

Musíme se bát SLIT ?

aneb SLIT a anafylaxe

Datum vytvoření: 03/2017

Datum expirace: 11/2017



MUDr. Jiří NEVRLKA

UPIRA s.r.o., Brno

(Úspěšná péče o imunitu, respiraci a alergie)

PREZENTACE - OSNOVA

Pominu:

- **obecné bezpečnostní zásady** (indikace, kontraindikace, základy aplikace)

Guidelines (domácí)

- **CZ: Rybníček O, Seberová E, eds. Průvodce specifickou alergenovou imunoterapií (SIT).** Druhé aktualizované vydání. Tigis, 2009.
- **SK: Pružinec P. Alergény a špecifická imunoterapia.** Bonus, 2010.

Guidelines (zahraniční)

- Zuberbier T, Bachert C, Bousquet PJ, et al. **GALEN / EAACI pocket guide for allergen-specific immunotherapy for allergic rhinitis and asthma.** Allergy. 2010; 65(12): 1525-30.
- Burks AW, Calderon MA, Casale T, et al. **Update on allergy immunotherapy: AAAAI / EAACI / PRACTALL consensus report.** J.Allergy Clin Immunol 2013; 131(5): 1288-96.
- Pitsios C, Demoly P, Biló MB, et al. **Clinical contraindications to allergen immunotherapy: an EAACI position paper.** Allergy 2015; 70: 897–909.
- Canonica GW, Cox L, Pawankar R, et al. **Sublingual immunotherapy: WAO position paper 2013 update.** World Allergy Organ J. 2014; 7(1): 6.
- Jutel M, Agache I, Bonini S, et al. **International consensus on (ICON) International consensus on allergy immunotherapy.** Part I: J Allergy Clin Immunol 2015;136:556-68. Part II: J Allergy Clin Immunol 2016;137:358-68.))

PREZENTACE - OSNOVA

Prezentuji:

- bezpečnostní charakteristiky **SLIT** se zaměřením na **riziko anafylaxe**

Guidelines (domácí)

- **CZ:** Rybníček O, Seberová E, eds. **Průvodce specifickou alergenovou imunoterapií (SIT)**. Druhé aktualizované vydání. Tigis, 2009.
- **SK:** Pružinec P. **Alergény a špecifická imunoterapia**. Bonus, 2010.

Guidelines (zahraniční)

- Zuberbier T, Bachert C, Bousquet PJ, et al. **GALEN / EAACI pocket guide for allergen-specific immunotherapy for allergic rhinitis and asthma**. Allergy. 2010; 65(12): 1525-30.
- Burks AW, Calderon MA, Casale T, et al. **Update on allergy immunotherapy: AAAAI / EAACI / PRACTALL consensus report**. J.Allergy Clin Immunol 2013; 131(5): 1288-96.
- Pitsios C, Demoly P, Biló MB, et al. **Clinical contraindications to allergen immunotherapy: an EAACI position paper**. Allergy 2015; 70: 897–909.
- Canonica GW, Cox L, Pawankar R, et al. **Sublingual immunotherapy: WAO position paper 2013 update**. World Allergy Organ J. 2014; 7(1): 6.
- Jutel M, Agache I, Bonini S, et al. **International consensus on (ICON) International consensus on allergy immunotherapy**. Part I: J Allergy Clin Immunol 2015;136:556-68. Part II: J Allergy Clin Immunol 2016;137:358-68.))

ANAFYLAXE a SLIT

- definice

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

ANAFYLAXE PŘI AIT - 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) – 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)**:

- ✓ difuzní 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.

ANAFYLAXE PŘI AIT - DEFINICE

„**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.

ANAFYLAXE PŘI AIT - DEFINICE

„**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.

ANAFYLAXE PŘI AIT - 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

- **N**

- Lie
- ana

- **E**

- Mu
- 20

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

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

Srhnutí:

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

- ✓ Příznaky:

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



for the
—593.

