

# Extraktová alergenová imunoterapie v léčbě inhalačních alergií – udržovací (denní) dávkování

## Extract allergen immunotherapy in the treatment of inhalation allergies – maintenance (daily) dosage

JIŘÍ NEVRLKA

*UPIRA s.r.o., Brno*

*Farmakologický ústav MU Brno*

*Oddělení klinické mikrobiologie a imunologie a Klinika nemocí plicních a TBC, FN Brno-Bohunice*

### SOUHRN

Specifická alergenová imunoterapie je unikátní kauzální personalizovaný přístup k léčbě alergií. Jednou se základních podmínek úspěšné terapie je adekvátní dávkování. Mimo studie v rámci požadavků evidence-based medicine (EBM) osvědčujících efektivitu léčivých produktů pro určitou konkrétní udržovací (denní) dávku, najdeme i studie srovnávající účinnost různých dávek („vícedávkové“ studie). Z nálezů obou typů studií se odvozují doporučené udržovací (denní) dávky pro léčbu jednotlivých druhů inhalačních alergií, respektive vzhledem k jedinečnému a nepřenositelnému charakteru extraktových terapeutik různých výrobců pro konkrétní léčivé produkty.

**Klíčová slova:** alergenová imunoterapie, extraktová AIT, dávkování AIT, alergická rýma

### SUMMARY

Specific allergen immunotherapy is a unique causal personalized approach to allergy treatment. One of the basic conditions of successful treatment is adequate dosage. In addition to studies within the framework of EBM requirements certifying the effectiveness of medical products for a specific maintenance (daily) dose, we also find studies comparing the effectiveness of different doses (dose-response studies). Recommended maintenance (daily) doses for the treatment of individual types of inhalation allergies are derived from the findings of both types of studies, respectively due to the unique and non-transferable nature of extract therapeutics from different manufacturers for specific therapeutic products.

**Keywords:** allergen immunotherapy, extract AIT, AIT dosage, allergic rhinitis

### Úvod

Jednou se základních podmínek úspěšné specifické alergenové imunoterapie (AIT) je dostupnost standardizovaného terapeutického alergenu (alergenového přípravku) s prokázanou účinností (1). Zatímco dostupnost a standardizaci AIT produktu nemůže lékař a pacient (snad s výjimkou nesprávného skladování) narušit, jeho účinnost může ovlivnit nesprávná aplikace a neadekvátní dávkování. Článek si klade za cíl přehledně pojednat o stavu poznání v oblasti dávkování extraktové AIT v léčbě inhalačních alergií se zaměřením na denní udržovací dávku a na přípravky dostupné v České republice. Článek nepojednává o alergoidech, na které vzhledem k modifikaci obsažených alergenů nelze aplikovat tradiční standardizační postupy, a tedy ani přenášet níže zmíněné poznatky (2).

### Stanovení dávek AIT – historie a možnosti

První „vícedávková“ studie (dose-response study), tj. studie srovnávající efekt různě postavených dávek AIT produktu, byla patrně Lowellova a Franklinova se subkutánně (SCIT) aplikovaným extraktem ambrózie v roce 1954 (3). Johnstonova a Duttonova studie, publikovaná roku 1968, již srovnávala efekt placebo a hned tří cílových dávek, a to na velkém vzorku dětských pacientů s astmatem a inhalační alergií. Práce prokázala, že musí existovat určitý dávkový práh, určující zda léčba AIT extraktem

bude vůbec účinná (zvolené nejnižší ředění odpovídalo efektem placebo) a že další zvyšování dávky až k maximálně tolerované může vést k dosažení signifikantně lepších klinických výsledků (4).

