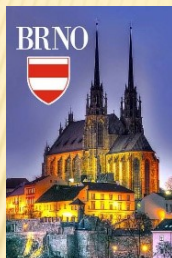


Akutní alergické reakce při alergenové imunoterapii



MUDr. Mgr. Jiří NEVRLKA

UPIRA s.r.o. (Úspěšná péče o imunitu, respiraci a alergie)
Farmakologický ústav LF MU Brno / OKMI FN Brno - Bohunice

Datum vytvoření: 01/2023
Datum expirace: 01/2023

„KONFLIKT ZÁJMŮ“

MUDr. Mgr. Jiří Nevrlka

- není zaměstnancem, ani podílníkem farmaceutické společnosti.
- historicky dostal finanční odměnu za přednášky a/nebo konzultace od farmaceutických společností: **ALK-Abelló**, Astra Zeneca, Berlin-Chemie Menarini Group, Chiesi, GSK, MSD, Orion Pharma, Sandoz, **Stallergenes Greer**, TEVA.
- v prezentaci nejsou uvedeny komerční produkty

AIT: NEŽÁDOUCÍ REAKCE

✘ Subkutánní injekční (SCIT)

.. od roku 1911

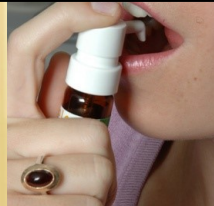
- nativní extrakty
- alergoidy



✘ Sublingualní (SLIT)

.. nativní extrakty

- kapková
- tabletová



Co je to?
klasifikace akutních NÚ
při AIT

AIT: NEŽÁDOUCÍ REAKCE

- **Reakce nespecifické / nealergické**
 - únava, ospalost x subfebrilie, flu-like syndrom x kolaps (n.vagus)
- **Lokální reakce**
 - zduření, otok, svědění, bolest
- **Systémové reakce (SARs, SAEs)** 😊
 - **Lehké systémové reakce**
 - **Těžké život neohrožující systémové reakce**
 - .. kožní reakce (kopřivka, angioedém)
 - .. orgánové reakce (HCD → DCD → GIT → KVS)
- **Těžké život ohrožující systémové reakce**
 - .. orgánové selhání, anafylaktický šok → úmrtí

Nejobávanějším rizikem AIT je případná
(fatální) anafylaxe.

ANAFYLAXE - DEFINICE

„chybí obecný konsensus, což je příčinou různosti v diagnostice i léčbě včetně použití adrenalinu“ - WAO White Book on Allergy 2011-2012

- **WAO kritéria (World Allergy Organization):**
 - Simons FER, Arduzzo LRF, Bilo MB, et al. World Allergy Organization guidelines for the assessment and management of anaphylaxis. J Allergy Clin Immunol 2011;127:587–593.
 - Cardona V, Ansotegui IJ, Ebisawa M, et al. World allergy organization anaphylaxis guidance 2020. World Allergy Organ J. 2020; 13: 100472
- **NIAD/FFAN kritéria (National Institute of Allergy and Infect.Disease):**
 - Lieberman P, Nicklas RA, Oppenheimer J, et al. The diagnosis and management of anaphylaxis practice parameter: 2010 update. J Allergy Clin Immunol 2010, 126:477–480.
- **EAACI kritéria (European Academy of Allergy and Clinical Immunology):**
 - Muraro A, Roberts G, Worm M, et al. Anaphylaxis: guidelines from the EAACI. Allergy 2014; 69: 1026–1045.
 - Zhang L, Muraro A, Worm M, et al. EAACI guidelines: Anaphylaxis (2021 update). Allergy [online]. 2022, 77(2), 357-378 [cit. 2022-05-19]. ISSN 01054538.
- **ICON consensus (International consensus on /ICON/ anaphylaxis):**
 - Simons FER, Arduzzo RF, Biló MB, et al. International consensus on (ICON) anaphylaxis. World Allergy Organization Journal [online]. 2014, 7 [cit. 2022-05-19]. ISSN 19394551.

ANAFYLAXE – DEFINICE (WAO)

„chybí obecný konsensus, což je příčinou různosti v diagnostice i léčbě včetně použití adrenalinu“ - WAO White Book on Allergy 2011-2012

➤ **WAO kritéria (World Allergy Organization) – Upraveno :**

"Anafylaxe je **akutní a potenciálně život ohrožující multisystémová** alergická reakce s některými nebo všemi z následujících příznaků (které alespoň v jedné uvedené oblasti nastupují náhle po podání AIT):

- ✓ difúzní erytém, svědění, kopřivka, angioedém;
- ✓ bronchospasmus; laryngeální edém;
- ✓ hypotenze; srdeční arytmie;
- ✓ strach ze smrti; bezvědomí a šok.

+ **event. další** jim předcházející nebo doprovodné příznaky jako svědění nosu, očí, hltanu, genitálií, dlaní a chodidel; výtok z nosu; změny v hlase; kovová chuť v ústech; nevolnost, zvracení, průjem, křeče v břiše, nadýmání; závratě; bolest hlavy; děložní křeče; návaly horkosti.

www.upira.cz

ANAFYLAXE – DEFINICE (USA)

„**chybí obecný konsensus, což je příčinou různosti v diagnostice i léčbě včetně použití adrenalinu**“ -WAO White Book on Allergy 2011-2012

➤ **NIAD/FFAN kritéria** (National Institute of Allergy and Infect.Disease) - Upraveno :
"Anafylaxe je vysoce pravděpodobná, pokud (po podání AIT) dojde k akutní reakci /minuty až několik hodin/ s následujícími příznaky - aspoň jedno z uvedených kritérií:

- **dva nebo více z uvedených postižení:**

- ✓ **postižení kůže, sliznic či obojího** (generaliz.kopřivka, svědění nebo návaly horka, otoky rtů-jazyka-uvuly, ..)
- ✓ **respirační potíže** (dušnost, sípání, bronchospasmus, stridor, snížení PEF, hypoxémie,..)
- ✓ **snížení TK, resp. příznaky orgánového selhání** (hypotonie, kolaps, synkopa, inkontinence, ..)
- ✓ **event. gastrointestinální symptomy** (křečovitě bolesti břicha, zvracení,..)
- **akutní podstatnému snížení TKS** - Kojenci a děti: .. (podle věku), resp. > 30% oproti výchozímu stavu x Dospělí: pod 90 mm Hg, resp. > 30 % oproti výchozímu stavu.

www.upira.cz

ANAFYLAXE – DEFINICE (EAACI)

