

Role alergenové imunoterapie v ordinaci internisty

Petr Čáp

Centrum alergologie a klinické imunologie, Nemocnice Na Homolce, Praha

Text nabízí aktuální pohled na alergenovou imunoterapii (AIT) jako metodu velmi účinného navození tolerance na aeroalergeny roztočů, pylů a jedu blanokřídlého hmyzu. Má vliv nejen na zmírnění, event. vymizení příznaků rinokonjunktivitidy, ale pronikavě snižuje riziko rozvoje astmatu či zmírňuje jeho projevy. V případě alergie na jed blanokřídlých (vosa a včela) může velmi účinně předcházet anafylaxi, což je život ohrožující alergie. Informovanost internistů o současných možnostech moderních galenických forem AIT je důležitá a velmi žádoucí pro včasné indikace a doporučení ke specialistům, protože farmakoterapie řeší pouze následek, nikoli příčinu. Naopak AIT má i chorobu modifikující účinek, je však potřeba ji podávat alespoň po dobu tří let. Je vhodná v indikovaných případech pro děti starší 5 let a u dospělých do 65 let. Nové snadno rozpustitelné a z dutiny ústní se přímo resorbující tablety mimo jiné nesmírně napomáhají adherenci k léčbě. Vyžadují však jistou osobní disciplínu a odpovědnost za vedení léčby.

Klíčová slova: alergenová imunoterapie, sublinguální tablety, astma.

The role of allergen immunotherapy in the internist's consulting room

The text offers an up-to-date view of allergen immunotherapy (AIT) as a method of very effective induction of tolerance to aeroallergens of mites, pollens and venom of white-winged insects. It has an effect not only on the alleviation or disappearance of rhinoconjunctivitis symptoms, but it pervasively reduces the risk of asthma development or alleviates its manifestations. In the case of allergy to the venom of white-winged animals (wasp and bee), it can very effectively prevent anaphylaxis, which is a life-threatening allergy. Awareness of internists about the current options of modern galenic forms of AIT is important and highly desirable for early indication and referral to specialists, as pharmacotherapy only addresses the effect not the cause. Conversely, AIT also has a disease-modifying effect but needs to be administered for at least three years. It is suitable in indicated cases for children over 5 years and for adults up to 65 years. Among other things, the new easily dissolvable tablets, which are directly resorbable from the oral cavity, help enormously with adherence to treatment. However, they require some personal discipline and responsibility for treatment management.

Key words: allergen immunotherapy, sublingual tablets, asthma.

Úvod

Alergenová imunoterapie (AIT) je způsob terapeutické intervence usilující o navození potřebné tolerance v organismu na imunoglobulinem E (IgE) zprostředkovanou přecitlivělost na běžné aeroalergeny (většinou pyly, roztoče domácího prachu a jedu blanokřídlého hmyzu). Důvodem tohoto postupu není jen minimalizovat či odstranit projevy alergické rinokonjunktivitidy, ale ovlivnit i riziko rozvoje případného alergického astmatu či již existující výrazně zmírnit. Klasický protokol,

známý z minulého století prakticky od roku 1911, zahrnuje opakovanou subkutánní injekční aplikaci zvyšujícího se množství alergenového extraktu následovanou udržovacími injekcemi po dobu tří let. Tím se dosáhne specifické tolerance, která poskytuje klinický přínos i řadu let po jeho vysazení. V poslední době se jako účinná a bezpečná alternativa k injekční aplikaci prosazuje podávání sublinguálních rychle dispergovatelných tablet. U pacientů s potravinovou alergií tzv. perorální imunoterapie alergie na arašidy sice vyvolává účinnou „desenzibilizaci“, ale zatím

doc. MUDr. Petr Čáp, Ph.D.

Centrum alergologie a klinické imunologie, Nemocnice Na Homolce, Praha
Petr.Cap@homolka.cz

Převzato z: Farmakoter Revue. 2023;8(2):161-165.

ne dlouhodobou toleranci. Výzkum posledních desetiletí objasnil mechanismy AIT, které jsou základem imunoterapií indukované tolerance. Zahrnují snížení alergen specifických pomocných T leukocytů (T helper cells, Th2), indukci regulačních T a B lymfocytů a produkci IgG a IgA blokujících protilátek. Tyto a další mechanismy jsou stále předmětem dalšího bádání ve snaze dosáhnout bezpečnějších, účinnějších a pohodlnějších režimů a také trvalejší dlouhodobé tolerance. Předmětem zkoumání jsou také nová adjuvantia, rekombinantní alergeny (včetně hypoalergenních variant) a kombinace alergenů s imunomodifikátory nebo monoklonálními protilátkami zaměřenými na Th2 buněčné dráhy. To je však samozřejmě vysoce experimentální oblast.