Určitou přenositelnost výsledků a možnost generalizujících úvah o stanovení vhodné dávky AIT pro jednotlivé druhy inhalačních alergií umožnilo vyjádření dávky pomocí obsahu, resp. hmotnosti, hlavního (specifického) alergenu v mikrogramech (5). Je však třeba zdůraznit, že jde o zjednodušení, které nepřihlíží k celkovému uspořádání konkrétně aplikovaného AIT produktu. To zahrnuje i další součástky jako minoritní alergeny, pomocné látky, vehikulum a případná adjuvancia, ale důležitý je i aplikovaný objem a způsob aplikace. Jde o parametry pro efekt zejména sublinguálních terapeutik (SLIT) také velmi významné (6). Je tedy možno vznést univerzální námitku, že AIT produkty různých výrobců mají do značné míry jedinečný charakter a jsou vzájemně nezaměnitelné, a to i v rámci jednoho druhu inhalačního alergenu a stejné galenické formy.

S požadavkem na reprodukovatelnost mezi jednotlivými šaržemi AIT přípravků i na obecnou standardizaci v oblasti AIT produkce se od 80. let 20. století začaly vyjadřovat dávky AIT extraktů v **jednotkách odpovídajících alergennímu biologickému potenciálu**. Úřad FDA (U.S. Food and Drug Administration) stanovil jednotky účinnosti BAU (Bioequivalent Allergy Units). Evropská výrobcí AIT vyjadřují míru potence svých produktů vlastními

**Tab. 1:** Efektivní a neefektivní (nízké) denní udržovací dávky vyjádřené hmotnostním obsahem hlavního alergenu v AIT extraktu podle dostupných klinických studií (upraveno dle 2 a 15)

Alergen (zdroj)	Hlavní alergen (CRD)	Efektivní denní dávky (µg)	Neefektivní (nízké) denní dávky (µg)
Roztoči – <i>Dermatophagoides pteronyssinus</i>	Der p1	7–12	0,7
Roztoči – <i>Dermatophagoides farinae</i>	Der f1	10	nejsou data
Pyl – bříza	Bet v1	3,28–15	nejsou data
Pyl – traviny (bojínek)	Phl p5	15–20	2
Pyl – ambrózie	Amb a1	4–24	0,6–2
Zvířata – kočka	Fel d1	11–17	0,6–3
Zvířata – pes	Can d1	15	0,6–3
Plísňe – <i>Alternaria</i>	Alt a1	1,6–8	nejsou data

vzájemně nepřenositelnými jednotkami, např. SQ, IR, IC (7). Je tomu tak proto, že jejich standardizační metody nevyjadřují pouze alergenní biologický potenciál a obsah hlavního alergenu, ale i komplexní uspořádání jejich alergenového extraktu (8).

#### Cílová udržovací dávka AIT – obecné poznatky

Souhrnný přehled nálezů ze studií určujících efektivitu denní (udržovací) dávky, vyjádřeno obsahem hlavního (specifického) alergenu, přejatý z recentní zahraniční literatury, jsou uvedeny v tab. 1 (upraveno dle 5 a 9). Přehled vychází také ze studií provedených s AIT produkty, které nejsou k dispozici v ČR. Efektivní dávky nejsou evidence-based medicine (EBM) stanoveny pro četné méně dominantní pyly a některé domácí alergeny, např. šváby a interiérové plísně.

Dávkování a režim podávání AIT je třeba v našich podmínkách individualizovat podle charakteristik pacienta ve smyslu tzv. personalizované medicíny, a to vždy v mezích EBM důkazů o účinnosti a bezpečnosti konkrétního AIT produktu. Tedy tak, jak toto pojmají i recentní česká doporučení (1, 7).

#### Cílová udržovací dávka AIT – přípravky dostupné v ČR (teorie)

Uveden je souhrn dostupných validních „vícedávkových“ studií pro AIT preparáty zaregistrované v České republice. Je třeba zdůraznit, že současně existuje celá řada dalších randomizovaných, kontrolovaných studií (RCT – Randomized Controlled Trial), studií z reálné praxe (RWE – Real-World Evidence) a eventuálně také EEC (Environmental Exposure Chamber) studií v provokačních komorách, které prokazují či ověřují klinickou efektivitu a bezpečnost u nás registrovaných AIT produktů v rámci pouze jedné cílové udržovací dávky.

