

# ARIA 2019: Doporučení péče o pacienty s alergickou rýmou v České republice

## 2019 ARIA: Care pathways for allergic rhinitis – Czech Republic

Lokální koordinátor: ESTER SEBEROVÁ<sup>1</sup>

Autoři: CLAUS BACHERT<sup>2</sup>, WYTSKE J. FOKKENS<sup>3</sup>, TORI HAAHTELA<sup>4</sup>, PETER W. HELLINGS<sup>5</sup>, LUDGAR KLIMEK<sup>6</sup>,  
NICOLAOS G. PAPADOPOULOS<sup>7</sup>, OLIVER PFAAR<sup>8</sup>, HOLGER J. SCHUNEMANN<sup>9</sup>, DANA WALLACE<sup>10</sup>,  
ARUNAS VALIULIS<sup>11</sup>, MARIA TERESA VENTURA<sup>12</sup>, GABRIELLE L. ONORATO<sup>13</sup>, ANNA BEDBROOK<sup>14</sup>,  
WIENCZYSLAWA CZARLEWSKI<sup>15</sup>, JEAN BOUSQUET<sup>16</sup>

<sup>1</sup>RESPIRAL, s. r. o, Plzeň, ČIPA ČR

<sup>2</sup>The Upper Airways Research Laboratory, ENT Department, Ghent University Hospital

<sup>3</sup>The Department of Otorhinolaryngology, Academic Medical Centres, AMC, Amsterdam

<sup>4</sup>The Skin and Allergy Hospital, Helsinki University Hospital and University of Helsinki

<sup>5</sup>The Laboratory of Clinical Immunology, Department of Microbiology and Immunology, KU Leuven

<sup>6</sup>The Center for Rhinology and Allergology, Wiesbaden

<sup>7</sup>The Center for Pediatrics and Child Health, Institute of Human Development, Royal Manchester Children's Hospital, University of Manchester, Manchester, and the Allergy Department, 2nd Pediatric Clinic, Athens General Children's Hospital "P & A Kyriakou," University of Athens

<sup>8</sup>The Center for Rhinology and Allergology, Wiesbaden; The Department of Otorhinolaryngology, Head and Neck Surgery, Universitätsmedizin Mannheim, Medical Faculty Mannheim, Heidelberg University, Mannheim

<sup>9</sup>The Departments of Clinical Epidemiology and Biostatistics and Medicine, McMaster University, Hamilton

<sup>10</sup>Nova Southeastern University, Fort Lauderdale

<sup>11</sup>Vilnius University Institute of Clinical Medicine, Clinic of Children's Diseases, and Institute of Health Sciences, Department of Public Health, Vilnius, Lithuania, and the European Academy of Paediatrics (EAP/UEMSSP), Brussels

<sup>12</sup>University of Bari Medical School, Unit of Geriatric Immunoallergology, Bari

<sup>13</sup>MACVIA-France, Fondation partenariale FMC VIA-LR, Montpellier

<sup>14</sup>MACVIA-France, Fondation partenariale FMC VIA-LR, Montpellier

<sup>15</sup>Medical Consulting Czarlewski, Levallois

<sup>16</sup>University Hospital, Montpellier; MACVIA-France, Fondation partenariale FMC VIA-LR, Montpellier;

VIMA, INSERM U 1168, VIMA: Ageing and Chronic Diseases Epidemiological and Public Health Approaches, Villejuif, Université de Versailles-Saint-Quentin-en-Yvelines, UMR-S 1168, Montigny-le-Bretonneux, and Euforea, Brussels

### SOUHRN

Dokument představuje českou verzi nového doporučení péče o pacienty s alergickou rýmou a bronchiálním astmatem ARIA 2019, které vzniklo jako výsledek jednání mezinárodní skupiny odborníků na mítinku v Paříži v prosinci 2018. Doporučení zdůrazňuje nutnost integrované multidisciplinární péče o pacienty s onemocněním spojených dýchacích cest, jejímž výsledkem je poskytnutí adekvátní farmakoterapie a v indikovaných případech i alergenové imunoterapie. Novinkou je využití mobilních technologií jako prostředku k získávání reálných dat pacientů.

**Klíčová slova:** ARIA 2019, systém integrované péče, alergenová imunoterapie, mobilní technologie

### SUMMARY

The paper is the Czech version of new 2019 ARIA recommendation for care of patients with allergic rhinitis and bronchial asthma. It is based on the document prepared during the international specialist's meeting held in Paris in December 2018. The new document emphasizes the necessity of multi-disciplinary integrated care pathways of airway diseases (AIRWAYS ICPs) offering both the pharmacotherapy and allergen immunotherapy. The mobile technology is presented there as an important tool to gain the real-life data from patients.

**Key words:** ARIA 2019, airway integrated care pathways, allergen immunotherapy, mobile technology

## Úvod

Alergická onemocnění představují v zemích celého světa společenskou, zdravotní i finanční zátěž, která neustále vzrůstá. Prioritou se proto stává vytvoření nové strategie integrované péče o alergické pacienty (1). 3. prosince 2018 se konal v Paříži mítink zabývající se péčí o pacienty s chronickými chorobami (2). Hlavními organizátory tohoto setkání byly dvě organizace: MASK (Mobile Airways Sentinel Network) (3, 4) a POLLAR (Impact of Air Pollution on Asthma and Rhinitis, European Institute for Innovation and Technology Health) (5), k nimž byla přizvána celá řada dalších partnerů z řad profesionálů i pacientů (obr. 1).

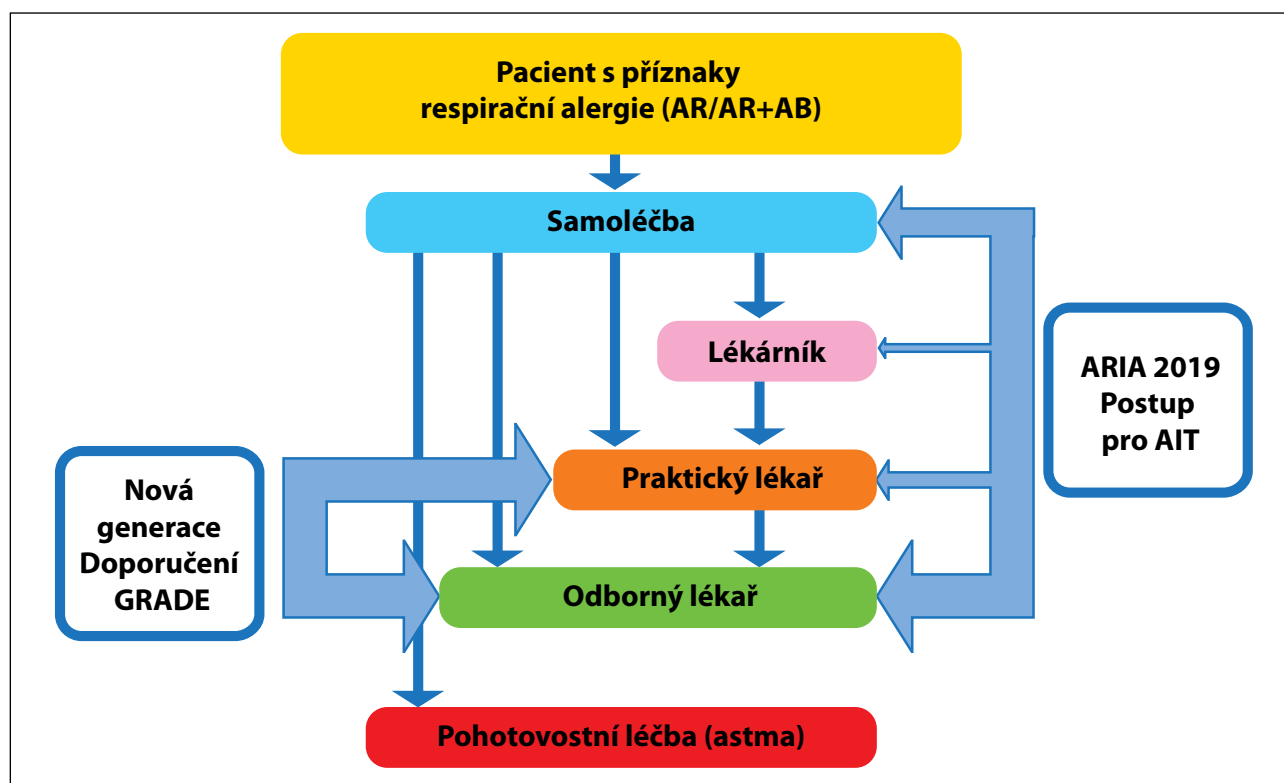


Obr. 1: Organizace podporující pařížské setkání

Výsledkem jednání je doporučení systému integrované péče (Integrated Care Pathways – ICPs) s využitím digitálních dat získaných od pacientů s respiračním alergickým onemocněním, mapujících individuálně zdravotní stav a léčbu pacienta i faktory prostředí (3). Systém integrované péče o dýchací cesty (AIRWAYS ICPs) navrhuje stupňovitou multidisciplinární péči o pacienta (6) se současným onemocněním alergickou rýmou a astmatem (9–12). Doporučení se týká nejen farmakoterapie alergické rýmy, ale je zaměřeno i na správnou indikaci alergenové imunoterapie.