„**chybí obecný konsensus, což je příčinou různosti v diagnostice i léčbě včetně použití adrenalinu**“ -WAO White Book on Allergy 2011-2012

EAACI kritéria (European Academy of Allergy and Clinical Immunology) - Upraveno
„Těžká potenciálně život ohrožující generalizovaná nebo systémová hypersenzitivní reakce, která je charakterizovaná **rychlým nástupem (minuty až několik hodin) život ohrožujících dechových nebo oběhových potíží** a obvykle (ne vždy) je spojena s kožními nebo slizničními změnami. Je vysoce pravděpodobná, pokud:

1. akutně nastoupí reakce s **postižením kůže, sliznic nebo obojího** (svědění, flush, kopřivka, otok rtů, jazyka či uvuly, atd.) **A SOUČASNĚ** jedno z následujících postižení:
 - **ohrožení dechu** (dušnost, hvízdavý bronchospasmus, stridor, pokles PEF, hypoxemie, atd.)
 - **pokles TK nebo známky orgánového selhávání** (kolaps, synkopa, inkontinence, atd.)
2. akutně **v návaznosti na pravděpodobný alergen** nastoupí reakce se **2 nebo více z níže uvedených**:
 - postižení kůže, sliznic nebo obojího (svědění, flush, kopřivka, otok rtů, jazyka či uvuly, atd.)
 - ohrožení dechu (dušnost, hvízdavý bronchospasmus, stridor, pokles PEF, hypoxemie, atd.)
 - pokles TK nebo známky orgánového selhávání (kolaps, synkopa, inkontinence, atd.)
 - perzistentní GIT potíže (křečové bolesti břicha, zvracení, atd.)
3. akutně **v návaznosti na známý alergen dojde k poklesu TK**:
 - kojenci a děti: podle věku, resp. > 30% oproti výchozímu stavu
 - x Dospělí: pod 90 mm Hg, resp. > 30 % oproti výchozímu stavu.

www.upira.cz

ANAFYLAXE - DEFINICE

„chybí obecný konsensus, což je příčinou různosti v diagnostice i léčbě včetně použití adrenalinu“ - WAO White Book on Allergy 2011-2012

- **WAO kritéria** (World Allergy Organization):

- Sir
ass

Shrnutí:

- ✓ Akutní nástup po aplikaci AIT (minuty .. max. hodiny)

- ✓ Příznaky:

- vždy při ohrožení života (šok, orgán. selhávání, ↓↓TK)
- vždy při kombinovaném orgánovém postižení
 - kůže generalizovaně / angioedém
 - dolní cesty dýchací
 - kardiiovaskulární systém
 - GIT



- **ICON consensus** (International consensus on /ICON/ anaphylaxis):

- Estelle F, Simons R, Arduso LRF, et al. International consensus on (ICON) anaphylaxis.
<http://www.waojournal.org/content/7/1/9>.

SCIT - KLASIFIKACE: SYSTÉMOVÉ AE

VIDAL, Carmen, Pablo RODRÍGUEZ DEL RÍO, Francisco GUDE, et al. **Comparison of International Systemic Adverse Reactions Due to Allergen Immunotherapy.**

The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice [online]. 2019, 7(4), 1298-1305 [cit. 2022-05-19]. ISSN 22132198. Dostupné z: doi:10.1016/j.jaip.2018.12.006

- **WAO grading system 2010** (World Allergy Organization)
- **WAO grading system 2017** (World Allergy Organization)
- **AAAAI/ACAAI grading system** (USA)
- **EAACI grading sysem 2006** (EU)

Resumé (expertní skupina při EASSI /European Survey on Adverse Systemic Reactions in Allergen Immunotherapy/): Analýza naznačila rozdíly v posuzování mírných a středních SARs v různých systémech třídění x **korelace závažných reakcí však byla dobrá.**

.. nejlepší korelace s nástupem reakce a počtem postižených orgánových systémů byla detekována v systémech klasifikace WAO.

SCIT - KLASIFIKACE: SYSTÉMOVÉ AE (WAO)

WAO klasifikace **systemových** nežádoucích reakcí při SCIT

upraveno

Stupeň	Základní popis	Postižení 1	Postižení 2	Postižení 3	Jinak
St. 1	Pouze jedno z uvedených postižení	Kožní systém / angioedém: *kůže: generaliz. svědění, kopřivka, erytém, horkost *angioedém x sr. grade 3	HCD (nelimitující): *hrdlo/krk: dráždění, kašel *nos: kýchání, *jazyce, svědění, obturace	Spojivky: *sžení, svědění, překvení Další: *kovová chuť, bolest hlavy, ..	NIKOLI postižení: *DCD, vážné HCD *GIT, Děloha *Kardiovaskulární
St. 2	Uvedené postižení nebo kombinace	DCD Astmatické projevy: *kašel, sípání, dušnost -ne o pokles přes 40% PEF/FEV1 -reaguje na RABA	GIT (neorální): *Křeče v břiše *Zvracení, průjem	Jiné: *Děložní křeče *Palpitace, ..	Také: Kombinace postižení systémů via grade 1
St. 3	Uvedené postižení	DCD Těžký astmatický záchvat: -pokles přes 40% PEF nebo FEV1 -nereagující na RABA	HCD otok (limitující): *hrtan, uvula, jazyk -s/bez stridoru		
St. 4	Uvedené postižení	HCD/DCD: *Respirační selhání -s/bez ztráty vědomí	Kardiovaskulární: *Hypotenze -s/bez ztráty vědomí		
St. 5	Smrt	Grade 3,4,5: často také úzkost či strach ze smrti (u dětí změny v chování např. ticho nebo podrážděnost)			

Popis reakce: stupeň (Grade 1 až 5) + kód adrenalinu (a ≤5 minut, b > 5 minut ≤10 minut, c > 10 až ≤20 minut, d > 20 minut x Z nepodáno) + první příznak (druh) + čas nástupu
.. Např. Grade 2a, kopřivka, 3 minuty

SLIT - KLASIFIKACE: LOKÁLNÍ AE (WAO)

WAO klasifikace:

➤ CANONICA GW, COX L, PAWANKAR R, et al. **Sublingual immunotherapy: World Allergy Organization position paper 2013 update.** World Allergy Organization Journal [online]. 2014, 7 [cit. 2022-05-19]. ISSN 19394551. Dostupné z: doi:10.1186/1939-4551-7-6