#### SLIT ODT: 5 trav 300 IR (Stallergenes Greer):

Obsahuje extrakty pylů 5 vybraných trav podčeledi Pooideae. Nabízena je pro udržovací dávku tableta o biologickém potenciálu 300 IR (10), hmotnostně obsahuje 25µg alergenů travin třídy 5 (11).

*RCT u dospělých s alergickou rýmou (AR) srovnávající placebo a SLIT ODT o dávce 100, 300 a 500 IR.*

Pro první zaléčenou sezónu (léčba byla zahájena 4 měsíce před sezónou) se projevy AR významně snížily vůči

placebu pro dávku 500 IR (primární cíl celkové příznakové skóre RTSS s mediánem 3,74 ± 3,0), ale i lépe tolerovanou dávkou 300 IR (RTSS 3,58 ± 3,0, tj. zlepšení o 27,3 % vůči placebo). Naproti tomu snížení projevů AR u dávky 100 IR (RTSS 4,70 ± 3,1) nebylo vůči placebo (RTSS 4,93 ± 3,2) statisticky významné (11).

#### SLIT ODT: bojínek 75 000 SQ-T (ALK-Abelló):

Obsahuje extrakt pylu traviny bojínku. Nabízena je tableta o biologickém potenciálu 75 000 jednotek SQ-T (8), hmotnostně obsahuje 17µg alergenu Phl p5 (13).

*RCT u dospělých s AR srovnávající placebo a SLIT ODT o dávce 2 500, 25 000 a 75 000 SQ-T.*

Pro první zaléčenou sezónu se projevy AR významně snížily vůči placebo pouze pro dávku 75 000 SQ-T (snížení příznakového skóre RSC o 16 %, snížení spotřeby úlevové léčby o 28 %). Medián trvání léčby byl v této studii pouze 18 týdnů a již v podskupině pacientů, kteří započali předsezónní léčbu alespoň 8 týdnů před sezónou, byla účinnost dále zvýšena (příznakové skóre RSC sníženo o 21 %, spotřeba úlevové léčby o 29 %) (13). Dlužno říci, že na základě příznivých výsledků dalších studií je doporučeno započít u produktu s léčbou nejméně 4 měsíce (16 týdnů) před očekávaným začátkem sezóny (8, 14).

#### SCIT: bojínek 100 000 SQ-U/ml (ALK-Abelló):

Obsahuje extrakt pylu traviny bojínku. Doporučena je udržovací dávka 1ml/100 000 SQ-U (15), hmotnostně obsahuje 20 µg alergenu Phl p5 (16).

*RCT u dospělých s AR srovnávající placebo a SCIT o cílové dávce 10 000 a 100 000 SQ-U.* Pro první zaléčenou sezónu (iniciace formou 15 dávek v 8 týdnech + udržovací dávky podávané 6 ± 2 týdny) se projevy AR významně snížily vůči placebo stran příznaků i stran snížení spotřeby úlevové medikace pouze pro cílovou dávku 100 000 SQ-U (o 29 %, resp. o 32 %). Cílová dávka 100 000 SQ-U sice vykazala efekt na snížení příznaků AR vůči placebo (o 22 %), ale snížení spotřeby úlevové medikace nebylo vůči placebo statisticky významné (16).

#### SLIT ODT: ambrózie 12 SQ-Amb (ALK-Abelló):

Obsahuje extrakt pylu plevele ambrózie. Nabízena je tableta o biologickém potenciálu 12 jednotek SQ-Amb (17), hmotnostně obsahuje 12µg alergenu Amb a 1 (18).

*RCT u dospělých s AR srovnávající placebo a SLIT ODT o dávce 1,5, 6 a 12 SQ-Amb.*

Pro první posuzovanou sezónu (medián trvání léčby byl 52 týdnů) se projevy AR významně snížily vůči placebo pro dávku 12 SQ-Amb (kombinované skóre hodnotící příznaky i spotřebu úlevové léčby o 27 %), méně významně pro dávku 6 SQ-Amb (o 18 %) a statisticky nevýznamně pro dávku 1,5 SQ-Amb (o 12 %) (18).

