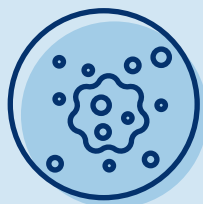


Radovan Košturiak, Martin Hrubíško,  
Miloš Jeseňák, Peter Pružinec



# ALERGÉNOVÁ IMUNOTERAPIA

stručná príručka pre prax



# ALERGÉNOVÁ IMUNOTERAPIA

stručná príručka pre prax

Autori:

**MUDr. Radovan Košturiak, PhD.**

Ambulancia klinickej imunológie a alergológie, Nitra

**doc. MUDr. Martin Hrubisko, PhD., mim. prof.**

Oddelenie klinickej imunológie a alergológie, Onkologický ústav sv. Alžbety, Bratislava

**prof. MUDr. Mgr. Miloš Jeseňák, PhD., MBA, Dott.Ric., MHA, FAAAAI**

Klinika detí a dorastu, Jesseniova lekárska fakulta v Martine, Univerzita Komenského v Bratislave, Univerzitná nemocnica Martin

Klinika pneumológie a ftizeológie, Jesseniova lekárska fakulta v Martine, Univerzita Komenského v Bratislave, Univerzitná nemocnica Martin

Ústav klinickej imunológie a lekárskej genetiky, Jesseniova lekárska fakulta v Martine, Univerzita Komenského v Bratislave, Univerzitná nemocnica Martin

**doc. MUDr. Peter Pružinec, CSc., mim. prof.**

Oddelenie klinickej imunológie a alergológie, Univerzitná nemocnica Bratislava

Recenzenti:

**MUDr. Luděk Hochmuth**

II. interná klinika SZU, Ambulancia klinickej imunológie a alergológie, FNŠP F. D. Roosevelta, Banská Bystrica

**MUDr. Mojmír Račanský**

Ústav imunologie, Lékařská fakulta, Univerzita Palackého v Olomouci  
Oddělení alergologie a klinické imunologie, Fakultní nemocnice Olomouc

Autori © Radovan Košturiak, Martin Hrubisko, Miloš Jeseňák, Peter Pružinec

© 2025 Slovenská spoločnosť alergológie a klinickej imunológie SLS

Grafický dizajn a zalomenie © Natália Hobothová

Vydalo vydavateľstvo © A-medi management, s.r.o.

A-medi management, s.r.o.

Jarošova 1

831 03 Bratislava

www.amedisk.sk | amedi@amedisk.sk

ISBN 978-80-69053-13-7

Motto:

„Od imunitnej tolerancie k životnej pohode – cesta ktorá stojí za to“

ChatGPT - 4 Turbo



## OBSAH

Úvod	6
Alergénová imunoterapia	6
Mechanizmus AIT	8
Klinický účinok AIT	8
Liečba alergickej rinokonjunktivitídy	8
Liečba alergickej astmy	10
Prevenia vzniku alergickej nádchy u rizikových a senzibilizovaných osôb	12
Prevenia alergickej astmy	12
Dĺžka AIT liečby a pretrvávanie efektu	14
Všeobecné pravidlá indikácie AIT	14
Indikácie AIT	16
Kontraindikácie AIT	17
Výber AIT u pacienta senzibilizovaného na viac alergénov	18
Bezpečnosť AIT	18
Zásady správnej realizácie AIT	20
Podávanie viacerých alergénov – viacnásobná AIT	23
Literatúra	24
Príloha	28
Všeobecné zásady pre zlepšenie adherencie k liečbe	28
Rozhodujúce faktory adherencie	30
Účinnosť AIT je závislá od dávky	31
Literatúra	32
Obrázky	33

## Úvod

Alergické choroby postihujú v ekonomicky rozvinutých krajinách každého tretieho obyvateľa a predstavujú významný zdravotný a spoločensko-ekonomický problém (1,2). Okolo 40 % vyšetrených pacientov na Slovensku je senzibilizovaných na minimálne jeden alergén (3). Najčastejším klinickým následkom senzibilizácie sú prejavy respiračnej alergie, ale až polovica senzibilizovaných pacientov nemusí mať žiadne klinické prejavy (4). Vo svete sa prevalencia alergickej rinitídy (AR) pohybuje od 5 do 50 %, v Európe okolo 25 % (5). Takmer 50 % pacientov s AR má súčasne bronchiálnu hyperreaktivitu, ktorá je rizikom pre vznik astmy (6). Jej výskyt sa v Európe pohybuje medzi 5,1 % až 8,2 % (7). Deti s AR majú až 3× vyššiu pravdepodobnosť vzniku astmy v porovnaní s deťmi bez nádchy (6).

K prejavom AR patrí svrbenie nosa a kýchanie, ktoré sa spája so zvýšenou sekréciou a následne nosovou obturáciou (tzv. kongesciou), ktorá je dominantným príznakom AR. Svrbenie často postihuje aj mäkké podnebie či zvukovody. Slzenie, začervenanie a svrbenie očí je častejšie u pacientov citlivých na peľové alergény. Bronchiálna hyperreaktivita sa najčastejšie prejaví dráždením ku kašľu, avšak v praxi treba odlišiť inú príčinu kašľa, napríklad zatekanie hlienov. Astma sa prejavuje okrem kašľa aj pocitom tiesne na hrudníku, piskotmi a záchvatmi dýchavice. Alergické choroby často sprevádzajú aj psychické poruchy, najmä úzkosť a depresia u dospelých (8) či poruchy pozornosti a sústredenia u detí (9). Neuropsychiatrické príznaky môžu byť dôsledkom nesprávne alebo nedostatočne liečeného alergického ochorenia.

## Alergénová imunoterapia

Alergénová imunoterapia (AIT) sa využíva v liečbe alergických chorôb už viac ako 110 rokov (4). Tento liečebný postup pozostáva z opakovanej a viacročnej aplikácie alergénov buď subkutánne (SCIT) alebo sublinguálne (SLIT) (12). Cieľom AIT je navodiť toleranciu na alergén, ktorý je príčinou pacientových ťažkostí. Na rozdiel od symptomatickej farmakoterapie pretrváva účinok AIT niekoľko rokov po skončení liečby (1). V súčasnosti považujeme AIT za jedinú príčinnú (kauzálnu) liečbu schopnú modifikovať priebeh alergickej choroby (5,13). Terapia je cieleňá a personalizovaná, založená na potrebách a preferenciách konkrétneho pacienta (14). V Európe reprezentuje SLIT približne 45 % celkovej AIT, pričom z nových lekárske predpisov tvorí až 80 % (15). Podľa metaanalýz považujeme účinnosť SCIT a SLIT za porovnateľnú (16). V prípade SCIT nie je rozdiel medzi efektivitou natívneho či modifikovaného alergénu - alergoidu (16,17).



Alergické choroby predstavujú v súčasnosti najčastejšiu formu civilizačných ochorení a sú charakterizované tzv. prezenteizmom (stratou pracovnej produktivity bez práceneschopnosti).

Ekonomické dôsledky alergií môžu byť skryté, pritom ich celkový dopad na spoločnosť často prevyšuje iné vážne civilizačné choroby (10,11).

Alergická nádcha predstavuje významný rizikový faktor pre vznik bronchiálnej astmy.



Alergénová imunoterapia predstavuje jedinú kauzálnu liečbu alergických chorôb.

Cieľom je navodiť toleranciu na alergén, ktorý je zodpovedný za klinické ťažkosti pacienta.

Efekt AIT pretrváva aj po ukončení terapie.

SCIT a SLIT považujeme z hľadiska účinnosti za rovnocenné formy liečby.

## Mechanizmus AIT

Účinok AIT na imunitný systém je komplexný a ovplyvňuje zložky vrodenej (nešpecifickej) i získanej (špecifickej) imunity (2). Kľúčovým mechanizmom je indukcia regulačných buniek v rôznych bunkových subpopuláciách zapojených do patofyziológie alergického zápalu, ktoré produkujú tolerogénne cytokíny (napr. IL-10, TGF- $\beta$ , IL-35 alebo IL-22) a obnovujú rovnováhu v porušenej imunitnej reaktivite (13). V prípade T a B-lymfocytov vznikajú regulačné T<sub>reg</sub> resp. B<sub>reg</sub> bunky, vrodené lymfoidné bunky (ILC) sú zdrojom regulačných ILC<sub>reg</sub> buniek a NK-bunky sa transformujú na NK<sub>reg</sub> (2,13,18,19). Analogicky vznikajú regulačné subpopulácie antigén-prezentujúcich dendritových buniek (DC<sub>reg</sub>) či makrofágov (M2) (19). Alergénová imunoterapia potláča reakciu 2. typu a s časovým odstupom znižuje produkciu špecifického IgE. Na druhej strane podporuje tvorbu blokujúcich IgG<sub>4</sub> protilátok a alergén-špecifického sekrečného IgA (2). Dochádza k nastoleniu imunologickej tolerancie k alergénu. Keďže klinické účinky trvajú aj po ukončení liečby, je pravdepodobné, že AIT pozitívne ovplyvňuje imunitný tréning ako aj pamäťové T a B bunky (13).