Dokument, který byl vytvořen během pařížského jednání (13), se stal základem pro přípravu národních doporučených postupů zohledňujících možnosti dané lokálními zdravotními systémy tak, aby bylo možno realizovat integrovanou péči v klinické praxi (7, 8).

Na obr. 2 jsou schematicky znázorněny navrhované postupy péče o pacienty s respirační alergií (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation – GRADE) spolu s vyznačením aktuálních doporučení.



Obr. 2: Péče o pacienty s AR dle aktualizovaných dokumentů (ARIA 2019 a nová generace GRADE) (12)

## 1. SITUACE V ČESKÉ REPUBLICE

### 1.1

Vzhledem k tomu, že nejsou známy žádné specifické faktory, které by odlišovaly Českou republiku od ostatních zemí EU, lze předpokládat, že stejná je i prevalence respiračních chorob. V ČR je tedy více než 2 miliony lidí trpících alergickou rýmou (AR).

### 1.2 Zdravotní systém

Zdravotní systém v České republice zabezpečuje pacientům s alergickým respiračním onemocněním velmi dobrou péči s přístupem k odborným lékařům (na doporučení praktického lékaře, lékaře jiné specializace nebo i přímo). Všechna potřebná vyšetření jsou plně hrazena ze zdravotního pojištění. Také veškeré léky doporučené v ARIA 2019 jsou pro pacienty finančně dosažitelné. Péče o alergické pacienty je soustředěna u odborných lékařů specializace alergologie a klinická imunologie. K testování a terapii jsou užívány výhradně standardizované alergeny.

### 1.3 ARIA v ČR

Doporučení ARIA (Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma) byla ihned po prvním vydání přeložena do českého jazyka a byli s nimi seznámeni (prostřednictvím brožury a četných přednášek) všichni alergologové a velká část pneumologů, otorinolaryngologů

a praktických lékařů. Základní doporučení, týkající se diagnostiky a terapie alergických onemocnění dýchacích cest jako celku, jsou zavedena do praxe, na níž se podílejí lékaři všech uvedených odborností. Digitální sběr dat (mHealth System) byl přeložen do českého jazyka a zaveden do praxe na začátku r. 2019. Jeho praktické využití je v počátcích a jeho přínos u nás dosud nebyl vyhodnocen.

## 2. NOVÁ GENERACE ARIA-GRADE DOPORUČENÍ (12)

Léky užívané v léčbě AR jsou vybírány s cílem získat kontrolu nad onemocněním (14). Metodologie GRADE (*Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*) vychází z výsledků různých typů studií, a to nejen randomizovaných, placebem kontrolovaných, které byly vždy v minulosti závazné pro vytváření oficiálních doporučení. GRADE se opírá kromě toho i o vyhodnocení dat získaných z reálného života, jež více odpovídají klinické praxi (15).

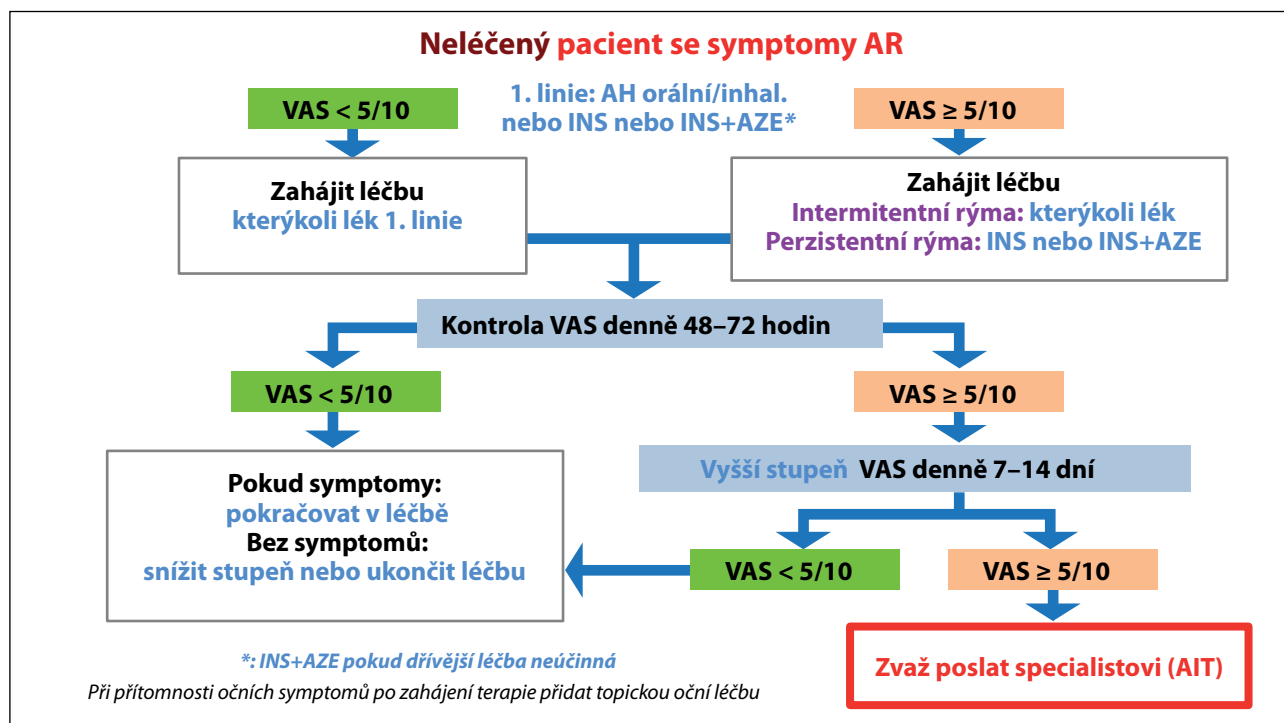
Během pařížského mítinku byla vytvořena doporučení farmakoterapie AR nové generace, která vycházela z dosavadního doporučení GRADE (16–18) a byla testována mobilní technologií s využitím dat z reálného života (3, 5, 19, 20) a porovnána s výsledky studií z expozičních alergenových komor. Po srovnání a vyhodnocení byla získaná data využita k upřesnění konsenzuálního algoritmu vycházejícího z MASK (Mobile Airways Sentinel Network) (21).

## 2.1 Důkazy použité při návrhu ARIA ICPs

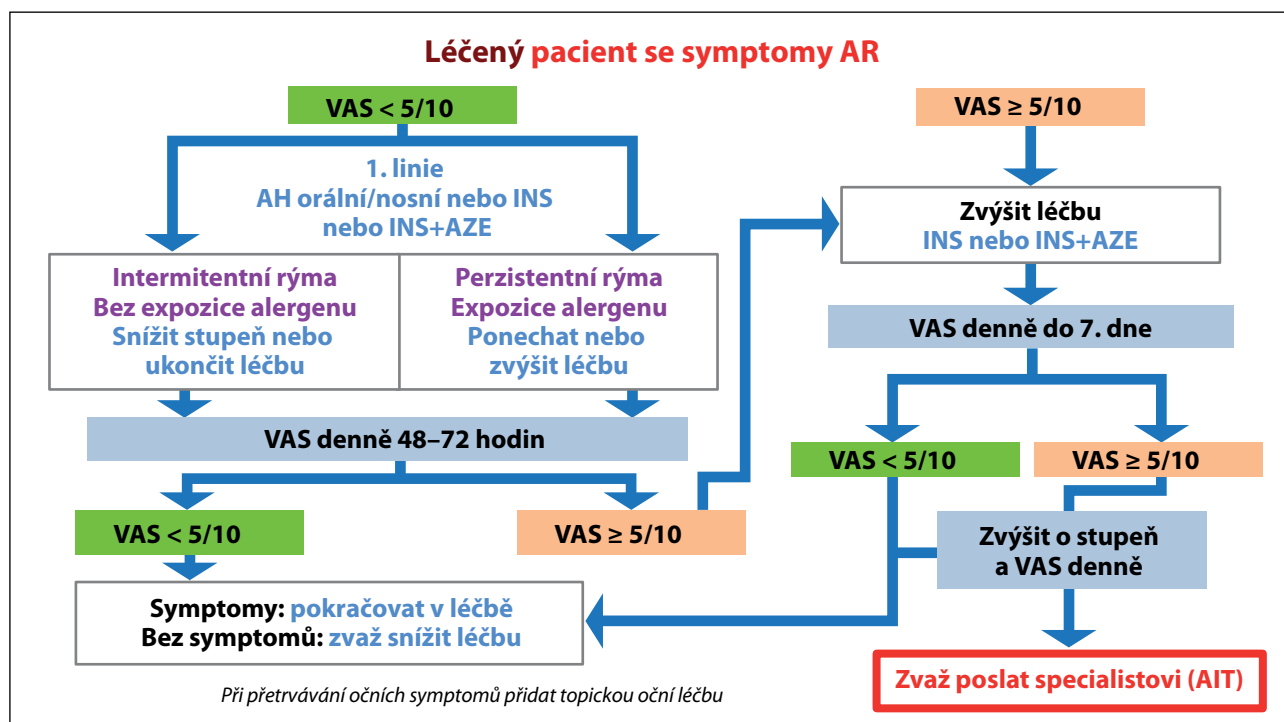
### 2.1.1 MASK algoritmus pro farmakoterapii AR

Stupňovitá terapie AR se opírá o MASK algoritmus vycházející z vizuální analogové škály (VAS), který byl pro účely moderní generace doporučení digitalizován (21, 22). Zohledněny jsou i preference pacienta (obr. 3a a 3b).