7–480.

y):
lergy

SLIT

- klasifikace NÚ

SLIT - NEŽ.REAKCE KLASIFIKACE: **LOKÁLNÍ AE**

WAO klasifikace (WAO position paper 2013 - upl Upraveno)

- World Allergy Organization Journal 2014, 7:6, Page 12+14 of 52
- <http://www.waojournal.org/content/7/1/6>, Page 12+14 of 52

WAO klasifikace **lokálních** nežádoucích reakcí při SLIT

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  Nevede k ukončení léčby	 Vede k ukončení léčby, ale není subjektivní a/nebo objektivní popis tíže ze strany pacienta nebo lékaře

SLIT - NEŽ.REAKCE KLASIFIKACE: **SYSTÉM.AE ?**

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, sekrece, svědění, obturace	Spojivky: *slzení, svědění, překrvení 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: *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 + čas nástupu -- Např. Grade 2a, kopřivka, 3 minuty

SLIT

- výskyt NÚ (obecně)

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 rinitida, konjunktivitida až astmata)

Abramson M et al. **Cochrane Database Syst.Rev.2010** (88 studií, 3.459 pacientů s dg.AB a SCIT)
.. průměrně 1 z 9 pacientů (6 až 14 _ 95%) s dg.AB a SCIT měl systémovou reakci

Epstein TG et al. **ACAAI/AAAAI surveillance study of subcutaneous immunotherapy, year 2**
.. riziko systémové reakce až **0.1% z podaných dávek.**

- **orgánové selhání, anafylaktický šok**
- **úmrtí**

**Hlavní riziko SCIT je
možná (fatální) anafylaxe**

Viz dále

SLIT: RIZIKA – NEŽ. REAKCE



- **Obvyklé**

- **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.

- **Méně obvyklé**

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 aplikací, tj. **0.056% z podaných dávek.**

- **Vzácné** – anafylaxe (šoková reakce, jiné závažné reakce)

Viz dále

SLIT > SCIT: PRINCIPIÁLNÍ PŘÍČINY



■ Srovnání imunitních mechanismů SCIT a SLIT

Mascarell L. Sublinguální alergenová imunoterapie. Expressions 2011; 33(6): 3-4.

	Prozánětlivé buňky	Odpověď specifických protilátek	Odpovědi CD4 ⁺ T lymfocytů
SCIT	Omezení mobilizace a aktivace mastocytů, eozinofilů, bazofilů	- Zvýšení sérového IgG4 (blokuje protilátky) - Zvýšení a poté postupný pokles odpovědi sérových IgE	- Snížení odpovědi Th2 - Indukce Th1 a regulačních T lymfocytů (systémová i lokální)
SLIT	- Omezení mobilizace a aktivace mastocytů, eozinofilů, bazofilů - Jen málo prozánětlivých buněk (tj. mastocytů) je umístěno v podslizničních tkáních (navíc daleko od místa aplikace)	- Zvýšení sérového IgG4 (blokuje protilátky) - Zvýšení a poté postupný pokles odpovědi sérových IgE	- Snížení 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

↑ rizika SLIT

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



SLIT
má lepší
praktický
bezpečnostní
profil než
SCIT
(podle mne)

ANAFYLAXE a SLIT

- výskyt

SCIT VS. SLIT : ANAFYLAXE



SCIT a riziko anafylaxe

- ✓ dokumentovány jsou „četné“ případy i z klinických studií
- ✓ jsou zprávy o **fatálních reakcích na SCIT** (př. ACAAI/AAAAI surveillance 39 years experience of fatal anaphylaxis to allergen injections **in North America: 83 hlášených fatálních reakcí 1973-2012** (x v letech 2008-2012 jen 1)

SLIT a riziko anafylaxe

- ✓ nejsou zprávy o fatálních reakcích na SLIT
- ✓ anafylaxe dokumentovány pouze jako kazuistiky ?!
- **11 případů** 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.
- 39 klin. studií a metaanalýz + další publikace _ **celkem 47** (Embase, Medline):
2014-2016 žádná „anaphylaxis/ severe AE“

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. Azpeitia 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. Azpeitia 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. Ambroisine 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** Pfaar 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-Qutob 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 (AB409). 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. Bahceciler 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 Imunoalergologia* (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 Jibiinkoka 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** Moatemri Z. Belloumi N. Dabboussi S. Mhamdi S. Hedhli A. Aichaouia C. Khadraoui M. Cheikh 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 (258). 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 asthma with standardized house dust mite vaccines in a tropical setting: Results of a nation-wide pharmacovigilance study** Morejón M.M. Labrada A. Almarales

SLIT: ANAFYLAXE – PŘEHLED PŘÍPADŮ

✓ **8 kazuistik** _ **11 případů 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.