## Klinický účinok AIT

Účinok AIT môžeme rozdeliť na terapeutický a preventívny. Oba efekty boli potvrdené v mnohých randomizovaných kontrolovaných štúdiách (RCT) a ich metaanalýzach. Tento dokument sa venuje významu AIT v liečbe a prevencii alergickej rinokonjunktivitídy a alergickej bronchiálnej astmy. Iným typom AIT sú venované samostatné publikácie (20).

Väčšina RCT štúdií sledovala tri primárne liečebné ciele: 1. zníženie závažnosti a výskytu symptómov (merané štandardizovanými orgán-špecifickými dotazníkmi), 2. pokles spotreby symptomatickej liečby a 3. kombinácia oboch parametrov. K sekundárnym parametrom patrila kvalita života a bezpečnosť liečby, ale aj preventívne ciele ako objavenie sa nových senzibilizácií, vznik astmy či výskyt infekcií. Okrem krátkodobého účinku môže mať aspoň 3 roky trvajúca AIT aj dlhodobý (viac ako 2 roky od ukončenia liečby) terapeutický či preventívny efekt (13). Viaceré práce naznačujú pretrvávanie účinku oveľa dlhšie.

## Liečba alergickej rinokonjunktivitídy

Meta-analýza 51 štúdií z rokov 1950 až 2006 zisťovala účinnosť subkutánnej AIT (SCIT) v liečbe sezónnej (peľovej) alergickej nádchy (21). V štúdiách boli použité tieto alergény: zmiešané trávy (16 štúdií), ambrózia (12 štúdií), múrovník (6 štúdií), timotejka (5 štúdií), breza (4 štúdie), céder (3 štúdie) a ďalšie, u nás menej časté druhy. U liečených pacientov došlo k významnému zníženiu symptómového



Alergénová imunoterapia nastoľuje imunologickú toleranciu voči alergénu a inhibuje včasnú aj neskorú fázu alergén-špecifickej imunitnej odpovede (13).



AIT má terapeutický a preventívny účinok

Terapeutický efekt delíme na krátkodobý (počas podávania AIT) a dlhodobý (trvajúci minimálne 2 roky od skončenia liečby)

Preventívny účinok AIT považujeme za krátkodobý, ak trvá menej ako 2 roky od ukončenia AIT. Dlhodobý preventívny efekt pretrváva viac ako 2 roky po ukončení AIT.

skóre (vyjadrenému ako štandardný priemerný rozdiel, t.j. SMD) o -0,73 (95 % CI -0,97 až -0,50) a spotreby liekov na alergiu -0,57 (95 % CI -0,82 až -0,33).

Do novej meta-analýzy z roku 2017 bolo zaradených 16 štúdií so SCIT a 41 štúdií so SLIT (17). Práca potvrdila pokles symptómového skóre SMD = -0,53 (95 % CI -0,63 až -0,42) ako aj redukciu spotreby antialergík SMD = -0,38 (95 % CI -0,49 až -0,26) u pacientov v ramene s AIT. Keďže kontrolná skupina bola vo väčšine novších štúdií liečená účinnou farmakoterapiou v súlade s odporúčaniami, závery potvrdzujú aditívny účinok AIT k štandardnej liečbe AR (5).

Cieľom nedávnej metaanalýzy štúdií z rokov 1998 – 2023 u osôb do 18 rokov bolo porovnať efekt SCIT a SLIT (22). Analýza nezistila rozdiely v účinku na symptómové, medikamentózne či kombinované skóre, nelíšil sa ani rozvoj nových senzibilizácií či pravdepodobnosť vzniku astmy. SCIT aj SLIT preto považujeme za rovnocenné.

Veľkosť účinku AIT peľovými sublinguálnymi tabletami na príznaky sezónnej AR je porovnateľný s najúčinnšími topickými kortikoidmi a je vyšší ako dosahujú moderné orálne antihistaminiká 2. generácie (23). Pri celoročnej nádche vyvolanej roztočmi je efekt tabletovej AIT v dávke 12-SQ dokonca vyšší ako dosahuje liečba topickými kortikoidmi (23).

V posledných rokoch pribudli dôkazy o účinnosti AIT v podmienkach reálnej praxe (24,25). Analýzy databáz poisťovní zahŕňajú desiatky tisíc poistencov a sú zdrojom dôkazov aké nemôžu poskytnúť randomizované kontrolované štúdie (26). Aj tieto štúdie potvrdili terapeutický efekt AIT na príznaky AR, čo vedie k zníženej spotrebe symptomatickej medikácie. Tieto práce potvrdili pretrvávanie účinku AIT až 9 rokov (25).

### **Liečba alergickej astmy**

Efekt AIT v liečbe bronchiálnej astmy je potrebné posudzovať v kontexte nízkeho počtu exacerbácií resp. dobrej kontroly astmy, ktorá je jednou z podmienok pre indikáciu AIT a zaradenie pacienta do RCT (13,15). Z uvedených dôvodov bola Cochrane meta-analýza efektu AIT na exacerbácie nejednoznačná, hoci došlo k zlepšeniu kvality života astmatikov, zmierneniu príznakov a poklesu spotreby záchrannej medikácie (15). Aj posledná meta-analýza RCT štúdií priniesla podobné výsledky: signifikantne nižšie celkové skóre príznakov u astmatikov liečených SLIT, napriek nevýznamnému rozdielu v dávke inhalačných kortikoidov, vo frakcii vydychovaného oxidu dusnatého (FeNO), v objeme vydychnutom za 1. sekundu úsilného výdychu (FEV<sub>1</sub>) či v priamych nákladoch na liečbu (27). Na druhej strane,



Alergénová imunoterapia zmiernuje nosové aj očné príznaky alergickej rinokonjunktivitídy, znižuje frekvenciu ich výskytu a znižuje spotrebu symptomatickej liečby.

Účinok AIT v liečbe AR je vyšší ako účinok antihistaminík a je porovnateľný s efektom topických kortikoidov.

Na rozdiel od farmakoterapie pretrváva efekt AIT niekoľko rokov aj po jej skončení.

RCT štúdiá astmy nedostatočne kontrolovanej monoterapiou inhalačnými kortikoidmi, dokázala pri 12-SQ roztočovej tablete zníženie rizika stredných a ťažkých exacerbácií o 31 % ( $p=0,03$ ) (28). Pozitívne výsledky viedli v roku 2021 k zaradeniu SLIT roztočovou tabletou do smerníc GINA na liečbu astmy spôsobenej roztočmi, ak je hodnota  $FEV_1 > 70$  %, pričom aktuálne je táto liečba odporúčaná v kroku 2 – 4 (29). Samotná GINA však pripúšťa možný efekt AIT aj s inými alergénmi, ktoré sú pre daného pacienta príčinné, najmä ak je pridružená AR.

Vhodnejšie typy štúdií, napríklad 3-ročné prospektívne sledovanie dánskej kohorty, potvrdilo signifikantne menej exacerbácií v ramene s AIT (prevažne SCIT) s priemerným poklesom o 57 % v prípade roztočovej astmy a 74 % v prípade peľovej astmy (30).

Pozitívne boli aj výsledky 10-ročnej retrospektívnej analýzy z reálneho života, ktorá sledovala viac ako 46.000 pacientov v ramene s AIT (25). Okrem schopnosti zmierniť astmu a redukovať stupeň liečby, došlo u astmatikov liečených AIT k signifikantnému poklesu závažných exacerbácií a hospitalizácií, ako aj k zníženiu počtu respiračných infekcií (13).

### **Prevenia vzniku alergickej nádchy u rizikových a senzibilizovaných osôb**

Metaanalýza 32 štúdií štúdií v roku 2017 nepreukázala zníženie rizika vzniku prvého alergického ochorenia u senzibilizovaných osôb (primárna prevencia): RR = 0,30 (95% CI 0,04 až 2,09), potvrdila však pokles krátkodobého rizika vzniku astmy (RR = 0,40 (95% CI 0,3 až 0,54)) či zníženie rizika nových senzibilizácií (RR = 0,33 (95%CI 0,12 až 0,93)) (6). Tieto pozitívne výsledky boli dosahované najmä v podskupine mladších s minimálnou dĺžkou liečby 3 roky. Čo sa týka zníženia rizika vzniku nových senzibilizácií, výsledky z jednotlivých štúdií nie sú konzistentné. Uvádza sa, že môže ísť iba o efekt niektorých prípravkov, respektíve iba niektorých alergénov. Budú potrebné ďalšie dobre dizajnované práce na potvrdenie tohto preventívneho efektu.

### **Prevenia alergickej astmy**

RTC štúdie, ktoré hodnotia dlhodobú účinnosť AIT u osôb s alergickou nádchou naznačujú, že AIT môže znížiť riziko vzniku astmy (6,13).