Pozn: Doporučený postup stupňovité léčby s využitím VAS je navržen jako optimální řešení, které je možno realizovat i v zemích s malou dostupností odborné péče. V ČR je běžnou praxí, že pacienti s perzistující a těžší formou AR jsou už v časně fázi vyšetření odborným lékařem, který se vedle skóre příznaků může opírat také o výsledky vyšetření a zahájit adekvátní léčbu.



Obr. 3a: Stupňovitá léčba u neléčených pacientů s užitím VAS (adolescenti a dospělí)



Obr. 3b: Stupňovitá léčba u léčených pacientů s užitím VAS (adolescenti a dospělí)

### 2.1.2 ARIA 2010, 2016 a postup doporučovaný v USA 2017

Výsledky srovnávání efektu léků užívaných v léčbě AR jsou uváděny v různých přehledech (14) a doporučeních (16–18, 21), ale je k dispozici jen málo randomizovaných, kontrolovaných studií (23–25). Podle oficiálního vyhodnocení (Health Technology Assessment) má většina léků podobný účinek (26). Toto vyhodnocení však vychází ze studie, která neumožňovala přesnou diferenciaci farmak.

Podle nového metodologického přístupu GRADE užívaného v doporučení ARIA 2016 (17) a doporučení US Practice Parameters 2017 (18), které dospěly k podobným závěrům, je třeba při hodnocení léků určených k léčbě středně těžké/těžké alergické rýmy sledovat především dva parametry: **účinnost a rychlost nástupu účinku** (tab. 1 a 2).

**Tab. 1:** Doporučení dle ARIA 2017 (12)

1.	U pacientů se sezónní alergickou rýmou (SAR) je doporučena léčba buď kombinací topického intranazálního steroidu (INS) + orálního antihistaminika (AH), nebo samotný INS (nutno hodnotit cost/benefit).
2.	U pacientů s celoroční alergickou rýmou (PAR) je preferována monoterapie INS před kombinací INS + orální AH.
3.	U pacientů se SAR je doporučena kombinace INS + intranazálního antihistaminika (INAH) nebo monoterapie INS. Volba záleží na preferenci pacienta. Na počátku terapie (první 2 týdny) je některými pacienty preferována kombinovaná léčba pro rychlejší nástup účinku. Pokud není cena kombinované léčby příliš vysoká, může být doporučena.
4.	U pacientů s celoroční AR je doporučena buď kombinace INS + INAH, nebo monoterapie INS.

Pro všechna uvedená doporučení je úroveň důkazů nízká (5, 6) nebo velmi nízká (3, 7).

**Tab. 2:** Hlavní klinická doporučení podle US Practice Parameters 2017 (18)

<b>Pro zahájení léčby nosních symptomů u pacientů se SAR ≥12 let věku:</b>
• Monoterapie INS je preferována před kombinací INS + orální AH.
• INS je preferován před LTRA (antileukotrieny) (≥15 let věku).
• Pro léčbu středně těžkých/těžkých symptomů může být doporučena kombinace INS a INAH.

ARIA 2016 (17) a US praktická doporučení 2017 (18), založená na výsledcích randomizovaných, kontrolovaných studií, podporují MASK algoritmus (21).

#### 2.1.3 Rychlost nástupu účinku léků

Rychlost nástupu účinku léků lze sledovat a) v dvojité zaslepených, randomizovaných, kontrolovaných studiích fáze III, b) při expozici v přírodě nebo c) při

expozici alergenům v komoře (27, 28). Alergenová expoziční komora poskytuje nejpresnější výsledky s měřením efektu v minutách po expozici (29).

Byla publikována měření ze dvou expozičních komor. V měřeních provedených v expoziční komoře v Ontariu (30–33) byl prokázán rychlý nástup účinku azelastinu a jeho kombinací. Nejrychlejší efekt už po 5 minutách po podání byl prokázán u kombinace Aze/Flu (111). Ostatní INAH vykazovala pomalejší nástup účinku. Nástup účinku INS (samostatně nebo v kombinaci s orálním AH) je nejdříve za 2 hodiny (31). Měření ve vídeňské expoziční komoře (34–36) prokazují rychlejší nástup účinku azelastinu a kombinace levocabastin/fluticason furoát ve srovnání s orálními AH nebo INS.

#### 2.1.4 Reálné výsledky s užitím mobilní technologie

V nových doporučeních ARIA byla testována doporučení GRADE s využitím reálných dat (RWE – Real-world evidence) získaných pomocí mHealth aplikací. Cílem bylo potvrdit a upřesnit původní doporučení. Ze všech dostupných mobilních aplikací pro hodnocení AR (37) je systém MASK nejvhodnější (3, 38).

Výsledky sledování jsou uvedeny v tab. 3.

**Tab. 3:** Vyhodnocení reálných dat pacientů (RWE) v léčbě AR

• Pacienti se neřídí doporučením lékaře a často se léčí sami.
• Adherence k léčbě je nízká.
• Pacienti užívají léky k potlačení symptomů a zvyšují dávky léků, pokud nejsou symptomy potlačeny, avšak navýšení léčby nezlepšuje kontrolu onemocnění.
• Kombinace MPAze/Flu má lepší efekt než INS. INS vykazuje lepší efekt než orální H1-antihistaminika.

Vzhledem k neúplnému zasílání dat mapujících obtíže a užívanou medikaci v systému MASK je obtížné stanovit přesnou adherenci k léčbě. Sekundární modifikovaná adherence (dle poměrné užívané medikace a počtu pokrytých dnů) byla stanovena na méně než 5 % (39).

#### Diskrepance mezi jednáním pacientů a doporučením lékařů

Bylo prokázáno, že pacienti se sezónní alergickou rýmou nejednají podle doporučení lékařů. Většina alergologů doporučuje pacientům užívat antialergické léky pravidelně po celou dobu expozice alergenů i ve dnech s malými nebo žádnými příznaky. Naprostá většina pacientů naopak užívá léky pouze podle potřeby v období obtěžujících potíží (3, 42). Stejně se chovají i samotní lékaři, pokud se dostanou do pozice pacienta (43).

#### Nedostatky při využití mobilní technologie

Výsledky sledování s využitím mobilních technologií jsou zatíženy mnoha nepřesnostmi: skupina

pacientů užívající mobilní aplikace není reprezentativním vzorkem, etická pravidla silně omezují možnost získávat dostatek údajů o pacientech, zasílání údajů je nekonstantní, vyhodnocení je zatížené chybami apod.

Diagnóza AR není stanovena lékařem. I přesto je zřejmé, že většina zúčastněných trpí rýmou (alergickou nebo nealergickou) (3).

Longitudinální sledování nelze provést, protože pacienti zasílají data nepravidelně, není jednotný vzorec terapie. Vyhodnocení je provedeno průřezovou analýzou (3).

Přes tato omezení se stávají mobilní technologie důležitým pomocníkem umožňujícím lepší porozumění a léčbu AR ve srovnání s dříve užívanými metodami (3, 40, 41).

Jiná srovnatelná sledování hodnotící efekt různých léků s využitím mobilních technologií (mHealth) nebyla dosud publikována.

## 2.2 Nová generace ARIA–GRADE doporučení pro léčbu dospělých a adolescentů

Algoritmus terapie AR vychází z doporučení GRADE a je upřesněn na základě reálných dat získaných od pacientů a výsledků studií provedených v expoziční komoře (tab. 4).

Tab. 4: Nová generace ARIA–GRADE doporučení

	Doporučení GRADE	Reálná data pacientů (mHealth RWE)	Studie v komoře
<b>Orální AH jsou méně účinná než INS, ale mnoho pacientů preferuje p.o. terapii</b>	(16) Nejsou informace o preferenci pacientů	(44, 45) Nejsou informace o preferenci pacientů	
<b>Topická nosní AH (INAH) jsou méně účinná než INS</b>	(16)	(44, 45)	
<b>INAH mají nástup účinku během několika minut</b>	(16)		(30, 34)
<b>INS jsou léky s vysokou účinností</b>	(16, 18)	(20, 45)	
<b>Nástup účinku INS je od několika hodin do několika dnů (s výjimkou ciclesonidu s rychlejším nástupem)</b>	(16)		(33, 46)
<b>Kombinace INS + p.o. AH není účinnější než INS samotný</b>	(17, 18)	(44, 45)	
<b>Kombinace INS + INAH je účinnější než monoterapie INS</b>	ANO u pacientů se středně těžkou/těžkou AR (18) s omezeními týkajícími se nákladů (17)	(44, 45)	
<b>Kombinace INS a INAH má nástup účinku několik minut</b>			(31, 33, 36, 111)
<b>Antileukotrieny mají nižší účinek než INS</b>	(16, 18)		

Takto rozšířené hodnocení potvrzuje správnost většiny GRADE doporučení, doplňuje data získaná pozorováním v reálných podmínkách a přináší některé nové závěry:

- Kombinace INS + p.o. AH není účinnější než INS samotný.
- Kombinace INS + INAH je účinnější než INS samotný.
- Nazální antihistaminika mají nástup účinku během několika minut.
- Při nedostatečné kontrole nosních příznaků jinou léčbou je doporučeno užit fixní kombinaci INS + INAH i při vyšší nákladnosti této terapie (17).