*RCT u dospělých s AR srovnávající placebo a SLIT ODT o dávce 6 a 12 SQ-Amb.*

Pro první posuzovanou sezónu (medián trvání léčby byl 52 týdnů) se projevy AR významně snížily vůči placebo pro dávku 12 SQ-Amb (kombinované skóre hodnotící příznaky i spotřebu úlevové léčby o 27 %), méně významně pro dávku 6 SQ-Amb (o 21 %) (19).

#### **SLIT ODT: bříza 12 SQ-Bet (ALK-Abelló):**

Obsahuje extrakt pylu břízy. Nabízena je tableta o biologickém potenciálu 12 jednotek SQ-Bet (20), hmotnostně obsahuje 60 µg alergenu Bet v 1 (21).

*EEC u pacientů s AR srovnávající placebo a SLIT ODT o dávce 2, 7 a 12 SQ-Bet.*

Po 24 týdnech léčby se projevy AR během expozice pylu břízy, resp. pylu bílého dubu, vůči placebo snížily významně u dávky 12 SQ-Bet (v primárním cíli totálního příznakového skóre TSS snížení o 1,81 ± 1,48, tj. o 25 %, resp. o 1,77 ± 1,59, tj. o 24 %) a o něco méně významně u dávky 6 SQ-Bet (o 24 %, resp. o 14 %), zatímco dávka 2 SQ-Bet nevykázala statisticky významný efekt (21).

#### **SLIT ODT: HDM 12 SQ-HDM (ALK-Abelló):**

Obsahuje stejný díl extraktu roztočů domácího prachu (HDM – house dust mites) druhů *Dermatophagoides pteronyssinus* a *Dermatophagoides farinae*. Nabízena je tableta o biologickém potenciálu 12 jednotek SQ-HDM (22), hmotnostně obsahuje po 7,5 µg alergenů Der p 1, Der p 2, Der f 1 a Der f 2 (23).

*EEC u pacientů s AR srovnávající placebo a SLIT ODT o dávce 6 a 12 SQ-HDM.*

Po 6 měsících léčby se projevy AR během expozice vůči placebo snížily významně více u dávky 12 SQ-HDM (průměrné symptomové skóre 3,83 ± 0,89 vůči placebo 7,45 ± 0,88, tj. pokles o 49 %) oproti dávce 6 SQ-HDM (28,6 %) (23).

*RCT u dospívajících a dospělých s asthma bronchiale (AB) pod kontrolou na léčbě inhalačními kortikosteroidy (IKS) srovnávající placebo a SLIT ODT o dávce 1, 3 a 6 SQ-HDM (studie MT-02).*

Dávka 6 SQ-HDM byla významně účinnější v primárním cíli redukce denní dávky IKS (snížení o 208 ug budesonidu, tj. o 42 % vs. placebo se snížením o 126 ug, tj. o 15 %) a byl prokázán efekt i ve zlepšení klinického obrazu (snížení skóre dotazníku kontroly astmatu ACQ) a kvality života (zlepšení skóre dotazníku kvality života při astmatu AQLQ) (24). Dávka 6 SQ-HDM byla poté porovnána s dávkou 12 SQ-HDM vůči placebo ve smyslu výskytu exacerbace astmatu při 50% redukci až vysazení IKS a obě síly významně snížily riziko středně těžké nebo těžké exacerbace astmatu, kdy rozdíl vyjádřený tzv. poměrem rizik (HR – hazard ratio) byl statisticky nevýznamný (6 SQ-DHM: HR 0,72, resp. 12 SQ-HDM: HR 0,64) (studie MITRA, MT-04, 25).

*RCT u dospělých s AR srovnávající placebo a SLIT ODT o dávce 6 a 12 SQ-HDM (studie MERIT MT-06).*

Po roce léčby se projevy AR v primárním (kombinované skóre hodnotící příznaky i spotřebu úlevové léčby TCRS) i sekundárních cílech (např. kvalita života při AR RQLQ) významně snížily vůči placebo jak u dávky 12 SQ-HDM (TCRS 5,53 vůči placebo 6,76, tj. pokles o 17,4 %), tak u dávky 6 SQ-HDM (pokles o 18,0 %) (26).