Meta-analýza 18 štúdií potvrdila pokles rizika rozvoja astmy o 25 % (RR = 0,75 (95% CI 0,64 až 0,88)) u pacientov liečených AIT, avšak štúdie boli veľmi nehomogénne (31). Preventívny účinok AIT bol markantnejší u detí, monosenzibilizovaných



Alergénová imunoterapia zmierňuje príznaky alergickej astmy, znižuje spotrebu záchranej medikácie a zlepšuje kvalitu života pacientov (potvrdené RCT).

Alergénová imunoterapia znižuje výskyt závažných exacerbácií, hospitalizácií pre astmu, počet respiračných infekcií a s tým súvisiace náklady (potvrdené real-life štúdiami a niektorými RCT).

Alergénová imunoterapia modifikuje priebeh astmy, znižuje jej závažnosť a stupeň liečby na dosiahnutie kontroly (RCT a real-life štúdie).

Liečba SLIT roztočovou tabletou je súčasťou medzinárodných smerníc na liečbu astmy (GINA).



Alergénová imunoterapia nie je určená na prevenciu vzniku alergickej rinokonjunktivitídy u asymptomatických senzibilizovaných jedincov.

Alergénová imunoterapia má potenciál znížiť riziko nových senzibilizácií.

pacientov a pri liečbe trvajúcej najmenej 3 roky. Efekt nebol závislý od alergénu (peľ tráv alebo roztoče) či spôsobu podávania (SCIT, SLIT tablety alebo SLIT roztok). Výsledky boli presvedčivé v krátkodobom horizonte troch rokov (31).

Analýzy z reálnej praxe sú v súlade s dátami získanými z RCT a potvrdzujú dlhodobú účinnosť AIT pri liečbe alergickej rinitídy a astmy, ale aj preventívne účinky na vznik astmy. Efekt bol preukázaný počas 9 rokov sledovania bez ohľadu na typ AIT (SCIT alebo SLIT) alebo druh alergénu (roztoče, peľ brezy alebo trávy) (26). V nemeckej 7 ročnej retrospektívnej analýze bol výskyt astmy u pacientov, liečených jednou z trávových sublinguálnych tabliet, o 42 % nižší ako v kontrolnej skupine bez SLIT (32). Zatiaľ najväčšia analýza z reálneho života, porovnávajúca 110.000 pacientov liečených roztokovou SLIT s takmer 334.000 kontrolami, potvrdila redukciu vzniku astmy o 23 až 38 % v závislosti od definície (33). Účinok sa týkal všetkých alergénov, ale významný bol pri roztočoch (- 42 %) a trávach (- 48 %). Asi jedna tretina astmatikov bola zároveň ochránená pred progresiou choroby.

### Dĺžka AIT liečby a pretrvávanie efektu

Optimálne trvanie AIT liečby je 3-5 rokov (34). Imunologické zmeny možno pozorovať už v priebehu 6 – 8 týždňov od začiatku aplikácie AIT, pričom klinický efekt je pozorovateľný za 2 – 4 mesiace (35). Maximálny terapeutický efekt (zmiernenie symptómov a znížená spotreba medikácie) sa dosahuje v 2. roku liečby a ďalšie pokračovanie AIT zabezpečuje dlhodobú účinnosť a udržanie imunitnej tolerancie (13).

Viac ako polovica pacientov (53 %) s vymiznutými príznakmi zostala, po absolvovaní 3 ročnej liečby roztočovou subkutánnou AIT, asymptomatická aj po 10 rokoch (36). Rovnaký účinok potvrdila aj real-life databázová retrospektívna analýza, kde znížená spotreba antialergík aj antiastmatík pretrvávala 9 rokov po liečbe (25). Nebol zistený rozdiel v trvaní efektu medzi SCIT a SLIT (37).

### Všeobecné pravidlá indikácie AIT

Indikácia a správna realizácia AIT si vyžaduje odbornú erudíciu, exaktnú etiologickú diagnostiku a dostatočné klinické skúsenosti špecialistu v odbore alergológia a klinická imunológia (38). Indikácia AIT vychádza zo syntézy anamnézy, objektívneho nálezu, prostredia v ktorom pacient žije, fenologického pozorovania, v prípade polinózy zo správ peľovej informačnej služby a z realizácie alergénových testov (kožný prick test a vyšetrenie špecifických IgE protilátok, šIgE). V súčasnosti je vhodné okrem extraktových testov aj tzv. komponentovú (molekulovú) diagnostiku šIgE, ktorá významnou mierou prispieva k spresneniu indikácie AIT. Správna interpretácia výsledkov kožných testov a laboratórnych vyšetrení v kontexte klinických a anamnestických údajov je kľúčom k budúcemu úspechu AIT.



Alergénová imunoterapia znižuje riziko vzniku bronchiálnej astmy u osôb s AR.

Alergénová imunoterapia znižuje riziko progresie už etablovanej astmy.

Dlhodobý preventívny efekt na vznik astmy je najlepšie zdokumentovaný pre SCIT a SLIT v celoročnom režime

Najsilnejšie dôkazy preventívneho efektu sú pre alergény roztočov a tráv, ale redukcia rizika bola zaznamenaná pri väčšine alergénov.



Optimálne trvanie AIT je 3-5 rokov.

Priaznivý efekt AIT môže trvať 8 – 10 rokov.

Klinický nástup účinku AIT možno pozorovať už po 2 - 4 mesiacoch od jej iniciácie.



AIT indikuje klinický imunológ a alergológ. Ide o unikátnu terapeutickú modalitu, ktorá definuje tento odbor.

Pri indikácii sa berie do úvahy: anamnéza pacienta, závažnosť klinických príznakov, vzťah medzi alergénom a ťažkosťami pacienta a dôkaz senzibilizácie IgE typu.

Komponentová diagnostika prispieva k spresneniu indikácie AIT.



### **AIT je indikovaná, ak sú splnené tieto kritériá<sup>16,34</sup>:**

- Vek 5 a viac rokov
- Pacient s predpokladom dostatočnej adherencie
- Symptómy alergickej rinokonjunktivitídy (s alebo bez astmy)
  - **stredne závažné až závažné**, ktoré zasahujú do bežných denných činností alebo spánku napriek pravidelnej a vhodnej farmakoterapii a/alebo stratégiám na elimináciu alergénu
  - **menej závažné**, ak chce pacient znížiť/eliminovať potrebu farmakoterapie a využiť preventívny efekt na rozvoj bronchiálnej astmy
- Dôkaz senzibilizácie IgE typu (pozitívne kožné testy a/alebo sérové špecifické IgE) na jeden alebo viac **klinicky relevantných** alergénov
- Je dostupné vhodné liečivo pre AIT. Prednostne by sa mali používať štandardizované produkty s dôkazom účinnosti v klinických štúdiách
- Nie je prítomná kontraindikácia

### **Kontraindikácie AIT<sup>16,34</sup>:**

- Absolútne
  - ťažká alebo nedostatočne kontrolovaná astma (FEV1<70%, závažná exacerbácia pred menej ako 3 mesiacmi (28))
  - aktívne onkologické ochorenie
  - aktívne autoimunitné ochorenie
  - eozinofilová ezofagitída (pre SLIT)
  - gravidita (liečbu nezačíname, avšak v terapii je možné pokračovať)
  - Iné (uvedené v SPC konkrétnych prípravkov)
- Relatívne (vyžadujú individuálne posúdenie prípadu)
  - závažné choroby v pokojovom štádiu, pri ktorých by AIT mohla predstavovať neadekvátnu záťaž (systémové a orgánové autoimunitné choroby v remisii, malignity v remisii, chronické infekcie, HIV, primárne a sekundárne imunodeficiencie, psychiatrické poruchy, závažné kardiovaskulárne choroby či poruchy obličiek a pečene)
  - závažná systémová reakcia po AIT
  - betablokátory (vrátane lokálnych)

## Výber AIT u pacienta senzibilizovaného na viac alergénov

V randomizovaných kontrolovaných štúdiách bolo 66 až 90 % pacientov senzibilizovaných na viac alergénov (39). Meta-analýza 10 štúdií s roztočovou AIT dokázala rovnakú úroveň klinického zlepšenia alergickej nádchy medzi monosenzibilizovanými či polysenzibilizovanými pacientami (39).

Pre posúdenie klinického významu alergénu nie je rozhodujúca veľkosť reakcie v kožných testoch či koncentrácia šIgE proti alergénovému extraktu, ale charakter a intenzita alergických príznakov, ich trvanie a väzba na expozíciu daným alergénom (napr. peľová sezóna, prostredie s roztočmi či plesňami) a vplyv na kvalitu života pacienta (34). Pozitivita alergénových testov svedčí pre senzibilizáciu, pri nastavení liečby je však kľúčovou otázkou posúdenie kauzálnej súvislosti ťažkostí pacienta s vytestovaným alergénom. Určenie klinicky relevantného alergénu sa vo veľkej miere opiera o anamnézu. Prediktívna hodnota samotnej anamnézy u pacientov so sezónnou AR je 82 - 85 % a u pacientov s celoročnou AR asi 77 %. Ak sa použije kožný test a stanovenie šIgE, prediktívna hodnota sa zvýši na 97 - 99 % (34). Veľmi prínosná je komponentová diagnostika (t.j. stanovenie špecifických IgE proti alergénovým komponentom konkrétneho zdroja alergénu), ktorá najmä u polysenzibilizovaných pacientov umožňuje presnejšiu selekciu alergénu pre AIT (34).