WAO klasifikace **lokálních** nežádoucích reakcí při SLIT

Upraveno

Příznaky	Stupeň 1 mírné	Stupeň 2 střední	Stupeň 3 těžké	Neznámé
Svědění úst, jazyka, rtů Otok úst, jazyka, rtů Dráždění hrdla Otok uvuly Nevolnost, zvracení Bolest břicha, průjem Palpitace, ..	Neobtěžující A Netřeba medikace ↓ Nevede k ukončení léčby	Obtěžující A/NEBO Je třeba medikace ↓ Nevede k ukončení léčby	Obtěžující A/NEBO Je třeba medikace ↓ Vede k ukončení léčby	↓ Vede k ukončení léčby, není subjektivní a/nebo objektivní popis tíže ze strany pacienta nebo lékaře

AIT: NEŽÁDOUCÍ REAKCE

✘ Subkutánní injekční (SCIT)

.. od roku 1911

- nativní extrakty
- alergoidy

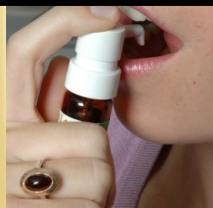


Hrozí to?
riziko akutních NÚ
při AIT

✘ Sublingualní (SLIT)

.. nativní extrakty

- kapková
- tabletová



SLIT VS. SCIT: : RIZIKA – SYST.REAKCE

CALDERON, M. A., C. VIDAL, P. RODRIGUEZ DEL RIO, et al. **European Survey on Adverse Systemic Reactions in Allergen Immunotherapy (EASSI): a real-life clinical assessment.** *ALLERGY* [online]. 2017, **72**(3), 462-472 [cit. 2022-05-19]. ISSN 01054538. Dostupné z: doi:10.1111/all.13066

Vzorek: 4316 pacientů / 4363 kurzů AIT na respirační alergeny.

- celkem 109 SARs u 90 pacientů, tj. **2,1% pacientů**
- **89% případů SARs v rámci SCIT** (97 SARs)

Odpovídá vaši empirii ?

Další čísla posléze ..

SLIT: RIZIKA – NEŽ. REAKCE



- **„Obvyklé“ - lokální**
 - **orální syndrom** .. svědění či jiné dráždění až otok v ústech, na rtech či hrdle, orofaryngeální dyskomfort
- **Méně obvyklé**
 - **dyspeptické potíže** .. nevolnost, regurgitace .. „horní“: pálení žáhy, zvracení, eosinofilní eosfagitida x „dolní“: průjem, břišní dyskomfort
- **Neobvyklé – orgánové, systémové**
 - orgánové reakce (projevy alergické rýmy až astmatu)
 - kožní reakce (kopřivka, angioedém)
- **Vzácné – anafylaxe (šok, jiné závažné reakce)**

SLIT: RIZIKA – NEŽ. REAKCE



- **„Obvyklé“ - lokální**
 - **orální syndrom** .. svědění či jiné dráždění až otok v ústech, na rtech či hrdle, orofaryngeální dyskomfort



Tyto nežádoucí reakce jsou typicky jen mírné a na počátku léčby, v čase spontánně ustupují a nejsou tak obvykle důvodem k přerušení SLIT.

EAACI 2018: NÚ u 40-75% pac. vs. u 4-8% zastavení léčby

- **Méně obvyklé**
 - **dyspeptické potíže** .. nevolnost, regurgitace .. „horní“: pálení žáhy, zvracení, eosinofilní eosfagitida x „dolní“: průjem, břišní dyskomfort
- **Neobvyklé – orgánové, systémové**
 - orgánové reakce (projevy alergické rýmy až astmatu)
 - kožní reakce (kopřivka, angioedém)
- **Vzácné – anafylaxe (šok, jiné závažné reakce)**

SLIT: RIZIKA – NEŽ. REAKCE



- „Obvyklé“ - lokální
 - orální syndrom .. svědění či jiné dráždění až otok v ústech, na rtech či hrdle, orofaryngeální dyskomfort
- **Méně obvyklé**
 - **dyspeptické potíže** .. nevolnost, regurgitace .. „horní“: pálení žáhy, zvracení, eosinofilní eosfagitida x „dolní“: průjem, břišní dyskomfort
- **Neobvyklé – orgánové, systémové**
 - orgánové reakce (projevy alergické rýmy až astmatu)
 - kožní reakce (kopřivka, angioedém)
- **Vzácné – anafylaxe (šok, jiné závažné reakce)**

Cox LS, Larenas Linnemann D, Nolte H, Weldon D, Finegold I, Nelson HS: **Sublingual immunotherapy: a comprehensive review.** J Allergy Clin Immunol 2006, 117:1021–1035:
.. ve studiích, které specifikovaly typ reakce, bylo 169 případů klasifikovaných jako systémové reakce z 314.959 podaných dávek, tj. **0.056%**.

SCIT: RIZIKA – NEŽ. REAKCE



- **Reakce nealergické**
 - únava, ospalost x subfebrilie, flu-like syndrom x kolaps (n.vagus)
- **Lokální reakce**
 - zduření, otok, svědění, bolest
- **Systémové reakce**
 - kožní reakce (kopřivka, angioedém)
 - orgánové reakce (zejména rinokonjunktivitida až astma-projevy)

Italská „one center“ studie 1988-2018: 2200 pacientů / 3037 AIT / 91.187 injekcí
.. **systémových reakce u 0,28% aplikací SCIT** (252 SARs)

ACAAI/AAAAI surveillance 2008-2017: 2,3 milionu pacientů / 24,5 milionu injekcí
.. **(nefatální) systémová reakce u 0,15% aplikací SCIT, resp. 0,7% pacientů**

Abramson M et al. Cochrane Database Systematic Review 2010:
.. 88 studií, 3.459 pacientů s dg.AB a SCIT
.. průměrně 1 z 9 pacientů tj. **11% pacientů s dg. AB a SCIT mělo systémovou reakci** (95% případů v rámci 6. až 14. aplikace)



SLIT VS. SCIT: : RIZIKA – SYST.REAKCE

CALDERON, M. A., C. VIDAL, P. RODRIGUEZ DEL RIO, et al. **European Survey on Adverse Systemic Reactions in Allergen Immunotherapy (EASSI): a real-life clinical assessment.** *ALLERGY* [online]. 2017, 72(3), 462-472 [cit. 2022-05-19]. ISSN 01054538. Dostupné z: doi:10.1111/all.13066

Vzorek: 4316 pacientů / 4363 kurzů AIT na respirační alergeny.

- celkem 109 SARs u 90 pacientů, tj. **2,1% pacientů**
- **89% případů SARs v rámci SCIT (97 SARs)**

Cox LS, Larenas Linnemann D, Nolte H, Weldon D, Finegold I, Nelson HS: **Sublingual immunotherapy: a comprehensive review.** *J Allergy Clin Immunol* 2006, 117:1021–1035:
.. ve studiích, které specifikovaly typ reakce, bylo **169 případů** klasifikovaných jako systémové reakce z 314.959 podaných dávek, tj. **0.056%**.