Oficiální doporučení a expertní stanoviska se shodují v těchto základních bodech (16–18, 21):

### Zásady doporučení GRADE v léčbě AR

- Perorální a intranazální H1 antihistaminika jsou méně účinná než INS v léčbě všech symptomů rýmy (16, 47–49), ale jsou dostatečně účinná u mnoha pacientů s mírnou/středně těžkou rýmou. Mnoho pacientů navíc preferuje perorální formu terapie.
- Srovnání perorálních a intranazálních antihistaminik nepřineslo jednoznačné výsledky.
- U pacientů s těžkou rýmou jsou INS první volbou. Dosažení plného efektu léčby lze očekávat za několik dní.
- Kombinace orálního H1 antihistaminika a INS není účinnější než samotný INS (17, 18), ačkoli je tato kombinace v praxi často užívána.
- Kombinace intranazálního fluticason propionátu + azelastinu v jednom aplikátoru (MPAze/Flu) je účinnější než monoterapie a je indikována, je-li monoterapie INS nedostačující (17, 18, 24, 50–53), u pacientů s těžkou AR a u pacientů požadujících rychlé odstranění symptomů (17, 18). Rychlý nástup účinku byl potvrzen studiiemi v expoziční komoře (31, 54, 111).
- Veškeré uvedené léky užívané v terapii AR jsou bezpečné v doporučených dávkách.
- Antihistaminika 1. generace mají sedativní účinek a nemají být podávána (55).
- Varovat je nutno i před delším soustavným užíváním nosních vazokonstriktorů.
- Intramuskulární a depotní kortikosteroidy jsou v léčbě AR kontraindikovány.

### Závěr

Algoritmus léčby AR doporučovaný ARIA byl testován pomocí randomizovaných, kontrolovaných studií pomocí observačních studií (RWE) a studií v expoziční komoře. Byla potvrzena správnost navrženého postupu bez nutnosti změn.

Aktualizovaná doporučení se zapojí do individualizované integrované péče o pacienty (ICP) s využitím mobilních technologií. Reprezentují změnu léčebné strategie ARIA fáze 4 (1).

### 3. AIT U PACIENTŮ S RESPIRAČNÍ ALERGIÍ DLE DOPORUČENÍ ARIA 2019 (11)

Subkutánní (SCIT) a sublinguální (SLIT) alergenní imunoterapie (AIT) patří k léčebným metodám s prokázanou účinností u pacientů s alergickou rýmou (AR) a/nebo bronchiálním astmatem (AB) alergického fenotypu. (16, 56–61). Účinnost byla prokázána v randomizovaných, dvojité zaslepených, placebem kontrolovaných studiích i v reálné klinické praxi (62). V mnoha zemích je vzhledem k vysokým nákladům ve srovnání s ostatní farmakoterapií (63, 64) AIT užívána jen omezeně (65). Byla vydána celá řada doporučení AIT (16, 56–61, 66), jejichž kvalita je velmi rozdílná. ARIA 2019 obsahuje doporučení pro SCIT a SLIT, které jsou součástí integrované péče o pacienta s respirační alergií (11).

#### 3.1 Alergeny doporučené k AIT

- **Alergenové extrakty:** Indikace AIT se opírá o průkaz přecitlivělosti k danému alergenu (tj. vznik příznaků při expozici alergenu a průkaz časné imunoglobulinem E (IgE) zprostředkované přecitlivělosti kožními testy nebo/a laboratorním vyšetřením IgE protilátek). Současně je nutná dostupnost standardizovaného terapeutického alergenového extraktu (57, 67).
- **Testování alergenových produktů:** Všechny terapeutické alergenové extrakty musí mít individuálně prokázanou účinnost a bezpečnost v souladu s požadavky regulačních orgánů (68–70), tj. žádný z nich nelze použít jako generikum. Výjimky (dle EMEA nebo Paul Ehrlich Institute) se týkají homologních skupin alergenů se signifikantní klinickou zkříženou reaktivitou (68).
  - **Alergenové směsi:** Terapeutický efekt směsí různých alergenů nebyl nikdy prokázán. Ke snížení účinnosti směsných alergenů dochází v důsledku ředění a degradace jednotlivých složek. Dle doporučení EMEA mohou být směsi vyrobeny pouze z homologních alergenových skupin (68). Jsou připravovány studie k získání dalších informací (71).
  - **Individualizace AIT:** Příprava individuálních terapeutických alergenů s označím jména pacienta (INPPs), užívaná v některých zemích, neodpovídá evropské legislativě a není v ČR užívána (60, 72).
- **Polysenzibilizovaní pacienti:** Většina alergických pacientů je polysenzibilizována, ale ne všechny alergeny, na něž je prokázána IgE přecitlivělost, jsou klinicky relevantní. Pro výběr AIT je důležité zvolit pouze kauzální alergen(y) vyvolávající příznaky onemocnění. Bylo prokázáno, že i u polysenzibilizovaných pacientů jsou účinné terapeutické extrakty obsahující jeden relevantní alergen (73–75).

### 3.2 Bezpečnost AIT

#### 3.2.1 Subkutánní imunoterapie (SCIT)

Po aplikaci injekční AIT je běžná lokální reakce (zarudnutí a malý otok v místě aplikace) bezprostředně po podání nebo v průběhu několika dalších hodin. Systémová reakce (obvykle kýchání, otok nosní sliznice nebo urtika) je méně častá (76). Závažné celkové reakce jsou velmi vzácné, ale je třeba s nimi počítat. Mohou vzniknout do 30 minut po aplikaci alergenu, proto je striktně doporučeno, aby byl pacient po podání injekční AIT po tuto dobu sledován lékařem a neopouštěl zdravotnické zařízení.

#### 3.2.2 Sublinguální imunoterapie (SLIT)

Sublinguální AIT ve formě roztoku nebo tablet je považována za výrazně bezpečnější formu léčby. Je užívána doma s výjimkou první dávky, která je podávána pod dozorem lékaře ve zdravotnickém zařízení. Zahájení léčby je obvykle spojeno s lokálními vedlejšími účinky na sliznici úst po aplikaci alergenu (svědění, otok sliznice a rtů, nevolnost a další), které u většiny pacientů postupně spontánně odeznívají po několika dnech léčby. Stupeň vedlejších účinků SLIT je popisován podle trvání a vlivu na kvalitu života pacienta (77). V některých zemích (nikoli v Evropě) jsou pacienti spolu s tabletami SLIT vybaveni i adrenalinovým autoinjektorem ke zvládnutí systémové reakce.

### 3.3 Spolupráce při AIT

#### 3.3.1 Spolupráce s pacientem

Při indikaci alergenové imunoterapie je vždy nutné pacientovi důkladně vysvětlit podstatu a charakter léčby a její přínos v jeho individuálním případě. Důležité je zjistit, jaká jsou pacientova očekávání a do jaké míry je připraven ke dlouhodobé spolupráci, kterou je nutno podporovat i v průběhu terapie. Míra informovanosti pacientů zjištěná v různých „real-life“ studiích je značně odlišná (78, 79) a je zřejmé, že je nutné komunikaci pacienta a lékaře v tomto ohledu zlepšit (80, 81).

Nezbytnou podmínkou klinického efektu AIT je dobrá adherence k léčbě. V praxi je běžná non adherence a předčasné ukončení (82), které jsou prokázány i v různých klinických sledováních (83). Pro zlepšení adherence a současně i bezpečnosti AIT je důležité zajistit lékařské zázemí, poskytnout podrobné informace při zahájení léčby, sledovat pacienta v průběhu AIT a po ukončení vyhodnotit efekt léčby a jeho přetrvávání v dalším období (82).

Léčba AIT musí odpovídat úrovni současných znalostí a lékař je povinen informovat pacienta o různých možnostech terapie, přínosu AIT a jejích rizicích v souladu s profesními a etickými standardy (84).

### 3.3.2 Spolupráce s farmaceuty

Mnoho pacientů řeší své nosní obtíže pouze samoléčbou a lékaře nevyhledávají (85). Alergická rýma patří k nejčastějším chorobám, u nichž pacient využívá volně podejné léky bez vyšetření, takže komunikuje pouze s lékárníkem (86, 87). Léčba AIT u nás je (na rozdíl od některých jiných zemí) vázána na odborná alergologická pracoviště, přesto je velmi důležité, aby i farmaceuti byli důkladně informováni o jejích možnostech a poskytovali pacientům relevantní informace, případně jim doporučili odborné vyšetření.

