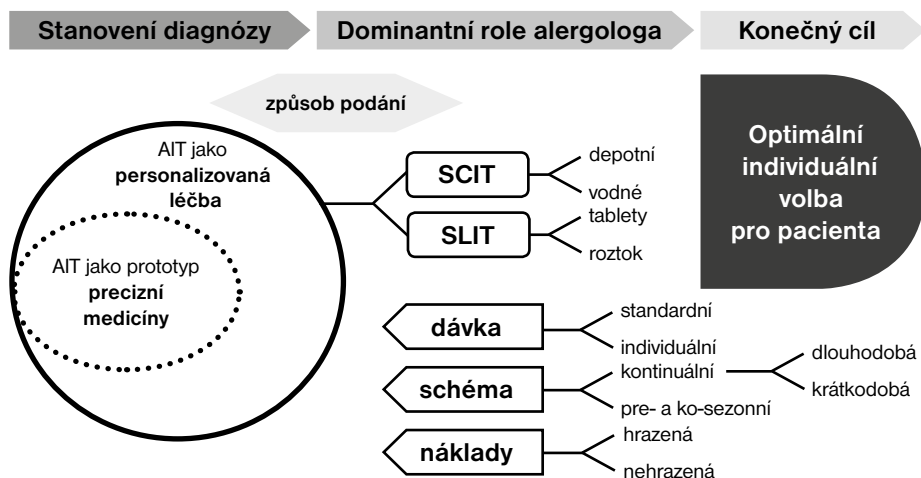
Nejdůležitější cílovou skupinou pro edukaci jsou **pacienti** sami. Po stanovení diagnózy alergického onemocnění je nutné seznámit pacienta s jeho podstatou a v indikovaných případech navrhnout AIT jako kauzální léčbu. V průběhu AIT je pak důležité trvale udržovat adherenci pacienta k léčbě, opakovaně kontrolovat jeho stav a zdůrazňovat nutnost minimalizace rizika nežádoucích účinků. Trvalá komunikace je důležitá zejména u SLIT, která klade velké nároky na samotného pacienta užívajícího léčbu bez dozoru lékaře.

Komunikaci a edukaci je třeba individualizovat podle věku a schopností pacienta porozumět problematice. V současné době je možné **využít mobilních technologií**, které jsou atraktivní zejména pro mladší generaci: Při dobré spolupráci je možno získat data důležitá pro sledování stavu pacienta [typ a intenzitu

potíží, jejich vazbu na expozici alergenu (pyl), adhezenci k léčbě a její efekt, u AIT vyhodnocení efektu léčby]. U nás byla zavedena aplikace AllergyMonitor, mobilní aplikace pro denní záznam projevů alergické rýmy a průduškového astmatu pacientů s polinózou. Na základě dobré spolupráce s pacientem je možno realizovat moderní přístup k terapii založený na individualizaci (personalizaci) navrhované léčby (obr. 3).

Obr. 3: AIT jako prototyp precizní personalizované léčby⁴

Alergolog ručí za správnost indikace AIT a užití alergenu odpovídajícího požadavkům EBM. Volba formy a schématu podávání je prováděna ve spolupráci s pacientem individuálně podle jeho preferencí a možností.



AIT splňuje 3 hlavní požadavky na **individualizovanou léčbu**: jsou identifikovány základní mechanismy onemocnění a kauzální faktory, je k dispozici přesná diagnostická metoda na molekulární úrovni a je k dispozici léčba cíleně ovlivňující (blokuující) mechanismy nemoci⁶.

Individuální přístup se v současné době týká hlavně volby formy a schématu léčby. Již nyní lze však racionalizovat AIT s využitím molekulární diagnostiky, která umožňuje rozlišit senzibilizaci klinicky irelevantními a zkříženě reagujícími alergenními molekulami. Ve výhledu se očekává stále větší využívání této diagnostické metody. Vzhledem k probíhajícímu intenzivnímu výzkumu rekombinantních alergenů a jejich využití v terapeutických vakcínách lze při spojení těchto metod v budoucnosti předpokládat také zavedení AIT rekombinantními alergeny do běžné praxe neboli doslova „léčba šitá na míru“ každému pacientovi.

LITERATURA

1. Larenas-Linnemann D. Worldwide allergen immunotherapy guidelines: Evidence and experience-based. *Allergol Immunopathol (Madr)* 2017;45(S1):17–22.
2. Muraro A, et al. Allergen Immunotherapy Guidelines Part 1: Systematic reviews, EAACI 2017 ISBN 978-3-9524815-0-9.
3. Allergen Immunotherapy Guidelines Part 2: Recommendations, EAACI 2017 ISBN 978-3-9524815-1-6.
4. Jutel M, Papadopoulos NG, Gronlund H, Hoffman HJ, Bohle B, Hellings P, et al. Recommendations for the allergy management in the primary care. *Allergy* 2014;69(6):708–18.
5. Pitsios C, Dietis N. Ways to increase adherence to allergen immunotherapy. *Curr Med Res Opin* 2018:1–9.
6. Canonica GW, Bachert C, Hellings P, et al. Allergen Immunotherapy (AIT): a prototype of Precision Medicine. *World Allergy Organ J* 2015;8(1):31. Published 2015 Nov 10. doi:10.1186/s40413-015-0079-7

Poděkování

Autoři děkují za významnou pomoc při přípravě textu všem kolegům, kteří laskavě přispěli svými radami a zkušenostmi, zejména prof. Petru Panznerovi, MUDr. Martině Vachové, MUDr. Simoně Bělohlávkové, MUDr. Tomáši Doležalovi a oběma recenzentům, MUDr. Ireně Krčmové a doc. Petru Kučerovi.

PRŮVODCE ALERGENOVOU IMUNOTERAPIÍ

Doporučení České společnosti alergologie a klinické imunologie ČLS JEP

Autoři:

Ondřej Rybníček, Ester Seberová

Recenzenti:

prim. MUDr. Irena Krčmová, CSc., doc. MUDr. Petr Kučera, Ph.D.

Vydavatel:



Sídlo:

Pod Pramenem 1
140 00 Praha 4
IČO: 48033961

Kancelář:

Brumovická 24
102 00 Praha 10

info@tigis.cz

www.tigis.cz

Místo a rok vydání:

Praha 2021

Vydání:

3. přepracované vydání

ISBN 978-80-87323-18-2

Publikace vydána s přispěním



Allergy Therapeutics

STALLERGENES  GREER
Life beyond allergy