ACAAI/AAAAI surveillance 2008-2017: 2,2% u pacientů / 24,5 milionu injekcí .. (nefatální) systémová reakce u 0,15% aplikací SCIT, resp. 0,7% pacientů

SLIT > SCIT: PRINCIPIÁLNÍ PŘÍČINY

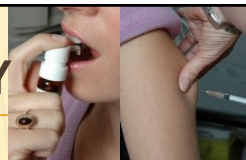


■ Srovnání imunitních mechanismů SCIT a SLIT			Mascarell L. Sublinguální alergenová imunoterapie. <i>Expressions</i> 2011; 33(6): 3-4.
	Prozánětlivé buňky	Odpověď specifických protilátek	Odpovědi CD4+ T lymfocytů
SCIT	<ul style="list-style-type: none"> • Omezení mobilizace a aktivace mastocytů, eozinofilů, bazofilů 	<ul style="list-style-type: none"> • Zvýšení sérového IgG4 (blokuji protilátky) • Zvýšení a poté postupný pokles odpovědi sérových IgE 	<ul style="list-style-type: none"> • Snižení odpovědi Th2 • Indukce Th1 a regulačních T lymfocytů (systémová i lokální)
SLIT	<ul style="list-style-type: none"> • Omezení mobilizace a aktivace mastocytů, eozinofilů, bazofilů • Jen málo prozánětlivých buněk (tj. mastocytů) je umístěno v podslizničních tkáních (navíc daleko od místa aplikace) 	<ul style="list-style-type: none"> • Zvýšení sérového IgG4 (blokuji protilátky) • Zvýšení a poté postupný pokles odpovědi sérových IgE 	<ul style="list-style-type: none"> • Snižení odpovědi Th2 • Indukce Th1 a regulačních T lymfocytů (systémová i lokální) • Sublinguální/orální tolerogenní dendritické buňky vyvolávají supresivní odpověď Th1/Treg

- ✘ SLIT: malý počet mastocytů a eozinofilů v oblasti podání alergenu
 - ✘ SLIT: stimulace slizniční IgA odpovědi indukující toleranci
 - ✘ SLIT: tolerogenní fenotyp buněk prezentujících antigen v oblasti podání
- = snížení indukce prozánětlivých imunitních reakcí při SLIT

SLIT má lepší bezpečnostní profil než SCIT.

SLIT > SCIT: PRAKTICKÉ PŘÍČINY



↑ rizika SCIT

- ✗ chyby při dávkování
 - ✓ **záměna pacienta** (skladování v ZZ, „hromadná“ aplikace)
 - ✓ **záměna typu alergenu** (aplikace dvou SCIT)
 - ✓ podání **vyšší koncentrace** (iniciační fáze)
 - ✓ podání **vyšší dávky**
- ✗ chyby při aplikaci
 - ✓ zejména **i.v. podání**



**SLIT
má lepší
praktický
bezpečnostní
profil než
SCIT**

↑ rizika SLIT

- ✗ (dohled nad) **noncompliance**
- ✗ **úprava (redukce) dávky** (při přerušení aplikace, při NÚ)
- ✗ **chybné skladování** (SLIT gtt. doma vs. SLIT tbl. a SCIT skladovaná u lékaře)

AIT: NEŽÁDOUCÍ REAKCE

✗ Subkutánní injekční (SCIT)

.. od roku 1911

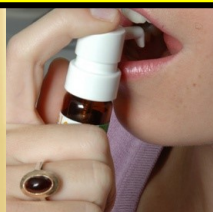
- nativní extrakty
- alergoidy

✗ Sublingualní (SLIT)

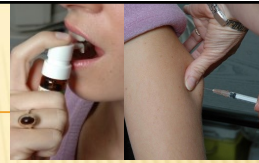
- .. nativní extrakty
 - kapková
 - tabletová



**Máme se bát?
riziko anafylaxe a úmrtí
při AIT**



SCIT VS. SLIT : ANAFYLAXE



SCIT a riziko anafylaxe

- ✓ dokumentovány jsou „četné“ případy anafylaxe i z klinických studií
- ✓ jsou zprávy o **fatálních reakcích na SCIT**

Další čísla posléze ..

SLIT a riziko anafylaxe

- ✓ nejsou zprávy o fatálních reakcích na SLIT
- ✓ anafylaxe (často sporně) dokumentovány jako kazuistiky

39 klin. studií a metaanalýz + další publikace _ celkem **47 publikací 2014-2016 v Embase a Medline: žádná „anaphylaxis/ severe AE“**

11 případů (cca 0,000.000.011%) na cca 1 miliardu dávek podaných po celém světě 2000-2010: Calderon MA, Simons FER, Malling HJ, Lockey RF, Moingeon P, Demoly P. Sublingual allergen immuno therapy: mode of action and its relationship with the safety profile. Allergy 2012, 67: 302-311.

SLIT: ANAFYLAXE – PŘEHLED PŘÍPADŮ

✓ 39 klinických studií a metaanalýz + další publikace _ 47 publikací:
2014-16 (Embase, Medline): žádná „anaphylaxis/ severe AE“