### 3.3.3 Spolupráce s praktickými lékaři

V mnoha zemích je kompletní péče o alergika včetně AIT v rukou praktických lékařů (88, 89). Výhodou tohoto uspořádání je holistický přístup praktického lékaře, který je obvykle dobře seznámen se zdravotním stavem pacienta a s jeho rodinným zázemím (90, 91). Nevýhodou je nedostatečný odborný výcvik praktických lékařů v alergologii (92). U nás je situace jiná – preskripce AIT i její provedení jsou vázány na alergologická pracoviště, která jsou povinně personálně i materiálně vybavena ke zvládnutí nežádoucí reakce. Přesto je důležité, aby základní informace o možném přínosu a provádění AIT měli i praktičtí lékaři, kteří by měli v indikovaných případech tuto léčbu pacientům doporučit. S nárůstem užívání SLIT se zodpovědnost přesouvá více na pacienta, který je nucen v průběhu léčby někdy rychle řešit různé problémy. I v souvislosti s tím je nezbytné, aby i praktičtí lékaři u nás (přestože léčbu neindikují) byli detailně edukováni v provedení SLIT a byli schopni pacientovi poskytnout správné informace. V zemích, kde AIT provádějí praktičtí lékaři, je nezbytná jejich edukace ke zvládnutí anafylaktické reakce (93, 94).

## 3.4 Praktický přístup pro výběr pacientů k léčbě AIT

AIT indikuje, předepisuje a u nás i provádí pouze alergolog. Indikace vychází z důkladného odborného vyšetření a posouzení vhodnosti této nákladné a časově náročné terapie individuálně pro každého pacienta. Pacient musí být před zahájením léčby informován také o ceně léčby a výši doplatku nad rámec zdravotního pojištění.

### 3.4.1 Výběr alergického pacienta pro AIT

Podmínky pro výběr pacientů k AIT jsou navrženy na základě konsenzu expertů (95). V upravené verzi jsou shrnuty v tab. 5 (65, 95).

**Indikace AIT je individuální:** léčba může být indikována i v případech, kdy je AR kontrolována běžnou farmatoterapií, např. jako prevence rozvoje astmatu (97, 98), případně u pacientů s mírnou AR pobývajících v prostředí se zvýšenou expozicí alergenů (tab. 5).

Tab 5: Podmínky k indikaci AIT

1.	Přesné stanovení diagnózy, anamnéza alergických obtíží. Kauzalita alergenů prokázána kožními testy a/nebo vyšetřením sIgE, případně komponentovou diagnostikou (96). V některých případech je vhodné doplnit i provokační test alergenem.
2.	Potvrzení indikace dle diagnózy: alergická rýma, konjunktivitida a/nebo alergické astma.
3.	Symptomy onemocnění způsobené dominantně expozicí relevantnímu alergenů.
4.	Charakteristika pacienta: pacienti s nedostatečnou kontrolou příznaků navzdory relevantní farmakoterapii při dobré adhezenci k léčbě a /nebo požadavek ovlivnit dlouhodobý průběh onemocnění.
5.	Při výběru pacientů je přínosem využití mobilní technologie (mHealth).
6.	Kvalitními studiemi prokázána účinnost a bezpečnost terapeutického alergenů.
7.	Konsenzus lékaře a edukovaného pacienta, který souhlasí s podmínkami AIT.

### 3.4.2 AIT u pacientů s alergickou rýmou

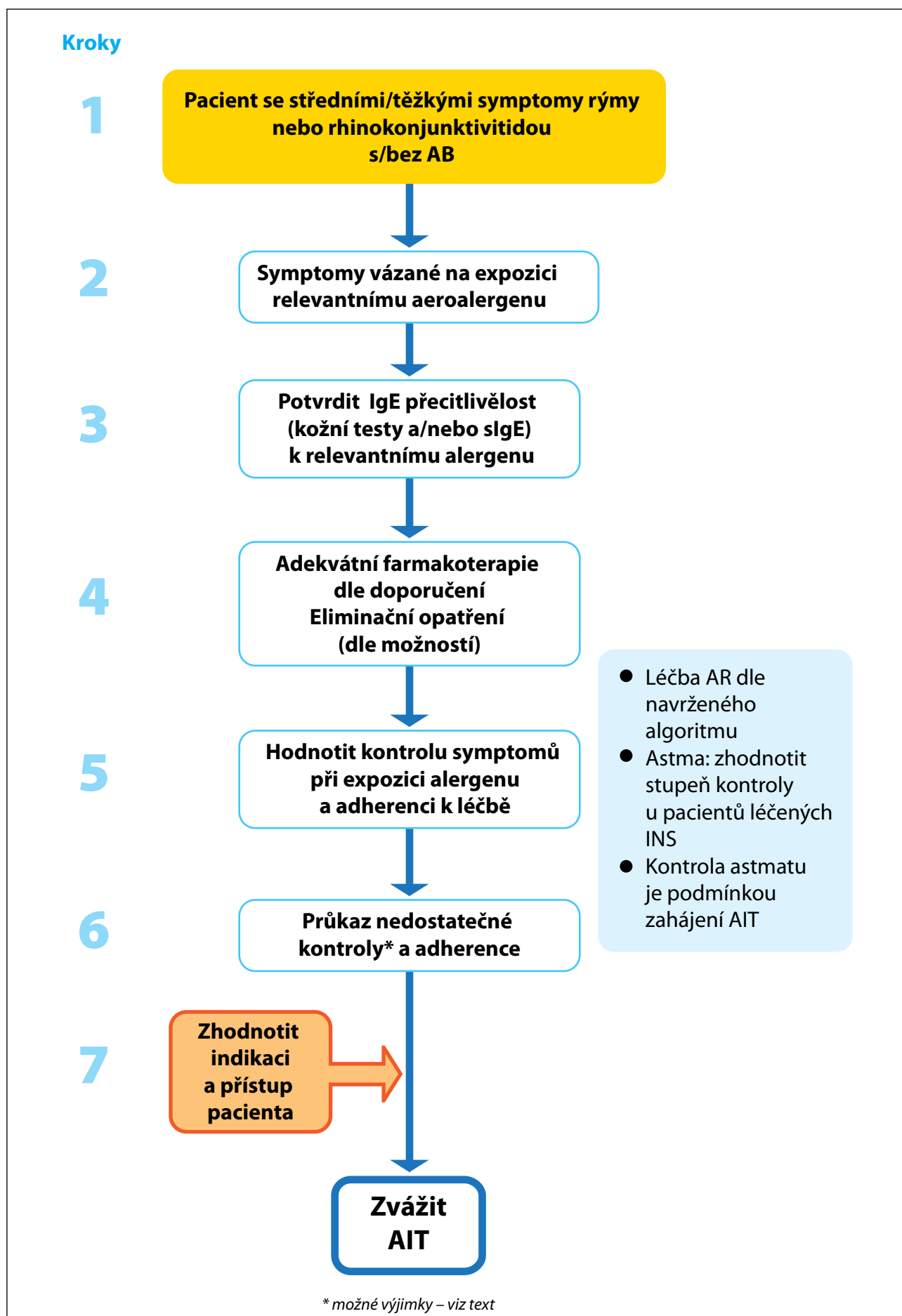
Postup je navržen v souladu s doporučením precizní medicíny v léčbě alergických chorob. Upraveno (65, 95) (obr. 4).

### 3.4.3 AIT u pacientů s astmatem (adolescentů a dospělých)

Obecně není AIT indikována u pacientů s těžkým a/nebo nekontrolovaným astmatem (99), kde je nutno zvažovat spíše léčbu biologickou.

Přesný algoritmus AIT v léčbě astmatu obecně není dosud k dispozici. Žádný terapeutický alergen nebyl donedávna v zemích EU schválen k primární terapii astmatu. Zatím první výjimku představuje tabletová forma SLIT extraktem roztočů, která byla zavzata do doporučeného postupu terapie astmatu dle GINA 2017 (100). Tabletová SLIT extraktem roztočů (Acarizax) je doporučena jako součást stupňovité léčby pacientů s astmatem alergického fenotypu s prokázanou přecitlivělostí na roztoče, která je kauzální pro vznik příznaků. Pro léčbu musí být dle SPC Acarizaxu splněny následující podmínky (101): 1) absence těžké exacerbace astmatu 3 měsíce před zahájením AIT, 2) absence akutní respirační infekce v době zahájení AIT – zahájení





**Obr. 4:** Postup při indikaci AIT (upraveno podle (65) a (95))

AIT musí být odloženo, 3) AIT není určena k léčbě exacerbací, pacient musí být informován, že při náhlém zhoršení astmatu musí ihned vyhledat lékaře, 4) AIT je podávána jako doplněk k užívané kontrolní medikaci, případná redukce kontrolní léčby je možná pouze na doporučení lékaře a v souladu se zásadami stupňovité terapie astmatu.

#### 3.4.4 AIT u polymorbidních pacientů

Současná přítomnost několika alergických onemocnění je u alergiků velmi častá. Více než 85 % pacientů s astmatem trpí současně alergickou rýmou a naopak 20–30 % pacientů s AR má astma. Přítomnost AR zhoršuje průběh astmatu (102). AIT jakožto léčba alergie, nikoli konkrétního onemocnění, může příznivě ovlivňovat příznaky AR, konjunktivitidy i astmatu, jsou-li současně přítomny. U pacientů alergických na roztoče je polymorbidita indikací k léčbě tabletovou formou extraktu roztočů (101).