## Bezpečnosť AIT

Približne 0,1 - 0,6 % AIT injekcií vedie k systémovým reakciám, čo predstavuje 1-6 reakcií na 1000 podaní (5,40). Väčšina z nich je mierna až stredná. Závažná anafylaxia (stupeň 4 a viac) sa vyskytuje v počte 1/1.000.000 a smrťou sa môže skončiť jedna z 23 milióna aplikácií (5).

Väčšina smrteľných anafylaktických reakcií začína do 30 minút po injekcii SCIT, preto všetci pacienti musia byť pozorovaní 30 minút po každom podaní. Približne 15 % systémových alergických reakcií sa začína po 30 minútach, ale prevažne ide o ľahké až stredné reakcie (1. a 2. stupeň) (40).

Pozorovanie je potrebné aj po prvej dávke SLIT. V prípade SLIT tabliet sú systémové reakcie zriedkavé, bolo hlásených len niekoľko prípadov anafylaxie a doteraz sa nevyskytli žiadne smrteľné prípady (40). Naopak, častý je výskyt lokálnych reakcií v ústnej dutine, ktoré sú väčšinou mierne a spontánne vymiznú, zvyčajne za 10 - 20 dní pri pokračujúcej liečbe, dochádza k nastoleniu imunologickej tolerancie alergénu (16,40).



U pacienta senzibilizovaného na viac alergénov je vo väčšine prípadov možné určiť jeden dominantný alergén na základe anamnézy, kožných testov a komponentovej diagnostiky.

Aj v prípade viacerých rovnocenných alergénov je AIT možná, potrebná je však snaha identifikovať čo najmenší počet relevantných alergénov.



Alergénová imunoterapia je bezpečná a závažné reakcie sú zriedkavé.

Menej systémových reakcií sa vyskytuje pri SLIT ako pri SCIT.

Po každom podaní SCIT musí byť pacient sledovaný 30 minút.

Po 1. aplikácii SLIT musí byť pacient sledovaný 30 min.

Je potrebné dodržiavať podmienky podania AIT uvedené v SPC.

Betablokátory nezvyšujú riziko anafylaxie, avšak môžu byť spojené so závažnejším priebehom pre nedostatočný účinok adrenalínu (5).

Viac systémových nežiaducich účinkov sa vyskytuje pri SCIT v porovnaní so SLIT, preto niektorí autori v detskom veku uprednostňujú SLIT (22).

## Zásady správnej realizácie AIT

AIT indikuje, realizuje lekár so špecializáciou v odbore klinická imunológia a alergológia. Všeobecne je AIT indikovaná u pacienta, ktorý trpí alergickou chorobou (rinitída, astma, alergia na blanokrídly hmyz, pri ktorej sa podarilo určiť príčinný(é) alergén(y). Ak je kauzalita vytestovaných alergénov vo vzťahu k pacientovým ťažkostiam neistá, AIT neindikujeme.

Pred začatím AIT treba zvážiť individuálny prínos a riziká pre každého pacienta. Pacient má byť podrobne informovaný o plánovanej liečbe, jej princípoch, o prínosoch aj možných nežiaducich účinkoch, ako aj druhoch a možných protokoloch AIT (klasický alebo klastrový protokol podávania, celoročný alebo pred- a ko-sezónny režim), pričom o tom spolu s lekárom podpíše informovaný súhlas.

Liečbu nezačíname na vrchole peľovej sezóny daného alergénu a nepodávame v štádiu exacerbovanej choroby (nestabilná astma, akútny priebeh alergie), ani v prípade interkurentnej infekcie. Časový odstup od infekcie posudzujeme individuálne, pacient by mal byť aspoň 3 dni bez zdravotných ťažkostí. SCIT neaplikujeme u pacienta bezprostredne po fyzickej námahe a pod vplyvom alkoholu.

SCIT sa podáva vo dvojici (lekár, sestra), personál má byť vyškolený pre zvládnutie anafylaktickej reakcie. Miestnosť, kde sa AIT realizuje, je vybavená lôžkom a pomôckami na poskytnutie prvej pomoci vrátane zvládnutia systémovej alergickej reakcie.

Postupujeme podľa SPC konkrétneho zvoleného prípravku. Pri subkutánnej liečbe však môžeme protokol podľa konkrétnej situácie individuálne modifikovať (napr. voľba klastrového postupu). Treba sa vyhnúť rôznym "home made" protokolom, ktoré vedú k nedostatočnej cieľovej / kumulatívnej dávke alergénu prípadne nemajú overenú účinnosť a potvrdenú bezpečnosť v klinických štúdiách.

Pred každou aplikáciou alergénu má byť pacient fyzicky aj psychicky v pokoji. Pred aplikáciou treba u pacienta podstupujúceho SCIT odobrať anamnézu - ako sa mal po ostatnom podaní, či je pacient zdravý, ako sa cíti, či sa niečo zmenilo



Pred začatím AIT treba zvážiť indikáciu, kontraindikácie, prínos a prípadné riziká pre pacienta.

Liečbu nezačíname/nepodávame v štádiu exacerbovanej choroby (nestabilná astma, akútny priebeh alergie), ani v prípade interkurentnej infekcie.

Pred každou aplikáciou alergénu má byť pacient fyzicky aj psychicky v pokoji.

Je potrebné, aby pacient počas liečby dosiahol dostatočnú kumulatívnu dávku alergénu.

od poslednej návštevy. U pacientov s veľkými a obťažujúcimi lokálnymi reakciami po podaní SCIT môžeme zväziť premedikáciu antihistaminikom (večer pred podaním, prípadne kontinuálne podávanie). Astmatik má byť vyšetrený fyzikálne aj spirometricky ( $FEV1 > 70\% RH$ ), individuálne možno zväziť spirometrie pred a po podaní AIT. Každé podanie SCIT má byť zaznačené v zdravotnej dokumentácii pacienta.

### **SCIT**

SCIT sa podáva do strednej, prípadne distálnej tretiny dorzálnej strany ramena. Pred aplikáciou je potrebné skontrolovať podávaný prípravok (či nedošlo nevhodným skladovaním k znehodnoteniu, druh alergénu, koncentráciu, expiračnú dobu). Nikdy sa nekombinujú viaceré šarže pri jednom podaní. Pred aplikáciou sa aspiruje. Po aplikácii si pacient miesto vpichu na 30 sekúnd mierne pritlačí prstami (tlakový "obväz").

Po každej aplikácii SCIT má byť pacient minimálne 30 minút sledovaný, respektíve pod dozorom lekára. Následne by sa mal pacient vyhýbať počas celého dňa zvýšenej fyzickej záťaži (vrátane saunovania), konzumácii alkoholu a prejedaniu.

### **SLIT**

Aj pacient podstupujúci SLIT si vyžaduje zvýšenú pozornosť. Prvá dávka sa podáva v ambulancii – okrem odsledovania tolerancie prvej dávky je to príležitosť liečbu oddemonštrovať a ešte raz pacientovi vysvetliť. Ďalšie dávky si pacient podáva doma, ale musí byť zrozumiteľne poučený kedy si SLIT nepodať. Napríklad v prípade chirurgického výkonu v ústnej dutine, vrátane extrakcie zubu a vypadnutia mliečného zubu u detí, sa má SLIT prerušiť na 7 dní.

SLIT nie je potrebné podávať nalačno, dutina ústna má byť čistá a bez zvyškov potravy, roztok alebo tableta sa pod jazykom drží minimálne 1 minútu, následne sa obsah prehltnie (prípadne vypluje). Po aplikácii je vhodné 15 min nekonzumovať jedlo.

Na úvod sa predpisuje iba mesačné balenie SLIT; pred predpisom pokračovacej 3-mesačnej dávky treba s pacientom okrem kontroly tolerancie znova stručne prediskutovať celý liečebný plán.

Pacientovi treba poskytnúť možnosť kontaktovať predpisujúceho lekára v prípade akýchkoľvek pochybností o pokračovaní v liečbe. V prípade závažnej intolerancie alebo alergickej reakcie musí mať pacient možnosť naliehavej kontroly indikujúcim lekárom.

## **Podávanie viacerých alergénov – viacnásobná AIT**

Mnohí alergici sú polysenzibilizovaní, prípadne v extraktových testoch polyreaktívni. Na rozlíšenie polyreaktivity od skutočnej polysenzibilizácie sa využíva molekulová diagnostika. Ak sa pacientovi určia syntézou diagnostických metód, anamnézy, peľovej informačnej služby a fenológie viaceré kauzálne alergény, vyberá sa dominantný alergén, maximálne však 3 alergény, ktoré sa najvýznamnejšou mierou podieľajú na vzniku symptómov.