1. Safety profile of a pediatric population treated by sublingual immunotherapy using a new pump: Results of retrospective, cross-sectional, multicenter, national study, the RAS 3D study Roger Reig A, Gutiérrez Fernández D, Orta Cuevas J.C. Sánchez López G, Corzo Higuera J.L. Azpetia Anadon A. Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology (2016) 71 Supplement 102 (331). Date of Publication: 1 Aug 2016
2. Safety of sublingual immunotherapy, administered with a new dosing pump: Results of retrospective, cross-sectional, multicenter, national study, the RAS 3D study Roger Reig A, Gutiérrez Fernández D, Orta Cuevas J.C. Sánchez López G, Corzo Higuera J.L. Azpetia Anadon A. Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology (2016) 71 Supplement 102 (331-332). Date of Publication: 1 Aug 2016
3. Efficacy and safety of 300IR and 500IR doses of house dust mite sublingual immunotherapy tablet in subjects with house dust mite-associated allergic rhinitis in two phase II/III studies Bergmann K.-C., Okamoto Y, Ambroise L, De Beaumont O, Kakudo S. Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology (2016) 71 Supplement 102 (341). Date of Publication: 1 Aug 2016
4. Phase III trial with allergen specific sublingual immunotherapy in birch allergic patients: Significant improvements in quality of life scores and significant changes in immunoglobulins with acceptable safety Pfäar O, Kuna P, Panzner P, Džupinová M, Klimek L, Van Nimwegen M, Boot D.J., De Kam P.J., Bachert C. Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology (2016) 71 Supplement 102 (453-454). Date of Publication: 1 Aug 2016
5. Safety profiles of ragweed and grass sublingual immunotherapy tablets taken alone or together Kleine-Tebbe J, Berman G, Gagnon R, Bernstein D.I, Nelson H.S., Kaur A, Li Q, Nolte H. Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology (2016) 71 Supplement 102 (327). Date of Publication: 1 Aug 2016
6. Efficacy and safety of sublingual immunotherapy tablet in patients with Japanese cedar pollinosis. A double-blind, randomised, placebo-controlled study Okubo K, Okamoto Y, Yonekura S, Gotoh M, Kaneko S, Imai T. Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology (2016) 71 Supplement 102 (249). Date of Publication: 1 Aug 2016
7. Adverse reactions and tolerability of high-dose sublingual allergen immunotherapy Moral A, Moreno V, Girón F, El-Quotob D, Moure J.D, Alcántara M, Padial A, Oehling A.G, Millán C, de la Torre F. Journal of Asthma and Allergy (2016) 9 (129-133). Date of Publication: 29 Jun 2016
8. Efficacy and safety of the SQ house dust mite sublingual immunotherapy tablet in Japanese adults and adolescents with house dust mite-induced allergic rhinitis Okubo K, Masuyama K, Imai T, Okamiya K, Stage B.S., Seitzberg D, Konno A. Journal of Allergy and Clinical Immunology (2016). Date of Publication: 29 Mar 2016
9. Efficacy and safety of the SQ-house dust mite sublingual immunotherapy tablet in north american children and adults: Findings from a large randomized, placebo-controlled clinical trial Nolte H, Bernstein D.I., Kleine-Tebbe J.R, Sussman G.L., Seitzberg D, Rehm D, Kaur A, Li Z, Lu S, Nelson H.S. Journal of Allergy and Clinical Immunology (2016) 137:2 SUPPL. 1 (A8409). Date of Publication: February 2016
10. House dust mite sublingual immunotherapy is safe in patients with mild-to-moderate, persistent asthma: A clinical trial Devillier P, Fadel R, De Beaumont O. Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology (2016) 71:2 (249-257). Date of Publication: 1 Feb 2016
11. Safety of house dust mite sublingual immunotherapy standardized quality tablet in children allergic to house dust mites Maloney J, Prenner B.M, Bernstein D.I, Lu S, Gawchik S, Berman G, Kaur A, Li Z, Nolte H. Annals of Allergy, Asthma and Immunology (2016) 116:1 (59-65). Date of Publication: 1 Jan 2016
12. Rare adverse events due to house dust mite sublingual immunotherapy in pediatric practice: Two case reports. Galip N, Bahcecelir N. Immunotherapy (2015) 7:12 (1235-1239). Date of Publication: 1 Dec 2015
13. Sublingual immunotherapy with peach (Pru p 3) – Efficacy and safety Costa A.C, Duarte F, Pedro E, Melo A.C, Pereira-Barbosa M, Pereira Santos M.C. Revista Portuguesa de Imunologia (2015) 23:4 (211-222). Date of Publication: 1 Dec 2015
14. Adverse Events of Sublingual Immunotherapy in 207 Patients with Japanese Cedar Pollinosis Ogawa Y, Yuta A, Arikata M, Kozaki H, Ohta N, Suzuki Y, Shimizu T, Nihon Jibinkoka Gakkai kaiho (2015) 118:12 (1429-1435). Date of Publication: 1 Dec 2015
15. Safety of grass pollen sublingual immunotherapy for allergic rhinitis in concomitant asthma Sahadevan A, Cusack R, Lane S.J. Irish Medical Journal (2015) 108:10 (1-3). Date of Publication: 1 Nov 2015
16. Efficacy and safety of consecutive sublingual immunotherapy with droplet of Japanese cedar pollen extract in patients with Japanese cedar pollinosis Okubo K, Okamoto Y, Gotoh M, Kaneko S, Konno A. Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology (2015)
17. Ultra-rush sublingual immunotherapy: Safety of use for patients with various allergic manifestations Moattemri Z, Belloumi N, Dabboussi S, Mharbi R. European Respiratory Journal (2015) 46 SUPPL. 59. Date of Publication: 1 Sep 2015
18. Safety of a 300IR house dust mite sublingual immunotherapy (SLIT) solution in patients with moderate, persistent asthma Devillier P, Fadel R, De Beaumont O. Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology (2015) 70 SUPPL. 101 (P38). Date of Publication: September 2015
19. Safety and tolerability of 5-grass pollen tablet sublingual immunotherapy: Pooled analysis and clinical review Didier A, Bons B. Expert Opinion on Drug Safety (2015) 14:5 (777-788). Date of Publication: 1 May 2015
20. Safety of sublingual immunotherapy for patients with standardized house dust mite allergen in hospital outpatients: Results of a multicentre, randomised, placebo-controlled study Mariani M, M. Lehner A, Almetani

www.upira.cz

SLIT: ANAFYLAXE – PŘEHLED PŘÍPADŮ

✓ **8 kazuistik _ 11 případů 2000-2010:** Calderon MA, Simons FER, Malling HJ, Lockey RF, Moingeon P, Demoly P. Sublingual allergen immunotherapy: mode of action and its relationship with the safety profile. *Allergy* 2012, 67: 302-311.

- Antico A**, Pagani M, Crema A. Anaphylaxis by latex sublingual immunotherapy. *Allergy* 2006;61:1236–37.
- Dunsky EH**, Goldstein MF, Dvorin DJ, Belecanech GA. Anaphylaxis to sublingual immunotherapy. *Allergy* 2006;61:1235.
- Eifan AO**, Keles S, Bahceciler NN, Barlan IB. Anaphylaxis to multiple pollen allergen sublingual immunotherapy. *Allergy* 2007;62:567–568. → **4. André C, Fadel R.** Anaphylaxis caused by allergen sublingual immunotherapy? *Allergy* 2007;62:1220–21.
- Blazowski L.** Anaphylactic shock because of sublingual immunotherapy overdose during third year of maintenance dose. *Allergy* 2008;63:374.
- Rodriguez-Pérez N**, Ambriz-Moreno M de J, Canonica GW, Penagos M. Frequency of acute systemic reactions in patients with allergic rhinitis and asthma treated with sublingual immunotherapy. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2008;101:304–310.
- de Groot H, Bijl A.** Anaphylactic reaction after the first dose of sublingual immunotherapy with grass pollen tablet. *Allergy* 2009;64:963–964.
- Buyukozturk S**, Gelinck A, Ozseker F, Colakoglu B, Dal M. Latex sublingual immunotherapy: can its safety be predicted? *Ann Allergy Asthma Immunol* 2010;104:339–342