#### 3.4.5 AIT u dětí

AIT je indikována u dětí se středně těžkou/těžkou AR nekontrolovanou farmakoterapií. Byl prokázán dobrý efekt AIT na příznaky AR (103) s dlouhodobým přetrváváním po ukončení léčby (104). Od léčby se očekává i prevence rozvoje astmatu, výsledky dosud provedených sledování jsou však nejednotné. V recentních studiích se SLIT (105) a starších studiích se SCIT extraktem pylů travin (106) byla prokázána prevence rozvoje astmatu nebo oddálení jeho vzniku. Dle metaanalýzy různých studií (107) je však krátkodobý preventivní efekt rozvoje astmatu omezený a dlouhodobý efekt nejistý. Současně je uváděno, že do vyhodnocení byly zařazeny i málo kvalitní studie neodpovídající dnešním požadavkům. Potvrzení preventivního účinku AIT na rozvoj astmatu je třeba doložit dalšími studiemi (56).

#### 3.4.6 AIT u pacientů vyšších věkových skupin

Stav imunitního systému se liší u seniorů a u pacientů mladších věkových kategorií. Počet studií prokazujících účinnost AIT u seniorů je omezený (108) a je třeba dalších důkazů k získání relevantních informací.

### 3.5 Využití mobilních technologií (mHealth) v léčbě AIT

Při hodnocení stavu pacientů může být přínosné využití elektronických denních záznamů zaslaných mobilními telefony (20, 109) nebo užití jiných elektronických zařízení. Po ročním sledování mohou lékaři stanovit 1) tíži onemocnění a míru kontroly symptomů, 2) asociaci symptomů s expozicí pylům nebo jiným alergenům, 3) adherenci k farmakoterapii, 4) délku trvání nekontrolovaných příznaků, 5) vliv nemoci na

pracovní produktivitu a studium. Elektronická data tak mohou v budoucnu pomáhat ve výběru pacientů vhodných pro AIT (22).

#### Sledování pacientů léčených AIT

Stejný přístup může být použit i pro kontrolu pacientů léčených AIT a vyhodnocení efektu léčby (110).

#### Závěr

AIT je účinná v léčbě alergických onemocnění způsobených inhalovanými alergeny. Její použití je vyhrazeno pro pečlivě vybrané pacienty, preferenčně pro ty, kteří neodpovídají na konvenční farmakoterapii podávanou dle mezinárodních doporučení. Při indikaci je třeba postupovat individuálně a vždy zvážit také náklady a očekávaný přínos navrhované terapie.

#### LITERATURA

1. Bousquet J, Hellings PW, Agache I, et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) Phase 4 (2018): Change management in allergic rhinitis and asthma multimorbidity using mobile technology. *J Allergy Clin Immunol* 2019; 143(3):864-79.
2. Bousquet JJ, Schunemann HJ, Togias A, et al. Next-generation ARIA care pathways for rhinitis and asthma: a model for multimorbid chronic diseases. *Clin Transl Allergy* 2019; 9:44.
3. Bousquet J, Arnavielhe S, Bedbrook A, et al. MASK 2017: ARIA digitally-enabled, integrated, person-centred care for rhinitis and asthma multimorbidity using real-world-evidence. *Clin Transl Allergy* 2018; 8:45.
4. Bousquet J, Bedbrook A, Czarlewski W, et al. Guidance to 2018 good practice: ARIA digitally-enabled, integrated, person-centred care for rhinitis and asthma. *Clin Transl Allergy* 2019; 9:16.
5. Bousquet J, Anto JM, Annesi-Maesano I, et al. POLLAR: Impact of air POLLution on Asthma and Rhinitis; a European Institute of Innovation and Technology Health (EIT Health) project. *Clin Transl Allergy* 2018; 8:36.
6. Campbell H, Hotchkiss R, Bradshaw N, Porteous M. Integrated care pathways. *BMJ* 1998; 316(7125):133-7.
7. Hujala A, Taskinen H, Rissanen S. In: Richardson E, van Ginneken E, editors. How to support integration to promote care for people with multimorbidity in Europe? European Observatory Policy Briefs. Copenhagen (Denmark) 2017.
8. Palmer K, Marengoni A, Forjaz MJ, et al. Multimorbidity care model: Recommendations from the consensus meeting of the Joint Action on Chronic Diseases and Promoting Healthy Ageing across the Life Cycle (JA-CHRODIS). *Health Policy* 2018; 122(1):4-11.
9. Bousquet J, Addis A, Adcock I, et al. Integrated care pathways for airway diseases (AIRWAYS-ICPs). *Eur Respir J* 2014; 44(2):304-23.

10. Bosnic-Anticevich S, Costa E, Menditto E, et al. ARIA pharmacy 2018 “Allergic rhinitis care pathways for community pharmacy”. *Allergy* 2019 Jul; 74(7):1219-1236.
11. Bousquet J, Pfaar O, Togias A, et al. 2019 ARIA Care pathways for allergen immunotherapy. *Allergy* 2019; 74(11):2087-2102.
12. Bousquet J, Schünemann H, Togias A, et al. Next-generation ARIA guidelines for allergic rhinitis based on GRADE and real-world evidence. *J Allergy Clin Immunol* 2020 Jan; 145(1):70-80.e3.
13. Bousquet J, Pham-Thi N, Bedbrook A, et al. Next-generation care pathways for allergic rhinitis and asthma multimorbidity: a model for multimorbid non-communicable disease – meeting report part 1). *J Thorac Dis* 2019; 11(8):3633-42.
14. Meltzer EO, Wallace D, Dykewicz M, Shneyer L. Minimal Clinically Important Difference (MCID) in Allergic Rhinitis: Agency for Healthcare Research and Quality or Anchor-Based Thresholds? *J Allergy Clin Immunol Pract* 2016; 4(4):682-8 e6.
15. Sherman RE, Anderson SA, Dal Pan GJ, et al. Real world Evidence – What is It and What Can It Tell Us? *N Engl J Med* 2016; 375(23):2293-7.
16. Brozek JL, Bousquet J, Baena-Cagnani CE, et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) guidelines: 2010 revision. *J Allergy Clin Immunol* 2010; 126(3):466-76.
17. Brozek JL, Bousquet J, Agache I, et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) Guidelines – 2016 Revision. *J Allergy Clin Immunol* 2017; 140(4):950-8.
18. Dykewicz MS, Wallace DV, Baroody F, et al. Treatment of seasonal allergic rhinitis: An evidence-based focused 2017 guideline update. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2017; 119(6):489-511 e41.
19. Bousquet J, Devillier P, Anto JM, et al. Daily allergic multimorbidity in rhinitis using mobile technology: A novel concept of the MASK study. *Allergy* 2018; 73(8):1622-31.
20. Bousquet J, Devillier P, Arnavielhe S, et al. Treatment of allergic rhinitis using mobile technology with real-world data: The MASK observational pilot study. *Allergy* 2018; 73(9):1763-74.
21. Bousquet J, Schunemann HJ, Hellings PW, et al. MACVIA clinical decision algorithm in adolescents and adults with allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 2016; 138(2):367-74 e2.
22. Courbis AL, Murray RB, Arnavielhe S, et al. Electronic Clinical Decision Support System for Allergic Rhinitis Management: MASK e-CDSS. *Clin Exp Allergy* 2018; 48(12):1640-53.
23. Horak F, Bruttman G, Pedrali P, et al. A multicentric study of loratadine, terfenadine and placebo in patients with seasonal allergic rhinitis. *Arzneimittelforschung*. 1988; 38(1):124-8.
24. Hampel FC, Ratner PH, Van Bavel J, et al. Double-blind, placebo-controlled study of azelastine and fluticasone in a single nasal spray delivery device. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2010; 105(2):168-73.
25. Kaszuba SM, Baroody FM, deTineo M, et al. Superiority of an intranasal corticosteroid compared with an oral antihistamine in the as-needed treatment of seasonal allergic rhinitis. *Arch Intern Med* 2001; 161(21):2581-7.
26. Glacy J, Putnam K, Godfrey S, et al. Treatments for Seasonal Allergic Rhinitis. AHRQ Comparative Effectiveness Reviews. Rockville (MD) 2013.
27. “Draft Guidance for Industry: Allergic Rhinitis: Clinical Development Programs for Drug Products”, Food and Drug Administration, CDER 2000. Dostupné z: <http://www.fda.gov/cder/guidance/index.htm>
28. Allergic rhinitis: developing drug products for treatment. Guidance for industry. U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration Center for Drug Evaluation and Research (CDER); February 2016 Clinical/Medical Revision 1. Dostupné z: <https://www.fda.gov/downloads/drugs/guidances/ucm071293.pdf>
29. Katial RK, Salapatek AM, Patel P. Establishing the onset of action of intranasal corticosteroids: is there an ideal study design? *Allergy Asthma Proc* 2009; 30(6):595-604.
30. Patel P, D’Andrea C, Sacks HJ. Onset of action of azelastine nasal spray compared with mometasone nasal spray and placebo in subjects with seasonal allergic rhinitis evaluated in an environmental exposure chamber. *Am J Rhinol* 2007; 21(4):499-503.
31. Bousquet J, Meltzer EO, Couroux P, et al. Onset of Action of the Fixed Combination Intranasal Azelastine-Fluticasone Propionate in an Allergen Exposure Chamber. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2018; 6(5):1726-32.
32. Patel P, Roland PS, Marple BF, et al. An assessment of the onset and duration of action of olopatadine nasal spray. *Otolaryngol Head Neck Sur* 2007; 137(6):918-24.
33. Salapatek AM, Lee J, Patel D, et al. Solubilized nasal steroid (CDX-947) when combined in the same solution nasal spray with an antihistamine (CDX-313) provides improved, fast-acting symptom relief in patients with allergic rhinitis. *Allergy Asthma Proc* 2011; 32(3):221-9.
34. Horak F, Zieglmayer UP, Zieglmayer R, et al. Azelastine nasal spray and desloratadine tablets in pollen-induced seasonal allergic rhinitis: a pharmacodynamic study of onset of action and efficacy. *Curr Med Res Opin* 2006; 22(1):151-7.
35. Zieglmayer P, Zieglmayer R, Bareille P, et al. Fluticasone furoate versus placebo in symptoms of grass-pollen allergic rhinitis induced by exposure in the Vienna Challenge Chamber. *Curr Med Res Opin* 2008; 24(6):1833-40.
36. Murdoch RD, Bareille P, Ignar D, et al. The improved efficacy of a fixed-dose combination of fluticasone furoate and levocabastine relative to the individual components in the treatment of allergic rhinitis. *Clin Exp Allergy* 2015; 45(8):1346-55.
37. Sleurs K, Seys S, Bousquet J, et al. Mobile health tools for the management of chronic respiratory diseases. *Allergy* 2019 Jul; 74(7):1292-1306.
38. Bousquet J, Hellings PW, Agache I, et al. ARIA 2016: Care pathways implementing emerging technologies for predictive medicine in rhinitis and asthma across the life cycle. *Clin Transl Allergy* 2016; 30(6):47.