V prípade viacerých relevantných príčinných alergénov môžeme voľiť podávanie 2 (3) alergénov, a to buď súčasne, alebo následne. V prípade dostupnosti štandardizovaného prípravku môžeme voľiť zmes 2 alergénov. Z hľadiska odsledovania individuálnej tolerancie konkrétneho alergénu / alergickej reakcie po podaní alergénu, uprednostňujeme postupné začatie liečby. Keď pri prvom alergéne overíme jeho znášateľnosť (v prípade SCIT po dosiahnutí udržiavacie dávky), začneme podávať 2. alergén.

Pri SLIT podávame 2. alergén 30 minút po podaní 1. alergénu, alebo podávame jeden alergén ráno a druhý večer. V prípade SCIT platí tiež odstup aspoň 30 minút, ale najmä dodržiavame zásadu podania do 2. ramena. Tiež môžeme počas vzostupnej časti dávkovacej schémy SCIT voľiť podávanie 2x týždenne (1 alergén 1 deň), pri udržiavacej dávke 2x mesačne (striedavé podávanie alergénov á 2 týždne). Individuálne, podľa dostupnosti alergénových prípravkov a s prihliadnutím k preferenciám pacienta, môžeme tiež voľiť SLIT jedným a SCIT druhým alergénom.

Úlohou alergológa je vybrať a nastaviť najúčinnjšiu liečbu: výber jedného (preferenčne) alebo viacerých dominantných príčinných alergénov, v jednom alebo viacerých prípravkoch, formu lieku a liečebný režim.

Symptomatická liečba môže najmä počas iniciálnej fázy AIT zlepšiť znášateľnosť a hodnotenie účinnosti pacientom a podporiť tak jeho adhérenciu k liečbe. Ambicióznym cieľom AIT ale má byť budúca redukcia, prípadne vynechanie symptomatickej farmakoterapie.

Úlohou alergológa je vybrať a nastaviť najúčinnjšiu liečbu: výber jedného (preferenčne) alebo viacerých dominantných príčinných alergénov.

Na rozlíšenie polyreaktivity od skutočnej polysenzibilizácie sa využíva molekulová (tzv. komponentová) diagnostika.

V prípade viacerých relevantných príčinných alergénov je možné podávanie dvoch (maximálne troch) alergénov, a to buď súčasne, alebo následne.

Cieľom AIT je redukcia, prípadne úplné vynechanie symptomatickej farmakoterapie.

## Literatúra

1. Durham SR, Shamji MH. Allergen immunotherapy: past, present and future. *Nat Rev Immunol*. 2023 May 17;23(5):317–28.
2. Pfaar O, Ankermann T, Augustin M, Bubel P, Böing S, Brehler R, et al. Guideline on allergen immunotherapy in IgE-mediated allergic diseases. *Allergol Sel*. 2022 Sep 6;6:167–232.
3. Košturiak R. Analýza kožných testov u pacientov v Nitre a okolí. *Klin Imunológia Alergológia*. 2016;26(4):13–9.
4. Lee HY, Lee SM, Kang SY, Kim K, Kim JH, Ryu G, et al. KAAACI Guidelines for Allergen Immunotherapy. *Allergy Asthma Immunol Res*. 2023 Oct 26;15(6):725–56.
5. Wise SK, Damask C, Roland LT, Ebert C, Levy JM, Lin S, et al. International consensus statement on allergy and rhinology: Allergic rhinitis – 2023. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2023 Apr;13(4):293–859.
6. Kristiansen M, Dhimi S, Netuveli G, Halken S, Muraro A, Roberts G, et al. Allergen immunotherapy for the prevention of allergy: A systematic review and meta-analysis. *Pediatr Allergy Immunol*. 2017 Feb 1;28(1):18–29.
7. Wecker H, Tizek L, Ziehfrend S, Kain A, Traidl-Hoffmann C, Zimmermann GS, et al. Impact of asthma in Europe: A comparison of web search data in 21 European countries. *World Allergy Organ J*. 2023 Aug 2;16(8):100805.
8. Ji Z, Jiang F. Efficacy and safety of sublingual immunotherapy for allergic rhinitis: A network meta-analysis. *Front Immunol*. 2023;14:1144816.
9. Nemet S, Asher I, Yoles I, Baevisky T, Sthoeger Z. Early childhood allergy linked with development of attention deficit hyperactivity disorder and autism spectrum disorder. *Pediatr Allergy Immunol* [Internet]. 2022 [cited 2024 Jul 7];33(6). Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/pai.13819>
10. Lamb CE, Ratner PH, Johnson CE, Ambegaonkar AJ, Joshi AV, Day D, et al. Economic impact of workplace productivity losses due to allergic rhinitis compared with select medical conditions in the United States from an employer perspective. *Curr Med Res Opin*. 2006 Jun;22(6):1203–10.
11. Gurgel RK, Baroody FM, Damask CC, Mims JW, Ishman SL, Baker DP, et al. Clinical Practice Guideline: Immunotherapy for Inhalant Allergy. *Otolaryngol--Head Neck Surg Off J Am Acad Otolaryngol-Head Neck Surg*. 2024 Mar;170 Suppl 1:S1–42.
12. Lin SY, Azar A, Suarez-Cuervo C, Diette GB, Brigham E, Rice J, et al. The Role of Immunotherapy in the Treatment of Asthma [Internet]. Agency for Healthcare Research and Quality; 2017 [cited 2024 Jul 21]. Available from: <https://effectivehealthcare.ahrq.gov/topics/asthma-immunotherapy/research/>
13. Diamant Z, van Maaren M, Muraro A, Jesenak M, Striz I. Allergen immunotherapy for allergic asthma: The future seems bright. *Respir Med*. 2023 Apr 1;210:107125.
14. Incorvaia C, Al-Ahmad M, Ansotegui IJ, Arasi S, Bachert C, Bos C, et al. Personalized medicine for allergy treatment: Allergen immunotherapy still a unique and unmatched model. *Allergy*. 2021;76(4):1041–52.
15. Fortescue R, Kew KM, Leung MST. Sublingual immunotherapy for asthma. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2020 Sep 14 [cited 2023 Oct 29];2020(9). Available from: [/pmc/articles/PMC8094418/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/348094418/)