Alergenová imunoterapie

Alergenová imunoterapie je léčba, jejímž cílem je normalizovat patologicky zvýšenou odpověď organismu na neškodné látky (alergeny), kterým je vystaven, tedy navodit vůči nim toleranci. Imunoterapii alergenem v ČR indikují a provádějí výhradně alergologové. Je však důležité a v zájmu pacientů vysloveně žádoucí, aby se s jejími principy a možnostmi seznámili i lékaři jiných oborů, jako jsou praktici, pediatři, internisté, pneumologové a otorinolaryngologové. Jen tak je možno v dostatečné míře zabezpečit, aby byla tato specializovaná léčba zahájena včas. Bylo zjištěno, že průměrná prodleva od stanovení diagnózy alergie do zahájení imunoterapie je několik let, přičemž jen malý podíl nemocných potenciálně profitujících z této léčby ji skutečně dostává.

- Podstatou AIT je dlouhodobé podávání přesně stanovených dávek příčinného alergenů ve snaze indukovat specifickou toleranci na příslušný alergen.
- Na rozdíl od jakékoli farmakoterapie působí kauzálně. Alergenová imunoterapie odstraňuje příčinu (specifickou přecitlivělost), na jejímž podkladě se alergické onemocnění rozvíjí.
- AIT je zatím jedinou léčebnou metodou schopnou ovlivnit dlouhodobý vývoj a průběh alergického onemocnění.

Alergenová imunoterapie se v praxi provádí řadu desetiletí (poprvé byla popsána v roce 1911), nejprve jen empiricky, v posledních desetiletích jako metoda už zcela vyhovující požadavkům medicíny založené na důkazech (evidencebased medicine, EBM). V minulých letech byl často užíván výraz hyposenzibilizace, později specifická imunoterapie (alergenem). V současné době je doporučován název alergenová imunoterapie, který zdůrazňuje imunologickou intervenci léčebným alergenem.

Mechanismus účinku AIT zatím není zcela přesně objasněn. Cílem je potlačit převahu Th2 lymfocytů, která je podstatou alergické reaktivity ve prospěch Th1 odpovědi. Klíčová je zřejmě aktivace T a B regulačních lymfocytů (Treg, Breg), ale i regulačních buněk z oblasti přirozené imunity (regulační přirozené lymfoidní buňky [regulatory innate lymphoid cells, ILCreg] a regulační přirození zabíječi [regulatory natural killers, NKreg]) a tvorba blokujících protilátek izotypu IgG4. Byly prokázány změny v produkci atopických cytokinů, potlačení vlivu Th2 na produkci cytokinů IL4, IL5 a IL13, a naopak vzestup antialergicky tlumivě působících cytokinů IL10 a transformujícího růstového faktoru β (transforming growth factor β , TGF β). V důsledku těchto změn klesá produkce

specifických protilátek IgE a je snížena aktivace efektorových buněk účastnících se alergického zánětu (mastocyty, bazofily a eozinofily).

Indikace AIT

Alergenová imunoterapie je indikována u pacientů s alergickou rýmou a alergickým bronchiálním astmatem a u pacientů se závažnou celkovou reakcí na jed blanokřídlého hmyzu. Nezbytnou podmínkou správné indikace AIT je průkaz přecitlivělosti I. typu (protilátkami IgE zprostředkované přecitlivělosti) na určitý alergen a současně průkaz příčinné souvislosti mezi expozicí tomuto alergenů a vznikem obtíží. To znamená, že k indikaci AIT nestačí testační a/nebo laboratorní průkaz senzibilizace na konkrétní alergen, ale pacient musí mít současně i klinické symptomy alergie při kontaktu s tímto alergenem. To znamená, že má obtíže v době kvetení sezonních pylových alergenů či existuje jasná souvislost mezi kontaktem s celoročně se vyskytujícími alergeny (roztoči z prachu, zvířecí alergeny) a rozvojem alergických potíží. V současné době se doporučuje používat výhradně standardizované alergeny s účinností prokázanou v klinických studiích. Na českém trhu aktuálně splňují výše uvedené požadavky tyto terapeutické alergeny: extrakty pylů břízy (břízovitých), dále travin a plevelů a extrakty roztočů a jedů blanokřídlého hmyzu (včela a vosa). Terapeutické extrakty alergenů psa a kočky jsou zatím stále podávány, ale jejich distribuce i schémata podávání jsou poněkud problematická a diskutabilní. Podávání dalších léčebných alergenů (potravin, léků) a AIT u pacientů s jinými diagnózami (potravinová alergie, atopický ekzém...) se provádí ve specializovaných centrech a mají zatím spíše experimentální charakter.