- 1. Antico A**, Pagani M, Crema A. Anaphylaxis by latex sublingual immunotherapy. Allergy 2006;61:1236–37.
- 2. Dunskey EH**, Goldstein MF, Dvorin DJ, Belecanec GA. Anaphylaxis to sublingual immunotherapy. Allergy 2006;61:1235.
- 3. 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.
- 5. Blazowski L**. Anaphylactic shock because of sublingual immunotherapy overdose during third year of maintenance dose. Allergy 2008;63:374.
- 6. 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.
- 7. de Groot H, Bijl A**. Anaphylactic reaction after the first dose of sublingual immunotherapy with grass pollen tablet. Allergy 2009;64:963–964.
- 8. Buyukozturk S**, Gelincik A, Ozseker F, Colakoglu B, Dal M. Latex sublingual immunotherapy: can its safety be predicted? Ann Allergy Asthma Immunol 2010;104:339–342

ANAFYLAXE a SLIT

- poučení pro praxi

SLIT: ANAFYLAXE – PREVENCE (CZ)

Nežádoucí reakce se může objevit kdykoli za léčby
(byť častěji při zahájení léčby – v iniciační fázi)

x riziko se zvyšuje:

➤ při nedodržení obecných bezpečnostních zásad

.. indikačních, kontraindikačních a aplikačních zásad _ CZ: Rybníček O,
Seberová E, eds. Průvodce specifickou alergenovou imunoterapií (SIT).
Tigis, 2009. druhé aktualizované vydání

➤ při použití vakcíny nejisté kvality

.. nestandardizované _ CZ: pouze registrované SÚKL

➤ při zrychlených schématech podávání

.. rush, ultra-rush _ CZ: gtt.-neschváleno x tbl.-první podání před lékařem.

SLIT: ANAFYLAXE VERSUS PRAXE ČR/SR

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

➤ Nestandardní alergen(y) / „divoké“ směsi

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



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 anafylaxí)	„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 lahv.0, 0.05UBE + šváb lahv. 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

➤ **Zrychlené (Rush, Ultra Rush) protokoly**

.. neschváleno (mimo SPC)

➤ **SLIT latex**

.. 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. 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-týdením 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 a vybavit pacienta
písemně postupem pro případ přerušení léčby

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**



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.



Poučení – doporučení:

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

SLIT: ANAFYLAXE VERSUS PRAXE ČR/SR

Pacient 44 let

- × **Anamnéza:** sezona: pol.V-(VIII), max.VI. Potíže Nos/Oči/Patro/(AB)/**Atyp.** - medikace: **netoleruje antiH1 tbl.** (sedace), **slabý efekt topik vč.NKS.**
- další: **lékař, rodinný příslušník, „nemá čas“.**
- × **Testy:** SPT+ slgE: 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 SLIT tbl. pyl travin:** **Systémová AE gr.2 (nikoli anafylaxe)**
NÚ: od cca 3 tbl. OAS + mírně dráždění a sekrece NOS/OČI + astmoidní potíže → nehlásil, **nevysadil** (sic) → **úprava NÚ (až) do 2 měsíců.**

Klinický efekt ?



Období dtto, dráždění a sekrece NOS/OČI obvykle jen mírné, nebyl limitován v aktivitách, z léků jen několikrát antiH1 opht.gtt.

SLIT: ANAFYLAXE VERSUS PRAXE ČR/SR

Pacient 44 let (disp. ZZ UPIRA)

- × **Anamnéza:** sezona: pol.V-(VIII), max.VI. Potíže Nos/Oči/Patro/(AB)/**Atyp.** - medikace: **netoleruje antiH1 tbl.** (sedace), **slabý efekt topik vč.NKS.**
- další: **lékař, rodinný příslušník, „nemá čas“.**
- × **Testy:** SPT+ slgE: 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 SLIT tbl. pyl travin:** Systémová AE gr.2 (nikoli anafylaxe)
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:

nespoléhat se na úvodní edukaci a provést aktivní kontrolu pacienta v úvodní fázi SLIT (telefonicky,..)

SLIT: TAKE AWAY MESSAGE

Passalacqua G., Nowak-Węgrzyn A., Canonica G.W.

Local Side Effects of Sublingual and Oral Immunotherapy. Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice (2017) 5:1 (13-21).

- ✓ Concerning inhalant allergens, the safety of SLIT is overall superior to that of SCIT in terms of systemic adverse events.
- ✓ No fatality has been ever reported
- ✓ Episodes of anaphylaxis were described only exceptionally.
- ✓ Looking at the historical and recent trials, most (>90%) adverse events are “local” and confined to the site of administration.
- ✓ There is an increasing amount of literature concerning oral desensitization for food allergens, referred to as oral immunotherapy. Also, in this case, local side effects are predominant, although systemic adverse events are more frequent than with inhalant allergens.