#### **SCIT: HDM 100 000 SQ-U/ml (ALK-Abelló):**

K dispozici je směs stejných dílů extraktů roztočů domácího prachu druhů *Dermatophagoides pteronyssinus* a *Dermatophagoides farinae* nebo alternativně samostatné extrakty těchto druhů. Doporučena je udržovací dávka 1ml/100 000 SQ-U (15).

*RCT u dospělých s AB a alergií na HDM srovnávající placebo a SCIT na bázi samostatného extraktu *Dermatophagoides pteronyssinus* o cílové dávce 10 000, 100 000 a 300 000 SQ-U.* Po 24 měsících léčby byly posuzovány odezva v bronchiálních provokačních testech, redukce antiastmatické medikace, ale i zastoupení případných systémových nežádoucích reakcí. Po komplexním vyhodnocení byla favorizována dávka 100 000 SQ-U, hmotnostně obsahující 7 ug alergenu Der p 1 (27).

#### **SLIT ODT: HDM 300 IR (Stallergenes Greer):**

Obsahuje extrakt roztočů domácího prachu druhů *Dermatophagoides pteronyssinus* a *Dermatophagoides farinae*. Nabízena je pro udržovací dávku tableta o biologickém potenciálu 300 IR (28), hmotnostně obsahuje 14–17 µg Der p 1 a 53–62 µg Der f1 (29).

*RCT u dospívajících a dospělých s AR v Evropě srovnávající placebo a SLIT ODT o dávce 300 IR a 500 IR.*

Po 1 roce léčby se projevy AR vůči placebo významně snížily jak u dávky 500 IR (kombinované skóre hodnotící příznaky i spotřebu úlevové léčby AAdSS se zlepšením o 0,78 ± 0,56, tj. o 20,2 %), tak u dávky 300 IR (AAdSS se zlepšením 0,69 ± 0,56, tj. o 17,9 %). K významnému zlepšení došlo i v sekundárních cílech (snížení skóre izolovaně nosních a očních projevů AR, redukce úlevové medikace) (29).

*Studie EEC u pacientů s AR srovnávající placebo a SLIT ODT o dávce 100, 300 a 500 IR.*

Po 6 měsících léčby se projevy AR během expozice snížily významně vůči placebo jak u dávky 500 IR, tak u lépe tolerované dávky 300 IR (vyjádřeno v primárním cíli, tj. parametru  $Ch_{BL} AUC_{RTSS\ 0-4h}$  (změna od výchozí hodnoty (ChBL) do konce léčby v ploše pod křivkou (AUC) totálního příznakového skóre (RTSS) během 4 hodin po stimulaci) zlepšení o 42,0 %, resp. pro 300 IR o 40,9 %). Naproti tomu snížení projevů AR u dávky 100 IR nebylo vůči placebo statisticky významné ( $Ch_{BL} AUC_{RTSS\ 0-4h}$  30,5 %) (30).

*RCT u dospívajících a dospělých s AR v Japonsku srovnávající placebo a SLIT ODT o dávce 300 IR a 500 IR.*

Po 1 roce léčby se projevy AR (kombinované skóre hodnotící příznaky i spotřebu úlevové léčby AASS) významně snížily vůči placebo jak u dávky 500 IR (o 13,1 %), tak u dávky 300 IR (o 18,2 %). K významnému zlepšení došlo i v sekundárních cílech (snížení skóre izolovaně nosních a očních projevů AR, redukce úlevové medikace, zlepšení kvality v lokalizovaném dotazníku JRQLQ) (31).