www.upira.cz

SLIT: ANAFYLAXE VERSUS PRAXE ČR/SR

aneb to by se při standard.postupu CZ/SK **nemohlo stát**

➤ **Nestandardní alergeny / „divoké“ směsi**

- ✓ možnost nežádoucí interakce alergenů ve směsi
- ✓ možnost enzymatické degradace alergenů ve směsi
- ✓ pravděpodobnost nestability vakcíny (kolísání reálně podané dávky)

www.upira.cz

Hlášeno	Pacient	Alergen(y)	Komentář	Čas od podání	Symptomy	Léčba
Dunsky a kol. (2006)²	31 let žena	• Kočka + tráva • Alternaria + ambrosie + plevel + pes (nestandard.) - „Home made“ mix ?	reakce 2.den aplikace > ale podáno i další den (s anafylaxi)	„minuty“	2.den: svědění, urtika, otok rukou → Další den: * dtto 2.den + otoky i nohou * dušnost, sípání + *závratě	*AntiH1 tbl. *SABA *Prednison - neviděl lékař
Eifan a kol. (2007)^{3,4}	11 let dívka	• Roztoči • 5 trav + žito	udržovací dávka na vrcholu sezony > ale podáno i další den	3 min	*Otok rtů + *Bolest na hrudi *Nevolnost a zvracení *Bolest břicha + *Horečka → Další den: OAS pálení a otok pod jazykem (pouze)	*AntiH1 i.v. *SKS i.v. *Dextroza - Emergency
Rodriguez-Perez a kol. (2008)^{1,6}	27 let žena	• Roztoči • Šváb + plísňe (standard.?) - „Home made“ mix	iniciace (roztoči lah.v. 0, 0.05UBE + šváb lah.v. 1)	20 min	*Sípání, dušnost *úzkost, návaly a závratě	*Anti H1 tbl. * adrenalin i.m. 0.5ml
Rodriguez-Perez a kol. (2008)^{2,6}	7 let dívka	• Roztoči • Ořešák (standard.?) - „Home made“ mix	udržovací fáze (roztoči lahvička 4, 975UBE + ?)	30 min	*Sípání, dušnost *úzkost, návaly a závratě	*SABA nebul. * adrenalin i.m. 0.2ml

SLIT: ANAFYLAXE VERSUS PRAXE ČR/SR



aneb to by se CZ/SK **mohlo** stát, ale ne v běžné praxi

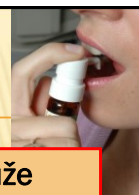
➤ SLIT latex v „rush“ protokolu

www.upira.cz

.. není k dispozici standardní vakcína CZ

Hlášeno	Pacient	Alergen(y)	Komentář	Čas od podání	Symptomy	Léčba
Antico a kol. (2006) ¹	36 let žena	Latex	Rush protokol (4.denní) , -čtvrtý den -max. plánovaná dávka	10-20 min	*Kopřivka *Astmatický záchvat *Anafylaktický šok	- emergency * Žádné údaje
Buyukozturk a kol. 1+ 2 (2010) ⁸	Dva dospělí zdravotníci	Latex	Rush protokol (4.denní) , *1.pac: druhý den -po druhé dávce 5ug *2.pac: třetí den -po druhé dávce 1000ug	?	*Zrudnutí *Nos/oči svědění + rýma, *Sípání, dušnost, oprese *Hypotenze	*adrenalin i.m. *+...

SLIT: ANAFYLAXE VERSUS PRAXE ČR/SR



aneb to by se CZ/SK **mohlo** stát – ale SLIT za to nemůže
(zásadní nedodržení doporučení pacientem x event. neudukace)

➤ Předávkování, resp. přerušení léčby

Hlášeno	Pacient	Alergen(y)	Komentář	Čas od podání	Symptomy	Léčba
Blazowski (2008) ⁵	16 let dívka	Roztoči (Staloral 300)	Předávkování (60 gtt.) po 3-týdenním přerušení léčby v třetím roce aplikace + cave: už dříve v počátku udržovací fáze 2x závažná nežádoucí reakce (pískoty)	5 -10 min	*Gener.svědění, flush, kopřivka *Dušnost, sípání, bolest na hrudi *Třes, tachykardie *Obluzenost, Hypotenze (70/40), slabý puls, šok → bezvědomí, bez pulsu	*SABA + O2 *i.m.adrenalin *volum i.v. *SKS i.v. *aminofylin i.v. - JIP

www.upira.cz

SLIT: ANAFYLAXE VERSUS PRAXE ČR/SR



co tedy pro běžnou praxi CZ/SK reálně zbývá ?

Hlášeno	Pacient	Alergen(y)	Komentář	Čas od podání	Symptomy	Léčba
de Groot a Bijl (2009) 1 7	13 let chlapec	Pyly trav Tbl. (ultra rush)	První dávka - anamn.NÚ SCIT bříza/trávy (lokální otok + 2x kopřivka)	15 min	*Kopřivka *OAS - svědění + otok *Angioedém víček	*Anti H1 tbl.
de Groot a Bijl (2009) 2 7	27 let žena	Pyly trav Tbl. (ultra rush)	První dávka - anamn.NÚ SCIT : těžké za iniciace (zhoršené astma, několikrát slabost)	"Brzy"	*Generaliz.svědění *Dušnost + břišní křeče *Kolaps, pokles TK	*Anti H1 tbl. *IKS + SABA *s.c. adrenalin
Rodriguez-Perez a kol.(2008) 3 6	11 let chlapec	Roztoči	udržovací fáze (lahvička 4, 675UBE)	20 min	*Kopřivka *Angioedém horního rtu *Dušnost, sípání	*Anti H1 tbl. *SABA nebuliz.

- De Groot a Bijl 1: **nejde o anafylaxi definičně**
- De Groot a Bijl 2: **„rizikový terén“**
- **zbývá_ Rodriguez-Perez 3: grade 2, bez podání adrenalinu**

SCIT: RIZIKO ANAFYLAXE A ÚMRTÍ



SCIT a riziko anafylaxe

- ✓ dokumentovány jsou „četné“ případy anafylaxe i z klinických studií
- ✓ jsou zprávy o **fatálních reakcích na SCIT**

ACAAI/AAAAI surveillance 39 years experience of fatal anaphylaxis to allergen injections in North America: 83 hlášených fatálních reakcí 1973-2012
x v dalším sledování **v letech 2008-2012 jen 1 případ úmrtí !**
.. za roky 2008-2017: 1 fatální reakce z 9,0 milionu aplikací SCIT (0,000.011%).