39. Menditto E, Guerriero F, Orlando V, et al. Self-Assessment of Adherence to Medication: A Case Study in Campania Region Community-Dwelling Population. *J Aging Res* 2015; 2015:682503.
40. Bonini M. Electronic health (e-Health): emerging role in asthma. *Curr Opin Pulm Med* 2017; 23(1):21-6.
41. Pizzulli A, Perna S, Florack J, et al. The impact of telemonitoring on adherence to nasal corticosteroid treatment in children with seasonal allergic rhinoconjunctivitis. *Clin Exp Allergy* 2014; 44(10):1246-54.
42. Price D, Scadding G, Ryan D, et al. The hidden burden of adult allergic rhinitis: UK healthcare resource utilisation survey. *Clin Transl Allergy* 2015; 5:39.
43. Bousquet J, Murray R, Price D, et al. The allergic allergist behaves like a patient. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2018; 121(6):741-2.
44. Bousquet J, Arnavielhe S, Bedbrook A, et al. Treatment of allergic rhinitis using mobile technology with real world data: The MASK observational pilot study. *Allergy* 2018; Sep; 73(9):1763-177e.
45. Bedard A, Basagana X, Anto JM, et al. Mobile technology offers novel insights into the control and treatment of allergic rhinitis: The MASK study. *J Allergy Clin Immunol* 2019; 144(1):135-43 e6.
46. Patel P, Patel D, Kunjibettu S, et al. Onset of action of ciclesonide once daily in the treatment of seasonal allergic rhinitis. *Ear Nose Throat J* 2008; 87(6):340-53.
47. Wallace DV, Dykewicz MS, Bernstein DI, et al. The diagnosis and management of rhinitis: an updated practice parameter. *J Allergy Clin Immunol* 2008; 122(2 Suppl):S1-84.
48. Roberts G, Xatzipsalti M, Borrego LM, et al. Paediatric rhinitis: position paper of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology. *Allergy* 2013; 68(9):1102-16.
49. Scadding GK, Kariyawasam HH, Scadding G, et al. BSACI guideline for the diagnosis and management of allergic and non-allergic rhinitis (Revised Edition 2017; First edition 2007). *Clin Exp Allergy* 2017; 47(7):856-89.
50. Carr W, Bernstein J, Lieberman P, et al. A novel intranasal therapy of azelastine with fluticasone for the treatment of allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 2012; 129(5):1282-9 e10.
51. Meltzer EO. Pharmacotherapeutic strategies for allergic rhinitis: matching treatment to symptoms, disease progression, and associated conditions. *Allergy Asthma Proc* 2013; 34(4):301-11.
52. Seidman MD, Gurgel RK, Lin SY, et al. Clinical practice guideline: allergic rhinitis executive summary. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2015; 152(2):197-206.
53. Seidman MD, Gurgel RK, Lin SY, et al. Clinical practice guideline: Allergic rhinitis. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2015; 152(1 Suppl):S1-43.
54. Bachert C, Bousquet J, Hellings P. Rapid onset of action and reduced nasal hyperreactivity: new targets in allergic rhinitis management. *Clin Transl Allergy* 2018; 8:25.
55. Church MK, Maurer M, Simons FE, et al. Risk of first-generation H(1)-antihistamines: a GA(2)LEN position paper. *Allergy* 2010; 65(4):459-66.
56. Halken S, Larenas-Linnemann D, Roberts G, et al. EAACI guidelines on allergen immunotherapy: Prevention of allergy. *Pediatr Allergy Immunol* 2017; 28(8):728-45.
57. Bonertz A, Roberts G, Slater JE, et al. Allergen manufacturing and quality aspects for allergen immunotherapy in Europe and the United States: An analysis from the EAACI AIT Guidelines Project. *Allergy* 2018; 73(4):816-26.
58. Roberts G, Pfaar O, Akdis CA, et al. EAACI Guidelines on Allergen Immunotherapy: Allergic rhinoconjunctivitis. *Allergy* 2018; 73(4):765-98.
59. Ryan D, Gerth van Wijk R, Angier E, et al. Challenges in the implementation of the EAACI AIT guidelines: A situational analysis of current provision of allergen immunotherapy. *Allergy* 2018; 73(4):827-36.
60. Pfaar O, Bachert C, Bufe A, et al. Guideline on allergen-specific immunotherapy in IgE-mediated allergic diseases: S2k Guideline of the German Society for Allergology and Clinical Immunology (DGAKI), the Society for Pediatric Allergy and Environmental Medicine (GPA), the Medical Association of German Allergologists (AeDA), the Austrian Society for Allergy and Immunology (OGAI), the Swiss Society for Allergy and Immunology (SGAI), the German Society of Dermatology (DDG), the German Society of Otorhino-Laryngology, Head and Neck Surgery (DGHNO-KHC), the German Society of Pediatrics and Adolescent Medicine (DGKJ), the Society for Pediatric Pneumology (GPP), the German Respiratory Society (DGP), the German Association of ENT Surgeons (BV-HNO), the Professional Federation of Paediatricians and Youth Doctors (BVKJ), the Federal Association of Pulmonologists (BDP) and the German Dermatologists Association (BVDD). *Allergo J Int* 2014; 23(8):282-319.
61. Muraro A, Roberts G, Halken S, et al. EAACI guidelines on allergen immunotherapy: Executive statement. *Allergy* 2018; 73(4):739-43.
62. Zielen S, Devillier P, Heinrich J, et al. Sublingual immunotherapy provides long-term relief in allergic rhinitis and reduces the risk of asthma: A retrospective, real-world database analysis. *Allergy* 2018; 73(1):165-77.
63. Devlin N, Parkin D. Does NICE have a cost-effectiveness threshold and what other factors influence its decisions? A binary choice analysis. *Health Econ* 2004; 13(5):437-52.
64. Meadows A, Kaambwa B, Novielli N, et al. A systematic review and economic evaluation of subcutaneous and sublingual allergen immunotherapy in adults and children with seasonal allergic rhinitis. *Health Technol Asses* 2013; 17(27):vi, xi-xiv, 1-322.
65. Bousquet J, Khaltaev N, Cruz AA, 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.
66. Larenas-Linnemann DES, Antolin-Amerigo D, Parisi C, et al. National clinical practice guidelines for allergen