16. Roberts G, Pfaar O, Akdis CA, Ansotegui IJ, Durham SR, Gerth van Wijk R, et al. EA-ACI Guidelines on Allergen Immunotherapy: Allergic rhinoconjunctivitis. *Allergy*. 2018;73(4):765–98.
17. Dhimi S, Nurmatov U, Arasi S, Khan T, Asaria M, Zaman H, et al. Allergen immunotherapy for allergic rhinoconjunctivitis: A systematic review and meta-analysis. *Allergy*. 2017 Nov 1;72(11):1597–631.
18. Thomas CM, Peebles RS. Development and function of regulatory innate lymphoid cells. *Front Immunol* [Internet]. 2022 [cited 2024 Jan 6];13. Available from: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fimmu.2022.1014774>
19. Boonpiyathad T, Lao-Araya M, Chiewchalerm Sri C, Sangkanjanavanich S, Morita H. Allergic Rhinitis: What Do We Know About Allergen-Specific Immunotherapy? *Front Allergy* [Internet]. 2021 [cited 2024 Jan 5];2. Available from: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/falgy.2021.747323>
20. Štandardy klinická imunológia a alergológia : SPDTP [Internet]. 2023 [cited 2024 Jul 23]. Available from: <https://www.standardnepostupy.sk/standardy-klinicka-immunologia-a-alergologia/>
21. Calderon MA, Alves B, Jacobson M, Hurwitz B, Sheikh A, Durham S. Allergen injection immunotherapy for seasonal allergic rhinitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007 Jan 24;2007(1):CD001936.
22. Yang J, Lei S. Efficacy and safety of sublingual versus subcutaneous immunotherapy in children with allergic rhinitis: a systematic review and meta-analysis. *Front Immunol*. 2023;14:1274241.
23. Durham SR, Creticos PS, Nelson HS, Li Z, Kaur A, Meltzer EO, et al. Treatment effect of sublingual immunotherapy tablets and pharmacotherapies for seasonal and perennial allergic rhinitis: Pooled analyses. *J Allergy Clin Immunol*. 2016 Oct 1;138(4):1081-1088.e4.
24. Devillier P, Molimard M, Bergmann JF, Delaisi B, Gouverneur A, Vadel J, et al. A successful linkage of a named patient products of sublingual immunotherapy-dispensing registry to French healthcare insurance database (SNDS): methodological constitution of the EfficAPSI cohort. *Expert Rev Clin Immunol*. 2024 Apr 2;20(4):405–12.
25. Fritzsching B, Contoli M, Porsbjerg C, Buchs S, Larsen JR, Elliott L, et al. Long-term real-world effectiveness of allergy immunotherapy in patients with allergic rhinitis and asthma: Results from the REACT study, a retrospective cohort study. *Lancet Reg Health - Eur*. 2022 Feb;13:100275.
26. Vogelberg C, Klimek L, Brüggjenjürgen B, Jutel M. Real-world evidence for the long-term effect of allergen immunotherapy: Current status on database-derived European studies. *Allergy*. 2022;77(12):3584–92.
27. Ma D, Zheng Q, Sun J, Tang S, He W. Efficacy of Sublingual Immunotherapy in Allergic Rhinitis Patients with Asthma: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Am J Rhinol Allergy* [Internet]. 2023 Nov 1 [cited 2023 Oct 29];37(6). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37559376/>
28. Virchow JC, Backer V, Kuna P, Prieto L, Nolte H, Villesen HH, et al. Efficacy of a House Dust Mite Sublingual Allergen Immunotherapy Tablet in Adults With Allergic Asthma: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2016 Apr 26;315(16):1715–25.
29. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention (2023 Update) [Internet]. [cited 2024 Jan 3]. Available from: <http://www.ginasthma.org>
30. Woehlk C, Von Bülow A, Ghanizada M, Søndergaard MB, Hansen S, Porsbjerg C. Allergen immunotherapy effectively reduces the risk of exacerbations and lower respiratory tract infections in both seasonal and perennial allergic asthma: a nationwide epidemiological study. *Eur Respir J*. 2022 Nov;60(5):2200446.
31. Farraia M, Paciência I, Castro Mendes F, Cavaleiro Rufo J, Shamji M, Agache I, et al. Allergen immunotherapy for asthma prevention: A systematic review and meta-analysis of randomized and non-randomized controlled studies. *Allergy*. 2022 Jun 1;77(6):1719–35.
32. Zielen S, Devillier P, Heinrich J, Richter H, Wahn U. Sublingual immunotherapy provides long-term relief in allergic rhinitis and reduces the risk of asthma: A retrospective, real-world database analysis. *Allergy*. 2018;73(1):165–77.
33. Demoly P, Molimard M, Bergmann JF, Delaisi B, Gouverneur A, Vadel J, et al. Impact of liquid sublingual immunotherapy on asthma onset and progression in patients with allergic rhinitis: a nationwide population-based study (EfficAPSI study). *Lancet Reg Health - Eur*. 2024 Jun;41:100915.
34. Rybníček O, Seberová E. Průvodce alergenovou imunoterapií: doporučení České společnosti alergologie a klinické imunologie ČLS JEP. 3. přepracované vydání. Praha: Tígis, spol. s r.o.; 2021.
35. Bernstein D, Durham S, Biedermann T, Nolte H. Onset of Clinical Effect with Sublingual Immunotherapy Tablets for Allergic Rhinoconjunctivitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2023 Feb 1;151(2):AB125.
36. Rodriguez-Plata E, Callero Viera A, Ruiz-Garcia M, Gomez-Cardenosa A, Nieto E, Garcia-Robaina JC. House dust mite subcutaneous immunotherapy has sustained long-term effectiveness on allergic rhinitis and asthma: A 10-year follow-up. *Immun Inflamm Dis*. 2023;11(10):e1004.
37. Contoli M, Porsbjerg C, Buchs S, Larsen JR, Freemantle N, Fritzsching B. Real-world, long-term effectiveness of allergy immunotherapy in allergic rhinitis: Subgroup analyses of the REACT study. *J Allergy Clin Immunol*. 2023 Aug 1;152(2):445–452.e4.
38. Aarestrup FM, Taketomi EA, Santos Galvão CE, Gagete E, Nóbrega Machado Arruda AC, Alves GB, et al. Good clinical practice recommendations in allergen immunotherapy: Position paper of the Brazilian Association of Allergy and Immunology – ASBAI. *World Allergy Organ J*. 2022 Oct;15(10):100697.
39. Phinyo P, Krikeerati T, Wongyikul P, Lao-Araya M, Thongngarm T. House dust mite allergen immunotherapy for monosensitized versus polysensitized patients with allergic rhinitis: A systematic review and meta-analysis. *Asian Pac J Allergy Immunol*. 2022 Dec;
40. Calderon MA, Wasserman S, Bernstein DI, Demoly P, Douglass J, Gagnon R, et al. Clinical Practice of Allergen Immunotherapy for Allergic Rhinoconjunctivitis and Asthma: An Expert Panel Report. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2020 Oct;8(9):2920–2936.e1.



## PRÍLOHA

### Všeobecné zásady pre zlepšenie adherencie k liečbe

Ďalej uvedené zásady platia pre všetky typy akejkoľvek liečby, je ale veľmi žiaduce sa nimi riadiť aj pri AIT. Ich uplatňovaním výrazne stúpne podiel alergikov, ktorí dokončia potrebné minimálne 3 ročné podávanie AIT.

V súvislosti s (ne)užívaním liekov, respektíve s (ne)dodržiavaním liečebného plánu sa používajú pojmy **adherencia** a **compliance** (1). Termín adherencia sa **definuje sa ako miera zhody medzi klinickou preskripciou a skutočným užívaním liečby**, čo je pre konečný výsledok liečby kľúčové. Na compliance sa nazerá ako na naše jednostranné rozhodnutie s očakávaním, že pacient bude predpísanú liečbu užívať.

Nonadherenciu spôsobuje rad faktorov, vrátane sociálneho a kultúrneho pozadia pacienta. Dôležité sú aj faktory podmienené samou chorobou, ako sú charakter symptómov, liečba ktorú vyžaduje (spôsob podávania, frekvencia dávok, dĺžka liečby, nežiaduce účinky, náklady). Neprekvapí, že pacienti so závažnejším priebehom choroby sú k liečbe adherentnejší. V neposlednom rade (non)adherencia závisí od vzťahu medzi pacientom a lekárom a od pacientových očakávaní. Je preto dôležité ako možné očakávania lekár pacientovi vysvetlí. Adherenciu k predpisanej liečbe podmieňuje komplexná sekvencia udalostí a rozhodnutí ktoré môžeme rozdeliť na 3 fázy (1):

#### 1. Iniciácia

- lekár odporúčajúci/predpisujúci liečbu musí jej dôvod s pacientom (prípadne aj s jeho rodinou) jasne a zrozumiteľne odkomunikovať a pacient musí s liečbou súhlasiť. Pre akceptáciu liečby je rozhodujúce zrozumiteľné vysvetlenie zistenej diagnózy a všetkých možností jej liečby, vrátane prípadných nežiaducich účinkov; rovnako dôležité je pacientovi vysvetliť možné následky neliečenia choroby;
- pri indikácii AIT je kľúčovým faktorom vysvetliť rozdiel medzi farmakologickou liečbou a AIT - pacientovi zrozumiteľnou formou priblížime jedinečnosť AIT v tom, že je postupom, pri ktorom liečime príčinu;
- pacient rozumie vetám „podme liečiť príčinu, nie iba potláčať prejavy“... „v prípade, že sa rozhodnete pre imunoterapiu, máte veľkú šancu, že sa vaša alergia na dlho zmierni, možno aj vylie- či“... „v budúcnosti pravdepodobne nebudete musieť pravidelne užívať lieky“... „trénujeme imunitný systém, učíme vašu precitlivenú imunitu k tolerancii“.
- v súvislosti s AIT sa vyhýbajme slovu vakcinácia alebo očkovanie.

#### 2. Implementácia (pokračovanie)

- fáza pokračovania v liečbe vyžaduje najmä v začiatku opakované kontroly užívania - od druhu choroby, jej liečby, ako aj preferencií pacienta závisí forma (fyzická kontrola, telefón, elektronická komunikácia, odovzdávanie denníka a p.) aj frekvencia kontrol;
- vo fáze pokračovania liečby sa stráca významná časť pacientov, vrátane tých, ktorí s liečbou jednoznačne súhlasili: podľa prieskumu realizovaného v SR už po 1. mesiaci z liečby „vypadáva“ 5-6 % pacientov, po 3 mesiacoch liečby nepokračuje 15 %, po roku pokračuje už len necelých 70% a AIT dokončí <50% pacientov, a to nezávisle na type liečby (2). Medzi najčastejšie príčiny nepokračovania patria:
  - **nežiaduce účinky (n.ú.)**, pre ktoré nepokračujú pacienti najmä v začiatkoch AIT, je preto potrebné aby o n.ú. pacient vedel ešte pred podaním prvej dávky a aby vedel, že ide o očakávaný n.ú. s predpokladom zmiernenia / ústupu v čase;
  - v neskorších fázach (napr. u roztočového pacienta po polroku až roku, u polinotika po 1. sezóne, býva často príčinou nepokračovania v liečbe aj **pocit zlepšenia** - pacienti si myslia, že „už sú vyliečení“;
  - **dĺžka liečby**: od samého začiatku a v priebehu kontrol pacienta treba stále prízvukovať, že liečba má trvať minimálne 3 roky, musíme rátať s tým, že pacient sa nás po čase spýta „prečo tak dlho“; v prípade VIT je vhodná dĺžka liečby aspoň 5 rokov, u niektorých pacientov dokonca ojedinele aj celoživotne;
  - **finančná náročnosť**: doplatky môžu v individuálnych prípadoch viesť k predčasnému ukončeniu (alebo dokonca nezačatiu) liečby, pacientovi treba vysvetliť, že sumu konkrétneho doplatku bežne minie napr. na multivitamín;
  - **počet návštev na ambulancii**: v priebehu 3 roky trvajúcej liečby môže byť problémom potreba častého uvoľnenia sa z práce, aj preto - ak je to možné - preferujeme SLIT pred SCIT a individualizujeme formu kontrol (namiesto fyzickej kontroly mail, telefón, sociálna sieť...);
  - pri peľovej alergii hrá veľmi významnú úlohu aktuálne množstvo peľu s vysokou medziročnou variabilitou; hodnoty konkrétneho peľu v ovzduší vyššie ako v roku pred začatím liečby môžu vyvolať pocit zlyhávania liečby; naopak veľmi nízke hodnoty peľu v konkrétnej sezóne môžu pacienta viesť k mylnej predstave, že už nepotrebuje protialergickú liečbu (2).