ACAAI/AAAAI surveillance 2008-2017: 2,3 milionu pacientů / 24,5 milionu injekcí
.. nefatální systémová reakce u 0,15% aplikací SCIT, resp. 0,7% pacientů
.. **potenciálně fatální anafylaxe (stupeň 4 WAO) u 0,005% pacientů**

Italská „one center“ studie 1988-2018: 2200 pacientů / 3037 AIT / 91.187 injekcí
.. systémových reakce u 0,28% aplikací SCIT (n=252)
.. **anafylaxe u 0.046% aplikací (n=42), resp. 0,95% pacientů - pouze 2 byly „závažné“ (0,002%), adrenalin byl podáván pouze jednou, NEbyl hlášen anafylaktický šok.**

- BERNSTEIN, David I. a Tolly E. G. EPSTEIN. Safety of allergen immunotherapy in North America from 2008-2017: Lessons learned from the ACAAI/AAAAI National Surveillance Study of adverse reactions to allergen immunotherapy. *Allergy*. 2020, 41(2), 108-111.
- BARILETTO, Giuseppe, Annamaria CARBONARA, Vito CATALDO, et al. Safety and treatment compliance of subcutaneous immunotherapy: A 30-year retrospective study. *Respiratory Medicine*. 2020, 161.

AIT: NEŽÁDOUCÍ REAKCE

✘ Subkutánní injekční (SCIT)

.. od roku 1911

- nativní extrakty
- alergoidy



**Je možná prevence?
rizika anafylaxe při AIT**

✘ Sublingualní (SLIT)

.. nativní extrakty

- kapková
- tabletová



AIT: RIZIKA – NEŽÁDOUCÍ REAKCE

Závažná nežádoucí reakce se může objevit kdykoli za léčby

„co nesmíme připustit“

x častěji se objevuje při :

- **použití vakcíny nejisté kvality** (nestandardizované)
- **nedodržení obecných bezpečnostních zásad**

- .. indikačních
- .. kontraindikačních
- .. aplikačních

AIT: GUIDELINES

WAO	WAO position paper 2013 update
ICON	ICON - International consensus on allergy immunotherapy 2015
EAACI	EAACI guidelines on allergen immunotherapy 2018 → update
CZ	Doporučení výboru ČSAKI: ČSAKI: Rybníček O, Seberová E. Průvodce alergenovou imunoterapií. Doporučení České společnosti alergologie a klinické imunologie ČLS JEP 3. přepracované vydání. Praha: Tjips, 2021.
ČdS	SÚKL → SPC: Souhrn údajů o přípravcích dostupných v ČR

AIT: RIZIKA – NEŽÁDOUCÍ REAKCE

Závažná nežádoucí reakce se může objevit kdykoli za léčby

„co nesmíme připustit“

x častěji se objevuje při :

- **použití vakcíny nejisté kvality** (nestandardizované)
- **nedodržení obecných bezpečnostních zásad**
 - .. indikačních
 - .. kontraindikačních
 - .. aplikačních

AIT v praxi
bezpečnost AIT
aneb SCIT vs. SLIT vs. Alergoidy

www.upira.cz
(exp. 2019)

MUDr. Jiří NEVRLKA
UPIRA s.r.o., Brno
(Úspěšná péče o imunitu, respirační a alergie)

↑ RIZIKO NÚ - PRAKTICKÉ PŘÍČINY

↑ rizika SCIT **„neudělat chybu“**

- ✗ chyby při dávkování
 - ✓ **záměna pacienta** (skladování v ZZ, „hromadná“ aplikace)
 - ✓ **záměna typu alergenu** (aplikace dvou SCIT)
 - ✓ podání **vyšší koncentrace** (iniciační fáze)
 - ✓ podání **vyšší dávky**
- ✗ chyby při aplikaci
 - ✓ zejména i.v. podání



↑ rizika SLIT **„edukovat / kontrolovat pacienta“**

- ✗ (dohled nad) **noncompliance**
- ✗ **úprava (redukce) dávky** (při přerušení aplikace, při NÚ)
- ✗ **chybné skladování** (SLIT gtt. doma vs. SLIT tbl. a SCIT skladovaná u lékaře)



SCIT: ↑ RIZIKO NÚ – PRAKT. PREVENCE

↑ rizika SCIT „neudělat chybu“

- ✗ chyby při dávkování
 - ✓ **záměna pacienta** (skladování v ZZ, „hromadná“ aplikace)
 - ✓ **záměna typu alergenu** (aplikace dvou SCIT)
 - ✓ podání **vyšší koncentrace** (iniciační fáze)
 - ✓ podání **vyšší dávky**

Poučení – doporučení:

- ✓ provádět **DVOJÍ KONTROLU!**

- ✗ chyby při aplikaci
 - ✓ zejména **i.v. podání**



SLIT: ↑ RIZIKO NÚ – PRAKT. PREVENCE

Pacient 44 let

- ✗ **Anamnéza:** sezona: pol.V-(VIII), max.VI. Potíže Nos/Oči/Patro/(AB)//*A*typ. - medikace: **netoleruje antiH1 tbl.** (sedace), **slabý efekt topik vč.NKS.**
- další: **lékař, rodinný příslušník, „nemá čas“.**

- ✗ **Testy:** SPT+ sIgE: traviny, (pelyněk).

- ✗ **Sezona před:** dráždění a sekrece (někdy i obturace) NOS/OČI, **často obtěžující, po** několik dnů až **totálně limitující** (přes profyl.medikaci NKS).