**Tab. 2:** Přehled dostupných extraktových AIT produktů v ČR (k 1. 10. 2022)

Výrobce	Název	Obsah	Dávka*	Aplikace
ALK-Abelló	Alutard SQ	Pyl: bříza	100 000 SQ-U/ml+	SCIT celoroční
	Alutard SQ	Roztoči	100 000 SQ-U/ml+	SCIT celoroční
	Alutard SQ	Zvířata: kočka, pes	100 000 SQ-U/ml+	SCIT celoroční
	Alutard SQ hmyzí	Jed hmyzí: včela, vosa	100 000 SQ-U/ml+	SCIT celoroční
	Itulazax	Pyl: bříza	12 SQ-Bet (1 tbl.)	SLIT ODT předsezónní – sezónní/celoroční++
	Grazax	Pyl: traviny	75 000 SQ-T (1 tbl.)	SLIT ODT předsezónní – sezónní/celoroční++
	Ragwizax	Pyl: ambrózie	12 SQ-Amb (1 tbl.)	SLIT ODT předsezónní – sezónní/celoroční++
	Acarizax	Roztoči	12 SQ-HDM (1 tbl.)	SLIT ODT celoroční
Stallergenes Greer	Staloral	Zvířata: kočka	100IR (5 stisků dávkovače 100IR)	SLIT gtt. celoroční
	Staloral	Plísně: <i>Alternaria</i>	100IC (5 stisků dávkovače 100IC)	SLIT gtt. celoroční
	Staloral 300	Pyl: bříza, břízovité, jasan, jalovec, traviny, pelyněk, ambrózie	120–240IR (2–4 stisky) dávkovače 300IR)	SLIT gtt. předsezónní – sezónní
	Oralair	Pyl: traviny	300IR (1tbl.)	SLIT ODT předsezónní – sezónní
	Staloral 300	Roztoči	120–240IR (2–4 stisky dávkovače 300IR)	SLIT ODT celoroční
	Actair	Roztoči	300IR (1tbl.)	SLIT ODT celoroční

Poznámka: SCIT = subkutánní (injekční) AIT, SLIT = sublinguální AIT (gtt. = kapková nebo ODT = via orodispersovatelné tablety)

\* dávka = doporučená cílová udržovací dávka (v jednotkách biologické alergenní aktivity výrobce)

+ jako maximální doporučená dávka při plné toleranci, připouští se i menší cílová dávka podle tolerance SCIT

++ celoroční dávkovací režim pylových SLIT ODT není v ČR hrazen

### Cílová udržovací dávka AIT – přípravky dostupné v ČR (praxe)

Dávka udržovací (denní) pro přípravky dostupné v České republice je dána doporučením výrobce a SPC (tab. 2). Pro SLIT ODT je daná pevně, což vychází z povahy lékové formy a nabídky producentů. Pro SCIT Alutard SQ je uváděna cílová maximální dávka 1ml/100 000 SQ-U, ale při intoleranci může být i nižší (15). Pro SLIT kapkovou Staloral 300 SPC určuje denní udržovací dávku v rozmezí 120–240 IR (tj. 2–4 dílčí dávky roztoku s koncentrací 300 IR/ml), ale současně SPC uvádí, že i dávka 300 IR (tj. 5 dílčích dávek roztoku s koncentrací 300 IR/ml) je „dobře snášena a ověřena v klinických studiích“ (32).

Aplikace co nejvyšší dovolené a tolerované udržovací (denní) dávky dává nejlepší předpoklady pro využití všech možností AIT. Je současně prostředkem, jak minimalizovat riziko případné nižší individuální vnímavosti pacienta k AIT léčbě a jak působit proti případné neoptimální adhezenci pacientů k léčbě vedoucí k nedosažení žádoucí kumulativní dávky AIT léčebného kurzu (33).