### 3. Ukončenie

- pacient pokračuje v liečbe tak dlho ako určil lekár; na začiatku a počas liečby opakovane treba vysvetľovať ako dlho bude liečba trvať.

### Rozhodujúce faktory adherencie

Pri adherencii sa zdôrazňuje obojstrannosť vzťahu lekár-pacient. V záujme čo najlepšej adherencie k liečbe / liečebnému plánu sa odporúča nasledovné (3, 4):

- **edukácia pacienta:** poskytnutie informácií o chorobe a liečbe, vysvetlenie významu/zmyslu liečby, potrebného dávkovania a dĺžky liečby zvyšuje adherenciu k liečbe;
- **vzájomná komunikácia, asistencia pri liečbe:** obojstranná komunikácia je potrebná nie iba pri inicializácii liečby, ale musí v určitej (vzájomne vyhovujúcej) podobe pokračovať aj vo fáze implementácie; mnohí pacienti budú mať počas liečby nové/opakované otázky či pochybnosti ktoré potrebujú odkomunikovať – čím rýchlejšie budú tieto otázky zodpovedané, tým je menšia pravdepodobnosť odklonu od liečebného plánu;
- **liečba šitá na mieru:** pri mnohých diagnózach a ich liečbe dá voliť z viacerých možností liečby – v prípade AIT sublinguálna (SLIT) alebo subkutánna (SCIT) forma, celoročný alebo pred a ko-sezónny režim, pri SLIT roztoková alebo tabletková forma pod jazyk, pri SCIT klasický alebo klastrový/zrýchlený režim; všetky možnosti, ich výhody/nevýhody, treba pacientovi zrozumiteľne vysvetliť, ale možnosť voľby je vhodné ponechať aspoň do istej miery naň; pri AIT sa opakovane potvrdilo, že ak sa pacient podieľa na voľbe typu liečby, je zotrvanie na liečbe významne vyššie, uniformný prístup k liečbe bez zapojenia pacienta, respektíve direktívny prístup zo strany lekára významne znižuje adherenciu (5, 6);
- **spolupráca:** snaha zlepšiť adherenciu k liečbe sa stretá s úspechom ak všetky zainteresované strany spolupracujú a komunikujú – lekár špecialista, zdravotná sestra, pacient, rodina pacienta, všeobecný lekár, lekárnik;
- **informačné zdroje:** lekári aj výrobcovia liečiv by mali podporiť adherenciu aj rôznymi ďalšími formami, ako sú informačné brožúry, mobilné aplikácie a vzdelávacie videá;
- **liečebný režim:** má byť čo najjednoduchší, zložité dávkovacie schémy vedú k neúspechom; najideálnejšie dávkovanie liečiva je 1x denne – potreba viac dávok za deň, ale aj prerušované režimy (obdeň, 2x alebo 1x týždenne) znižujú pravdepodobnosť užitia všetkých dávok; dôležitá je aj forma liečiva (injekcie alebo p.o. či s.l. formy, veľkosť tablety, pri roztokoch alebo rozpustných tabletkách ich chuť, rýchlosť rozpustenia), typ balenia, jednoduchosť vybalenia a aplikácie dávky, špeciálne skladovacie podmienky (chladnička alebo izbová teplota) a pod; dôležité sú aj inštrukcie pacienta “na papieri” – je potrebné aby boli jednoduché a pacientovi zrozumiteľné.

### Účinnosť AIT je závislá od dávky

Účinnosť AIT závisí od dosiahnutej dávky terapeutického alergénu. Pri uvádzaní SLIT do praxe prebehli viaceré klinické štúdie posudzujúce závislosť účinnosti liečby od dosiahnutej dávky alergénu (7,8). Individuálna tolerancia lieku sa môže výrazne líšiť, senzitivnejší pacienti môžu vyžadovať podávanie redukovanej dávky (čo umožňuje roztoková forma alergénu), pozor ale na neúčinné dávky!

Štúdie ukázali, že od určitej dávky narastá výskyt nežiaducich účinkov liečby, na druhej strane od určitej dávky sa jej ďalším navyšovaním už účinnosť významnejšie nezvyšuje (10). V klinickej praxi je potrebné dodržiavať dávkovací a liečebný režim podľa odporúčania výrobcu a odborných spoločností (9).

SLIT realizuje sám pacient a je preto nevyhnutné, aby porozumel základným princípom liečby, aby ovládal techniku užívania lieku a aby sa s ňou stotožnil. Dobrá spolupráca a komunikácia medzi lekárom a pacientom je predpokladom úspešnosti liečby. Nemožno očakávať, že nedôsledná, nepravidelná, prerušovaná liečba, ktorá nedosiahne odporúčanú dávku lieku povedie k uspokojivému výsledku.

Osobitne je potrebné venovať čas a pozornosť pacientom, ktorí v úvode SLIT pociťujú dyskomfort v oblasti ústnej dutiny, čo môže viesť k prerušeniu a nechote pokračovať v užívaní alergénu. Ak lekár dokáže pacientovi vysvetliť, že nejde o závažnejšie vedľajšie účinky lieku a ide naopak o prejav toho, že liečba pôsobí, práve tento argument môže prispieť k dôslednejšiemu dodržiavaniu a realizácii liečby.

Kooperujúci a edukovaný pacient sa viac pridíža aj ďalších odporúčaní, ktoré sa môžu významne podieľať na výsledku liečby: správne užívanie symptomatických liekov, riešenie komorbidít a pridružených komplikácií, dodržiavanie režimových opatrení, úpravy v domácom či pracovnom prostredí.

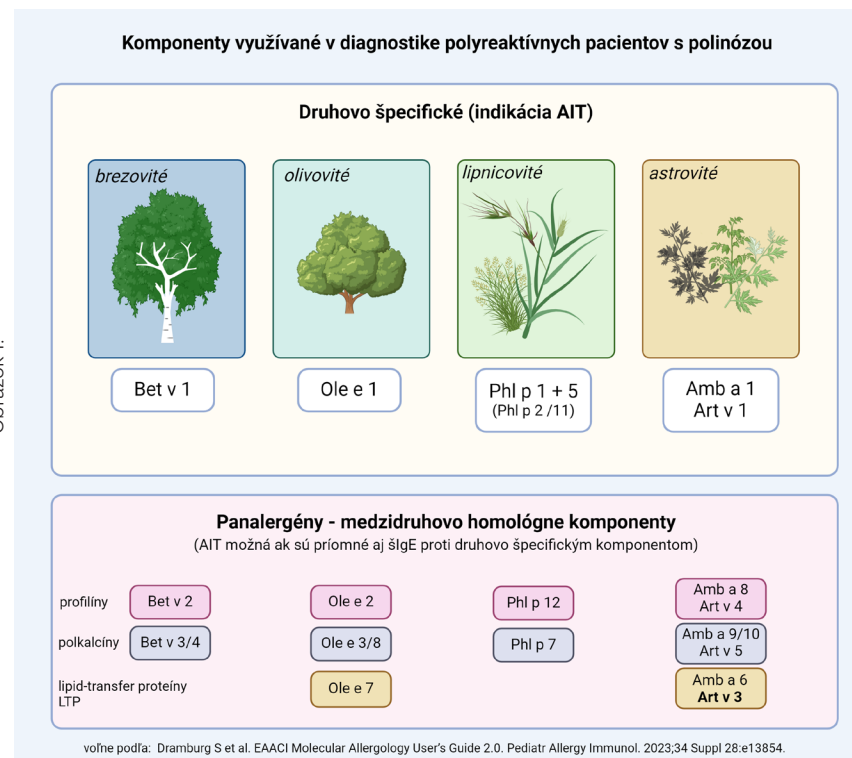
AIT je výnimočná pretrvávaním dosiahnutého efektu liečby aj po jej ukončení. Štúdie ukazujú, že tento efekt závisí od dosiahnutej určitej kumulatívnej dávky terapeutického alergénu, a teda v prvom rade na dodržaní odporúčenej dávkovacej schémy. V súčasnosti sa zriedka odporúča viac ako 5-ročné podávanie alergénu, výnimkou je v individuálnych prípadoch celoživotné podávanie AIT pri alergií na jed blanokrídneho hmyzu. Štandardná dĺžka liečby je 3 až 5 rokov. Kratšie trvanie liečby nezaistuje dostatočne dlhé pretrvávanie jej pôsobenia (11).