- ✗ **Sezona Oralair:**

NÚ: od cca 3 tbl. OAS + mírně dráždění a sekrece NOS/OČI + astmoidní potíže → nehlásil, **nevysadil** (sic) → **úprava NÚ (až) do 2 měsíců.**

Poučení – doporučení:

- ✓ cíleně kontaktovat při iniciaci léčby
- ✓ provádět reedukaci v aplikaci SLIT

SLIT: ↑ RIZIKO NÚ – PRAKT. PREVENCE



aneb to by se CZ/SK mohlo stát – ale SLIT za to nemůže
(zásadní nedodržení doporučení pacientem x event. needukace)

➤ Předávkování, resp. přerušení léčby

Hlášeno	Pacient	Alergen(y)	Komentář	Čas od podání	Symptomy	Léčba
Blazowski (2008) ⁵	16 let dívka	Roztoči (Staloral 300)	Předávkování (60 gtt.) po 3-týdenním přerušení léčby v třetím roce aplikace + cave: už dříve v počátku udržovací fáze 2x závažná nežádoucí reakce (pískoty)	5 - 10 min	*Gener.svědění, flush, kopřivka *Dušnost, sípání, bolest na hrudi *Třes, tachykardie *Obluzenost, Hypotenze (70/40), slabý puls, šok → bezvědomí, bez pulsu	*SABA + O2 *I.m.adrenalin *volum i.v. *SKS i.v. *aminofylin i.v. - JIP

Poučení – doporučení:

- provádět reedukaci v aplikaci SLIT
- vybavit pacienta postupem pro případ přerušení léčby

SCIT: ↑ RIZIKO NÚ – OBJEKTIVNÍ PŘÍČINY

Závažná nežádoucí reakce se může objevit kdykoli za léčby x častěji se objevuje :

➤ u subkutánního podání (vzhledem k sublinguálnímu)

TABLE I. Identified risk factors and prevalence in 34 cases of fatal anaphylaxis with SCIT injections reported between 1985 and 2001

Risk factor	Prevalence in 1985-2001 (n = 34)
Uncontrolled asthma	62%
Prior SR	53%
Peak pollen season	47%
Suboptimal treatment of anaphylaxis	43%
Dosing error	35%
<30 minutes of postinjection observation	12%
Injection given in a suboptimal setting (eg, home)	9%
Delayed reaction (>30 minutes of observation)	9%
No contributing factor identified	17%
β-Blocker/angiotensin-converting enzyme inhibitor	2%/2%

Data from Bernstein et al² and Reid et al.³

BERNSTEIN, David I. a Tolly G. EPSTEIN.

Managing risk of anaphylaxis in patients receiving allergen immunotherapy: Assessing benefit versus risk.

Journal of Allergy. 2022, 149(3), 884-886.

Nepodat, resp. upravit dávkovací schéma

SCIT: ↑ RIZIKO NÚ – OBJEKTIVNÍ PŘÍČINY

Závažná nežádoucí reakce se může objevit kdykoli za léčby x NEJčastěji se objevuje :

➤ u nekontrolovaného astmatu

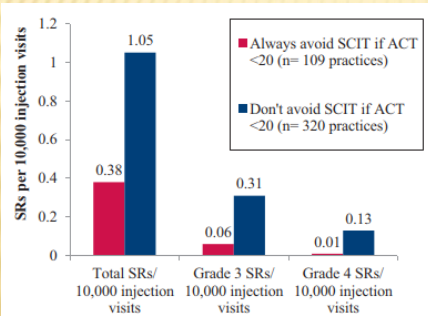


FIG 1. Practices that never start SCIT in patients with uncontrolled asthma (Asthma Control Test score <20) had a lower likelihood of grade 3 (odds ratio = 0.7 [95% CI = 0.5-1.0]) and grade 4 SRS (odds ratio = 0.3 [95% CI = 0.1-0.8]) or 70% fewer grade 4 SRS.⁹

Epstein TG, Liss GM, Murphy-Berendts K, Bernstein DI.

Risk factors for fatal and nonfatal reactions to subcutaneous immunotherapy: National Surveillance Study on Allergen Immunotherapy (2008-2013).

Ann Allergy Asthma Immunol 2016; 116:354-9.e2.

Nepodat, resp. upravit dávkovací schéma

SLIT: ↑ RIZIKO NÚ – OBJEKTIVNÍ PŘÍČINY

upravit dávkovací schéma



Hlášeno	Pacient	Alergen(y)	Komentář	Čas od podání	Symptomy	Léčba
de Groot a Bijl (2009) 1 7	13 let chlapec	Pyly trav Tbl. (ultra rush)	První dávka - anamn.NÚ SCIT bříza/trávy (lokální otok + 2x kopřivka)	15 min	*Kopřivka *OAS - svědění + otok *Angioedém víček	*Anti H1 tbl.
de Groot a Bijl (2009) 2 7	27 let žena	Pyly trav Tbl. (ultra rush)	První dávka - anamn.NÚ SCIT; těžké za iniciace (zhoršené astma, několikrát slabost)	"Brzy"	*Generaliz.svědění *Dušnost + bříšní křeče *Kolaps, pokles TK	*Anti H1 tbl. *IKS + SABA *s.c. adrenalin
Rodríguez-Perez a kol.(2008) 3 6	11 let chlapec	Roztoči	udržovací fáze (lahvička 4, 675UBE)	20 min	*Kopřivka *Angioedém horního rtu *Dušnost, sípání	*Anti H1 tbl. *SABA nebuliz.

Poučení – doporučení:

při „rizikovém terénu“ zvážit spíše SLIT kapkovou s pomalejším protokolem (i více než SPC)

AIT: ↓ RIZIKA – PERSPEKTIVY

Způsoby zvyšování bezpečnosti (a účinnosti) AIT:

- Individuální alergenní (CRD) profil pacienta
- Nativní rekombinantní alergeny (Bet v1, ..)
- AIT peptidy specifických T buněčných epitopů
- Adjuvancia (TRL agonisté, anti-IgE, ..)

TAKE AWAY MESSAGE

Používejte AIT
/dle Vaší rozvahy SLIT či SCIT/
Je to základní, co (léčebně) přináší náš obor medicíně !

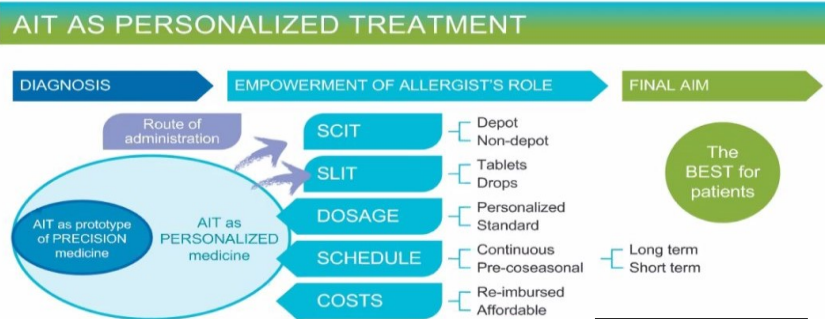


Figure reproduced from Inorvaia 2020

www.upira.cz

Inorvaia C, et al. Allergy. 2020. doi: 10.1111/all.14575. Online ahead of print.