Kontraindikace AIT

U každého pacienta je nutno individuálně zvážit přínos a rizika této léčby. Alergenová imunoterapie je kontraindikována u nemocných s maligními a závažnými interními chorobami a u pacientů s aktivním autoimunitním onemocněním. V případě akutního infekčního onemocnění se doporučuje při alteraci celkového stavu pacienta léčbu přechodně přerušit. Léčbu nezahajujeme u dětí mladších 5 let a u osob starších 65 let pro nedostatek dat z klinických studií. Rovněž tak nezahajujeme léčbu AIT v graviditě, přičemž pokračování dobře tolerované léčby v tomto období je přípustné. Vždy je nutná kontrola a případná úprava souběžně užívané léčby (betablokátory, inhibitory angiotenzinu konvertujícího enzymu, které představují jistý potenciál nežádoucích bronchokonstrikce či případné diatézy angioedému). U pacientů s astmatem není možné podat AIT, pokud by plicní funkce nebyly dostatečné (objem vzduchu vydechnutého během první sekundy usilovného výdechu musí být alespoň > 70 % náležitých hodnot). Kontraindikací je samozřejmě i nonadherence k léčbě ze strany pacienta.

Způsob podávání AIT

Aplikace subkutánní (SCIT): Depotní injekce jsou podávány do paže ve dvou fázích (vzestupné, trvající cca čtyři měsíce s aplikací 1x za jeden až za dva týdny, a udržovací s aplikací 1x za čtyři až osm týdnů). Účinná úhrnná doba léčby se doporučuje tři až pět let. U pacientů se sezónní pylovou alergií existují i zkrácené formy předsezónní terapie (nejčastěji

šest injekcí v průběhu tří měsíců před pylovou sezónou), avšak zde nelze počítat s potřebným dlouhodobým účinkem léčby.

Aplikace sublinguální (SLIT): Alergenový extrakt je podáván v roztoku či formou rychle dispergovatelných tablet (v ČR aktuálně dostupné jen pro alergeny pylů a roztočů), které se vstřebávají po rozpuštění přímo ze sliznice ústní dutiny. Aplikace alergenového extraktu je u tablet každodenní (1x denně). Celková délka léčby je stejná jako u formy subkutánní.

Nežádoucí účinky

Každá aplikace alergenu, subkutánní i sublinguální, může vyvolávat nežádoucí reakci. Buď lokální, která je poměrně častá a nebývá silná a naopak je dobře tolerována, nebo velmi ojediněle i systémovou, vzácně s vážným průběhem. Ohrožení systémovou reakcí (nastávající většinou při nedodržení správného postupu) je důvodem, proč smí být léčba injekční prováděna pouze na pracovišti technicky, a hlavně personálně vybaveném pro zvládnutí anafylaktické reakce. Pacient musí být po subkutánní aplikaci AIT vždy 30 minut sledován. Do této doby se podle literatury vyskytuje 90 % všech celkových anafylaktických reakcí. Aplikace SLIT byla vyvinuta jako bezpečnější a pacienty i personál méně časově zatěžující forma léčby. Podání alergenu je při jejím zahájení téměř pravidelně provázeno mírnou lokální reakcí sliznice ústní dutiny. Ta je však dobře tolerována a obvykle mizí do dvou týdnů od začátku kúry. První dávka alergenu by měla být vždy podána v ambulanci alergologa s následnou 30minutovou observací. Zde je nezbytné pacienta poučit o riziku závažnější reakce při nedodržení léčebného režimu (především o nutnosti přerušit léčbu v případě zvýšené teploty či při narušení celistvosti sliznice ústní dutiny po zubolékařských výkonech nebo příliš razantním čištění zubů).

Odpovědnost za nekomplikovaný průběh zde spočívá ve větší míře na pacientovi samotném.