- immunotherapy: An international assessment applying AGREE-II. *Allergy* 2018; 73(3):664-72.
67. Bonertz A, Roberts GC, Hoefnagel M, et al. Challenges in the implementation of EAACI guidelines on allergen immunotherapy: A global perspective on the regulation of allergen products. *Allergy* 2018;73(1):64-76.
  68. Committee for medicinal products for human use (CPMP). Guideline on allergen products: production and quality issues. EMEA/CHMP/BWP/304831/2007. London, 20 November 2008.
  69. Kowalski ML, Ansotegui I, Aberer W, et al. Risk and safety requirements for diagnostic and therapeutic procedures in allergology: World Allergy Organization Statement. *World Allergy Organ J* 2016; 9(1):33.
  70. Bachert C, Larche M, Bonini S, et al. Allergen immunotherapy on the way to product-based evaluation-a WAO statement. *World Allergy Organ J* 2015; 8(1):29.
  71. Wheatley L, Wood R, Nadeau K, et al. Mind the gaps: Clinical trial concepts to address unanswered questions in aeroallergen immunotherapy. An NIAID/AHRQ workshop. *J Allergy Clin Immunol* 2019; May; 143(5):1711-1726.
  72. Bousquet J, Lockey R, Malling HJ, et al. Allergen immunotherapy: therapeutic vaccines for allergic diseases. World Health Organization. American academy of Allergy, Asthma and Immunology. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1998; 81(5 Pt 1):401-5.
  73. Didier A, Malling HJ, Worm M, et al. Optimal dose, efficacy, and safety of once-daily sublingual immunotherapy with a 5-grass pollen tablet for seasonal allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 120(6):1338-45.
  74. Nelson H, Blaiss M, Nolte H. Efficacy and safety of the SQ-standardized grass allergy immunotherapy tablet in mono- and polysensitized subjects. *Allergy* 2013; 68(2):252-5.
  75. Durham SR, Emminger W, Kapp A, et al. SQ-standardized sublingual grass immunotherapy: confirmation of disease modification 2 years after 3 years of treatment in a randomized trial. *J Allergy Clin Immunol* 2012; 129(3):717-25 e5.
  76. Cox L, Larenas-Linnemann D, Lockey R. Speaking the same language: The World Allergy Organization Subcutaneous Immunotherapy Systemic Reaction Grading System. *J Allergy Clin Immunol* 2010; 125(3):569-74, 74 e1-74 e7.
  77. 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(1):93-8.
  78. Baiardini I, Puggioni F, Menoni S, et al. Patient knowledge, perceptions, expectations and satisfaction on allergen-specific immunotherapy: a survey. *Respir Med* 2013; 107(3):361-7.
  79. Nam YH, Lee SK. Physician's recommendation and explanation is important in the initiation and maintenance of allergen immunotherapy. *Patient Prefer Adherence* 2017; 11:381-7.
  80. Chivato T, Alvarez-Calderon P, Panizo C, et al. Clinical management, expectations, and satisfaction of patients with moderate to severe allergic rhinoconjunctivitis treated with SQ-standardized grass-allergen tablet under routine clinical practice conditions in Spain. *Clin Mol Allergy* 2017;15:1.
  81. Skoner DP, Blaiss MS, Dykewicz MS, et al. The Allergies, Immunotherapy, and Rhinoconjunctivitis (AIRS) survey: patients' experience with allergen immunotherapy. *Allergy Asthma Proc* 2014; 35(3):219-26.
  82. Pitsios C, Dietis N. Ways to increase adherence to allergen immunotherapy. *Curr Med Res Opin* 2018:1-9.
  83. Bender BG, Lockey RF. Solving the Problem of Nonadherence to Immunotherapy. *Immunol Allergy Clin North A.* 2016; 36(1):205-13.
  84. Bachert C, Gräfin-von-Strachwitz-Helmstatt K. Zur Diskussion gestellt: Der Arzt und die Spezifische Immuntherapie im Spannungsfeld von Leitlinie, Wirtschaftlichkeit und Medizinrecht. *Allergologi* 2016; 39:381-8.
  85. Kuehl BL, Abdulnour S, O'Dell M, Kyle TK. Understanding the role of the healthcare professional in patient self-management of allergic rhinitis. *SAGE Open Med* 2015; 3:2050312115595822.
  86. Bosnic-Anticevich S, Kritikos V, Carter V, et al. Lack of asthma and rhinitis control in general practitioner-managed patients prescribed fixed-dose combination therapy in Australia. *J Asthma* 2018; 55(6):684-94.
  87. Bosnic-Anticevich S, Costa E, Menditto E, et al. ARIA pharmacy 2018 «Allergic rhinitis care pathways for community pharmacy» AIRWAYS ICPs initiative (European Innovation Partnership on Active and Healthy Ageing, DG CONNECT and DG Santé) POLLAR (Impact of Air POLLution on Asthma and Rhinitis) GARD Demonstration project. *Allergy* 2019 Jul; 74(7):1219-1236
  88. Jutel M, Papadopoulos NG, Gronlund H, et al. Recommendations for the allergy management in the primary care. *Allergy* 2014; 69(6):708-18.
  89. Finlay I, Egner W. Allergy – will we ever meet the unmet need? *J R Soc Med* 2010; 103(11):430-1.
  90. Hellings PW, Fokkens WJ, Bachert C, et al. Positioning the principles of precision medicine in care pathways for allergic rhinitis and chronic rhinosinusitis – A EUFOREA-ARIA-EPOS-AIRWAYS ICP statement. *Allergy* 2017; 72(9):1297-305.
  91. Pinnock H, Thomas M, Tsiligianni I, et al. The International Primary Care Respiratory Group (IPCRG) Research Needs Statement 2010. *Prim Care Respir* 2010; 19(Suppl 1):S1-20.
  92. Shehata Y, Ross M, Sheikh A. Undergraduate allergy teaching in a UK medical school: comparison of the described and delivered curriculum. *Prim Care Respir* 2007; 16(1): 16-21.
  93. Alvarez-Cuesta E, Bousquet J, Canonica GW, et al. Standards for practical allergen-specific immunotherapy. *Allergy* 2006; 61(Suppl 82):1-20.
  94. Landi M, Meglio P, Praitano E, et al. The perception of allergen-specific immunotherapy among pediatricians in the primary care setting. *Clin Mol Allergy* 2015; 13(1):15.

95. Canonica GW, Bachert C, Hellings P, et al. Allergen Immunotherapy (AIT): a prototype of Precision Medicine. World Allergy Organization 2015; 8(1):31.
96. Canonica GW, Ansotegui IJ, Pawankar R, et al. A WAO – ARIA – GA(2)LEN consensus document on molecular-based allergy diagnostics. World Allergy Organization 2013; 6(1):17.
97. Lee J, Kronborg C, O’Hehir RE, Hew M. Who’s at risk of thunderstorm asthma? The ryegrass pollen trifecta and lessons learnt from the Melbourne thunderstorm epidemic. Respir Med 2017; 132:146-8.
98. O’Hehir RE, Varese NP, Deckert K, et al. Epidemic Thunderstorm Asthma Protection with Five-Grass Pollen Tablet Sublingual Immunotherapy: A Clinical Trial. Am J Respir Crit Care Med 2018; 198(1):126-8.
99. Pitsios C, Demoly P, Bilo MB, et al. Clinical contraindications to allergen immunotherapy: an EAACI position paper. Allergy 2015; 70(8):897-909.
100. Global Strategy for Asthma Management and Prevention (2018 update). Dostupné z: <https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2018/04/wms-GINA-2018-report-V1.3-002.pdf>
101. Summary of product characteristics. Acarizax 12 SQ-HDM oral lyophilisate. European Medicines Agency 2016. Dostupné z: [https://mriacts-mrpeu/Human/Downloads/DE\\_H\\_1947\\_001\\_FinalSPCpd](https://mriacts-mrpeu/Human/Downloads/DE_H_1947_001_FinalSPCpd)
102. Amaral R, Fonseca JA, Jacinto T, et al. Having concomitant asthma phenotypes is common and independently relates to poor lung function in NHANES 2007-2012. Clin Transl Allergy 2018; 8:13.
103. Masuyama K, Okamoto Y, Okamiya K, et al. Efficacy and safety of SQ house dust mite sublingual immunotherapy-tablet in Japanese children. Allergy 8 Dec; 73(12):2352-2363.
104. Penagos M, Eifan AO, Durham SR, Scadding GW. Duration of Allergen Immunotherapy for Long-Term Efficacy in Allergic Rhinoconjunctivitis. Curr Treat Options Allergy 2018; 5(3):275-90.
105. 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):529-38 e13.
106. Moller C, Dreborg S, Ferdousi HA, et al. Pollen immunotherapy reduces the development of asthma in children with seasonal rhinoconjunctivitis (the PAT-study). J Allergy Clin Immunol 2002; 109(2):251-6.
107. 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.
108. Bozek A, Kolodziejczyk K, Kozłowska R, Canonica GW. Evidence of the efficacy and safety of house dust mite subcutaneous immunotherapy in elderly allergic rhinitis patients: a randomized, double-blind placebo-controlled trial. Clin Transl Allergy 2017; 7:43.
109. Bousquet J, Arnavielhe S, Bedbrook A, et al. The Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) score of allergic rhinitis using mobile technology correlates with quality of life: The MASK study. Allergy 2018; 73(2):505-10.
110. Pfaar O, Demoly P, Gerth van Wijk R, et al. Recommendations for the standardization of clinical outcomes used in allergen immunotherapy trials for allergic rhinoconjunctivitis: an EAACI Position Paper. Allergy 2014; 69(7):854-67.
111. Ellis AK, Jacobs RL, Tenn MW, et al. Clinical standardization of two controlled allergen challenge facilities – the environmental exposure unit and the biogenics research chamber. Ann Allergy Asthma Immunol 2019; 122:639-46. e2.

*MUDr. Ester Seberová  
RESPIRAL, s. r. o.  
Husova 1509/18  
301 00 Plzeň 3  
e-mail: seb@volny.cz*

*Obdrženo: 24. 11. 2019  
Revidováno: 5. 12. 2019  
Přijato k tisku: 6. 12. 2019*