Pokud pro případnou intoleranci fixní udržovací dávky nemůžeme využít nesporné praktické, adhezenční i EBM benefity SLIT ODT preparátů, je vhodné se pokusit přesvědčit pacienta k zavedení SLIT ve formě kapek. Kapková forma SLIT umožňuje využít výrazně menší počáteční dávku (například úvodní první dávka přípravku Staloral 300 je pouze 2 IR) a současně dávku navyšovat jen v postupném pomalém protokolu. Nutno přitom poznamenat, že mimo v SPC Staloral 300 uvedený „vzorový“

iniciační protokol na 9 dnů lze aplikovat i vlastní ještě delší „opatrnější“ iniciační schéma (32). Využitím výše uvedeného postupu a dobrou komunikací s pacientem lze překonat případné problémy s intolerancí vysokých iniciačních dávek SLIT a dosáhnout cílových denních udržovacích dávek téměř bez výjimek.

### Závěr

Terapeutické alergeny (AIT produkty) různých výrobců mají do značné míry jedinečný charakter a jsou vzájemně nezaměnitelné, a to i v rámci jednoho druhu inhalačního alergenu a stejné galenické formy. Dávkování a režim podávání konkrétního AIT produktu je třeba individualizovat podle charakteristik pacienta ve smyslu tzv. personalizované medicíny, ale vždy v mezích EBM důkazů o účinnosti a bezpečnosti (a tomu odpovídajícího SPC). Takto pojímají použití AIT i recentní česká doporučení.

*Tato publikace vznikla za podpory specifického vysokoškolského výzkumu MUNI/A/1342/2022, kterou poskytlo MŠMT.*

### Prohlášení o střetu zájmů

Autor prohlašuje, že v souvislosti s tématem, vznikem a publikací tohoto článku není ve střetu zájmů a vznik a publikace článku nebyly podpořeny žádnou farmaceutickou firmou. Autor současně deklaruje, že v uplynulých 24 měsících obdržel finanční podporu pro vytvoření a provedení přednášek na odborných akcích a pro účast na odborných akcích od farmaceutických firem (výrobců

*AIT) Stallergenes Greer a ALK-Abelló a dále, že je členem Poradního sboru firmy Stallergenes Greer.*