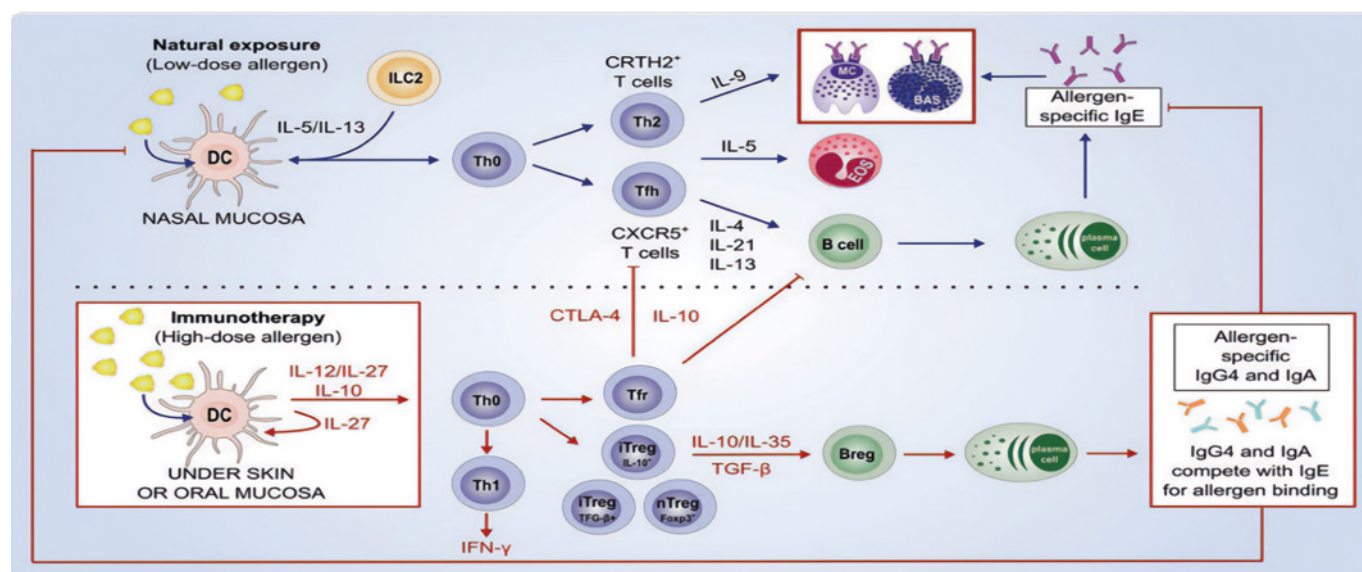
Účinek AIT

Alergenová imunoterapie tak nejenže zmírňuje příznaky alergie, ale vede až k vymizení příznaků příslušné alergie a redukcí užívané symptomatické léčby. Je též prevencí progresu alergického onemocnění jak ve smyslu snížení intenzity onemocnění a rozvoje komplikací (rozvoj astmatu u pacientů s alergickou rýmou), tak i ve smyslu snížení rizika rozšíření alergie z původně monovalentní či oligovalentní na polyvalentní rozsah alergií. Preventivní a dlouhodobé působení AIT je v poslední době zvláště zdůrazňováno jako významný přínos této léčby. Bylo prokázáno především u kontinuálního dlouhodobého podávání subkutánní formy alergenu po dobu tří až pěti let. Vyhodnocení účinků AIT je možné pouze sledováním výskytu a intenzity alergických symptomů. Doporučeno je užívat vizuální analogovou škálu a spotřebu úlevové léčby. Laboratorní změny po AIT nekorelují s klinickou účinností AIT a nelze je v praxi využívat k jejímu spolehlivému hodnocení. Uznávaným měřítkem účinku AIT není ani pokles kožní reaktivity v kožním vpichovém (prick) testu na daný alergen.

Vedení léčby

Léčba AIT se liší od běžné farmakoterapie i tím, že je naprosto individuální. Vhodnost indikace je nezbytné zvážit z mnoha pohledů. Kromě přesné diagnózy a celkového zdravotního stavu hraje roli i úroveň adherence k léčbě ze strany pacienta. Nejdůležitější je však typ alergenu, na který je pacient přecitlivělý, průkaz kauzality tohoto alergenu a u polyvalentních alergiků (jichž je většina) také vyhledání tzv. dominantního alergenu, jehož tolerance může zlepšit dlouhodobý

Obr. 1. Zjednodušené mechanismy AIT ilustrující schematicky význam inhibičního vlivu AIT na počátek i konec procesu alergie