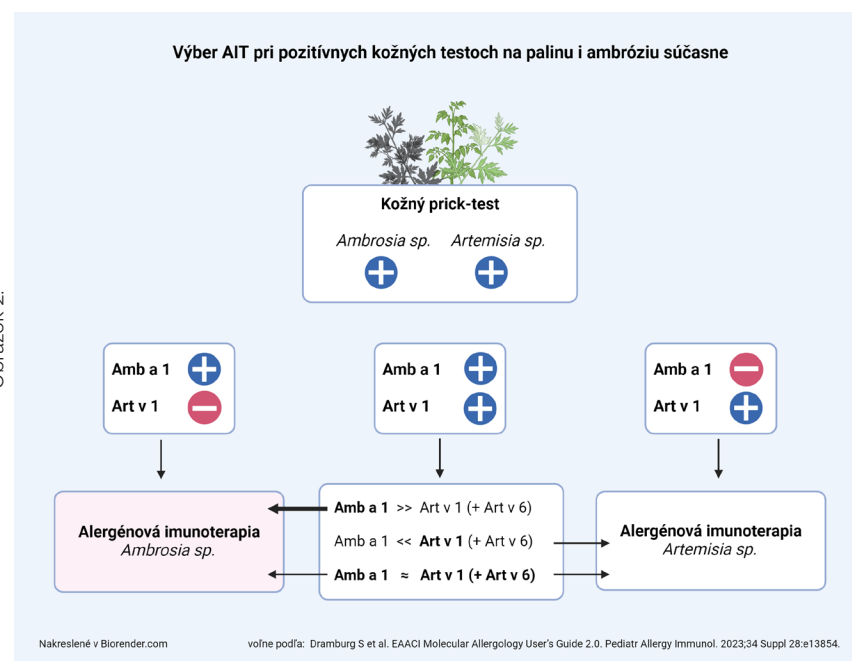
## Literatúra

1. Medication Adherence: A Comprehensive Guide for Providers. <https://www.cureatr.com/hubfs/docs/ebooks/Cureatr-eBook-MedicationAdherence.pdf>
2. Hrubisko M., Hochmuth L. Keď „menej je viac“ neplatí: dávka a účinnosť sú pri alergénovej imunoterapii spojené nádoby. *Klinická imunológia a alergológia* 2022; 32(4): 4-10.
3. Medication Adherence: A Comprehensive Guide for Providers. <https://www.cureatr.com/hubfs/docs/ebooks/Cureatr-eBook-MedicationAdherence.pdf>
4. Battar S, Watson Dickerson KR, et al. Understanding principles of high reliability organizations through the eyes of VIONE, a clinical program to improve patient safety by deprescribing potentially inappropriate medications and reducing polypharmacy. *Fed Pract.* 2019 December;36(12):564-568.
5. Pitsios C, Dietis N. Ways to increase adherence to allergen immunotherapy. *Current Medical Research and Opinion* 2019; 35(6): 1027-1031. DOI? 10.1080/03007995.2018.1552044.
6. Sánchez J. Adherence to allergen immunotherapy improves when patients choose the route of administration: Subcutaneous or sublingual. *Allergol Immunopathol (Madr).* 2015; 43(5): 436-441. <http://dx.doi.org/10.1016/j.aller.2014.04.011>.
7. André C, Perrin-Fayolle M, Grosclaude M et al. A Double-Blind Placebo-Controlled Evaluation of Sublingual Immunotherapy with a Standardized Ragweed Extract in Patients with Seasonal Rhinitis. *Int Arch Allergy Immunol* 2003; 131: 111-118.
8. Bergmann KCh, Demoly P, Worm M, Fokkens WJ et al. Efficacy and safety of sublingual tablets of house dust mite allergen extracts in adults with allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 2014; 133: 1608-14.
9. Demoly P et al. Choosing the optimal dose in sublingual immunotherapy: Rationale for the 300 index of reactivity dose. *Clin Transl Allergy* 2015; 5. 44 DOI 10.1186/s13601-015-0088-1.
10. Penagos M, Durham SR. Allergen immunotherapy for long-term tolerance and prevention. *Allergy Asthma Proc.* 2022; 43(4): 292-298.
11. Eng PA, Borer-Reinhold M, Heijnen JA, Gnehm HP. Twelve year follow-up after discontinuation of preseasonal grass pollen immunotherapy in children. *Allergy* 2006; 61: 198-201.

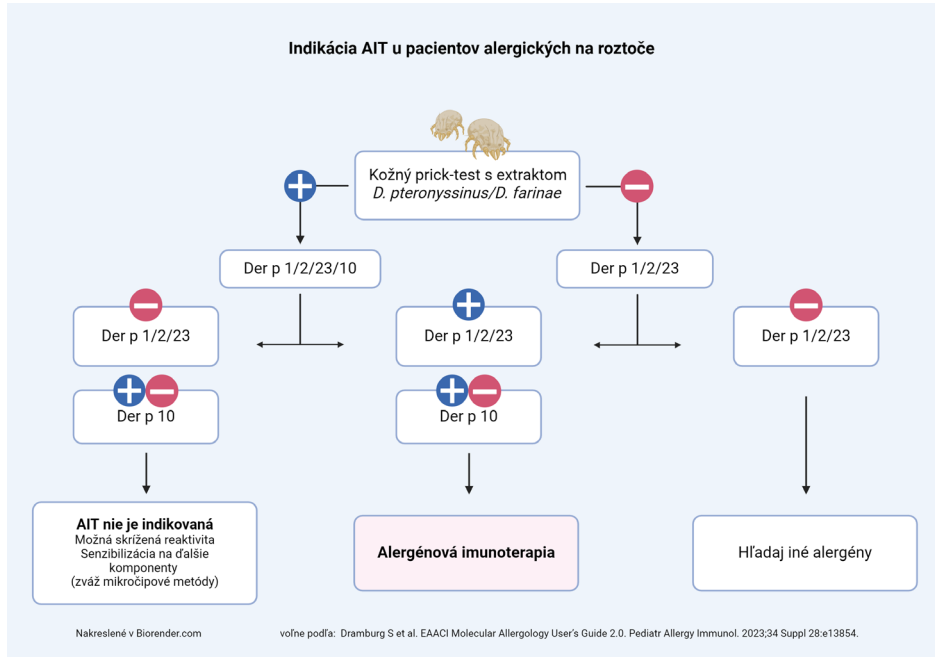
Obrázok 1.



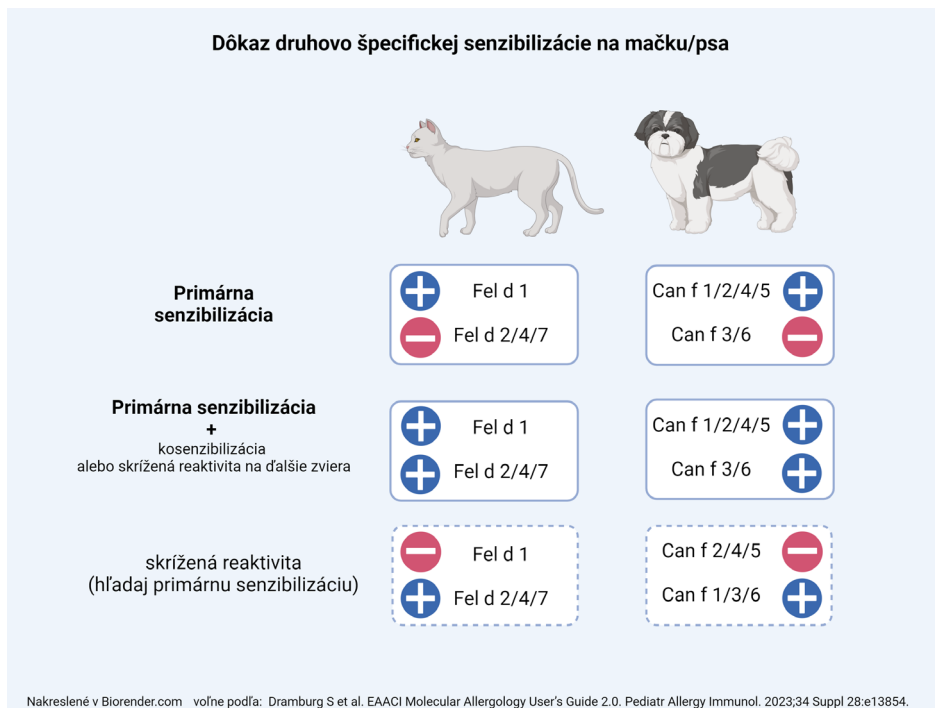
Obrázok 2.



Obrázok 3.



Obrázok 4.





ISBN 978-80-69053-13-7



9 788069 053137