#### LITERATURA

- Rybníček O, Seberová E. Průvodce alergenovou imunoterapií. Doporučení ČSAKI ČLS JEP. 3.přepřacované vydání. Praha: Tigris, 2021. ISBN 978-80-87323-18-2. Dostupné na: [https://www.csaki.cz/dokumenty/Pruvodce\\_IT.pdf](https://www.csaki.cz/dokumenty/Pruvodce_IT.pdf)
- Zakzuk J, et al., Allergen standardization and characterization. September 2009. Dostupné na: <https://www.worldallergy.org/education-and-programs/education/allergic-disease-resource-center/professionals/allergen-standardization-and-characterization>
- Lowell FC, Franklin W. A double-blind study of the effectiveness and specificity of injection therapy in ragweed hay fever. *N Engl J Med* 1965; 273:675-679.
- Johnstone DE, Dutton A. The value of hyposensitization therapy for bronchial asthma in children: a 14year study. *Pediatrics* 1968; 42:793-802.
- Nelson HS. How important is proper dosing for subcutaneous and sublingual allergy immunotherapy? *Allergy Asthma Proc* 2021; 42(5):368-377.
- Larenas-Linnemann D, Mösges R. Dosing of European sublingual immunotherapy maintenance solutions relative to monthly recommended dosing of subcutaneous immunotherapy. *Allergy Asthma Proc* 2016; 37:50-56.
- Křemová I, Čáp P, Kučera P, et al. Stanovisko výboru ČSAKI: Stanovisko ČSAKI k sublingvální alergenové imunoterapii v léčbě inhalačních alergií 2022. Dostupné na: [https://www.csaki.cz/dokumenty/SLIT\\_stanovisko.pdf](https://www.csaki.cz/dokumenty/SLIT_stanovisko.pdf)
- SPC LP Grazax ©.
- Nelson HS. In *Allergens and Allergen Immunotherapy*, 6th ed. Lockey RF, Ledford DK (Eds). Boca Raton, FL: CRC Press, 2020:384-387.
- SPC LP Oralair ©.
- Didier A, Malling H-J, Worm M, et al. Optimal dose, efficacy and safety of once-daily sublingual immunotherapy with a 5-grass pollen tablet for seasonal allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 120:1338-1345.
- SPC LP Grazax ©.
- Durham SR, Yang WH, Pedersen MR, et al. Sublingual immunotherapy with once-daily grass allergen tablets: a randomized controlled trial in seasonal allergic rhinoconjunctivitis. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 117:802-809.
- Calderon MA, Birk AO, Andersen JS, et al. Prolonged preseasonal treatment phase with Grazax sublingual immunotherapy increases clinical efficacy. *Allergy* 2007; 62:958-61.
- SPC LP Alutard SQ ©.
- Frew AJ, Powell RJ, Corrigan CJ, et al. Efficacy and safety of specific immunotherapy with SQ allergen extract in treatment-resistant seasonal allergic rhinoconjunctivitis. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 117:319-325.
- SPC LP Ragwizax ©.
- Creticos PS, Maloney J, Bernstein DI, et al. Randomized controlled trial of a ragweed allergy immunotherapy tablet in North American and European adults. *J Allergy Clin Immunol* 2013; 131:1342-1349.e6.
- Nolte H, Hebert J, Berman G, et al. Randomized controlled trial of ragweed allergy immunotherapy tablet efficacy and safety in North American adults. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2013; 110:450-456.e4.
- SPC LP Itulazax ©.
- Couroux P, Ipsen H, Stage BS, et al. A birch sublingual allergy immunotherapy tablet reduces rhinoconjunctivitis symptoms when exposed to birch and oak and induces IgG4 to allergens from all trees in the birch homologous group. *Allergy* 2019; 74:361-369.
- SPC LP Acarizax ©.
- Nolte H, Maloney J, Nelson HS, et al. Onset and dose-related efficacy of house dust mite sublingual immunotherapy tablets in an environmental exposure chamber. *J Allergy Clin Immunol* 2015; 135:1494-1501.
- Mosbech H, Deckelmann R, de Blay F, et al. Standardized quality (SQ) house dust mite sublingual immunotherapy tablet (ALK) reduces inhaled corticosteroid use while maintaining asthma control: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Allergy Clin Immunol* 2014; 134:568-575.e7.
- Virchow JC, Backer V, Kuna P, et al. Efficacy of a house dust mite sublingual allergen immunotherapy tablet in adults with allergic asthma: a randomized clinical trial. *JAMA* 2016; 315:1715-1725.
- Demoly P, Emminger W, Rehm D, et al. Effective treatment of house dust mite-induced allergic rhinitis with 2 doses of the SQ HDM SLIT-tablet: results from a randomized, double-blind, placebo-controlled phase III trial. *J Allergy Clin Immunol* 2016; 137:444-451.e8.
- Haugaard L, Dahl R, Jacobsen L. A controlled dose-response study of immunotherapy with standardized, partially purified extract of house dust mite: clinical efficacy and side effects. *J Allergy Clin Immunol* 1993; 91:709-722.
- SPC LP Actair ©.
- Roux M, Devillier P, Yang WH, et al. Efficacy and safety of sublingual tablets of house dust mite allergen extracts: results of a dose-ranging study in an environmental exposure chamber. *J Allergy Clin Immunol* 2016; 138:451-458.e5.
- Bergmann KC, Demoly P, Worm M, 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.e6.
- Okamoto Y, Fujieda S, Okano M, et al. House dust mite sublingual tablet is effective and safe in patients with allergic rhinitis. *Allergy* 2017; 72:435-443.
- SPC LP Staloral 300 ©.
- Cox LS, Hankin C, Lockey R. Allergy immunotherapy adherence and deliveryroute: location does not matter. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2014; 2:156-60.

*MUDr. Mgr. Jiří Nevrška  
UPIRA s.r.o.  
Zahradníková 2/8  
611 41 Brno  
e-mail: [jiri.nevrška@seznam.cz](mailto:jiri.nevrška@seznam.cz)*

*Obdrženo: 15. 10. 2022  
Revidováno: 12. 12. 2022  
Přijato k tisku: 19. 12. 2022*