BAS – bazofil, basophil; Breg – B regulační lymfocyt; regulatory B cell; CRTH2 – receptor prostaglandinu D2, chemoattractant receptor-homologous molecule expressed on Th2 lymphocytes; CTLA-4 – cytotoxický protein asociovaný s T lymfocyty 4 (CD152); cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4; CXCR5 – C-X-C chemokininový receptor 5, C-X-C chemokine receptor type 5; DC – dendritická buňka, dendritic cell; EOS – eozinofil, eosinophil; Foxp3 – transkripční faktor z rodiny FOX, forkhead box P3 (scurfin); IFN – interferon; Ig – imunoglobulin, immunoglobulin; IL – interleukin; ILC2 – přirozená lymfoidní buňka typu 2, type 2 innate lymphoid cell; iTreg – indukovaný T regulační lymfocyt, inducible regulatory T cell; MC – žírná buňka, mast cell; nTreg – přirozený T regulační lymfocyt, natural regulatory T; Tfh – folikulární pomocný T lymfocyt, follicular helper T; TGF – transformující růstový faktor, transforming growth factor; Th – pomocný T lymfocyt, T helper cell

Zdroj: převzato z Pfaar O, Agache I, de Blay F, et al. Perspectives in allergen immunotherapy. Allergy. 2019;74(Suppl):3-25.

stav a kvalitu života. Proto musí být pacient důkladně vyšetřen kompetentním specialistou a nelze se při indikaci léčby opírat pouze o výsledky hodnot specifických IgE protilátek. Mechanismy AIT nejsou dosud zcela objasněny a známé mechanismy ilustruje schéma 1.

Alergoidy

Alergoidy jsou chemicky modifikované alergeny, které jsou v důsledku modifikace méně alergenní (méně nežádoucích účinků), více imunogenní (snazší dosažení dostatečné dávky alergenu, možnost kratšího podávání) a jsou lépe odolné proti proteolýze (možnost kombinovat alergeny s proteolytickou aktivitou v jednom přípravku). Mechanismus účinku AIT není do detailů znám, do popředí výzkumu se stále více dostávají slizniční dendritické buňky a regulační subtypy T lymfocytů a B lymfocytů (Treg a Breg), pro jejichž indukci je nezbytná dostatečná doba podávání AIT. Tyto přístupy užívají kratší léčebné režimy, například se třemi až šesti předsezónními injekcemi pro pylovou alergii. Není proto divu, že v nejlepším případě prokázaly pouze skromnou účinnost a žádné výhody z hlediska bezpečnosti ve srovnání s delšími cykly v průběhu několika let s použitím konvenčních standardizovaných alergenových extraktů. Zatím nejsou žádná přímá srovnání s těmito přístupy a konvenčními alergenovými extrakty.

Chemická modifikace alergenů pomocí glutaraldehydu nebo formaldehydu za vzniku alergoidů, se změněnou terciární strukturou a sníženou alergenicitou prokázala mírnou účinnost, ale žádné zjevné výhody oproti standardním extraktům, pokud jde o snížení alergických nežádoucích účinků.

AIT u astmatu

V polovině 90. let minulého století byla publikována metaanalýza poukazující na skutečnost, že AIT je léčebnou možností u vysoce selektovaných pacientů s alergickým astmatem. V následujících letech řada dalších studií a metaanalýz opakovaně reportovala snížení symptomů, snížení bronchiální hyperreakivity a redukci užívání protiastmatické medikace u SCIT i SLIT oproti placebo. Sublinguální imunoterapie na roztoče domácího prachu (house dust mite sublingual immunotherapy, SLIT-HDM) prokázala signifikantní snížení symptomů a signifikantní redukci denní dávky inhalačních kortikosteroidů a během pětiletého sledování (tři roky léčby, dva roky poté sledování) snížení rizika rozvoje astmatu u dětí. Účinek léčby byl natolik významný, že byla SLIT-HDM implementována do guidelines Global Initiative for Asthma (GINA 2020) pro léčbu lehkého až středně těžkého asthma bronchiale dospělých a dětí starších 12 let.

Perorální AIT potravinových alergií

Perorální imunoterapie potravinových alergií je stále převážně intenzivně studovanou oblastí moderní alergologie. Už v roce 2017

obsahoval doporučený postup European Academy of Allergy & Clinical Immunology (EAACI) pro AIT, že perorální AIT může být zvážena u dětí od čtyř až pěti let s perzistující IgE zprostředkovanou alergií na kravské mléko, slepičí vejce a arašidy. Většina studií prokazovala účinek desenzibilizace u 60–80 % léčených dětí, čímž se zvýší práh pro reaktivitu při náhodném požití alergenu. Počátkem roku 2020 byl americkou Food and Drug Administration (FDA) schválen v USA první přípravek pro perorální AIT u alergie na arašidy u dětí Palforzia (peanut allergen powder dnf). Užívá se jako prášek zamíchaný do jídla, po titraci s dávkou v řádu týdnů je denně podávána udržovací dávka. Léčba zvyšuje tolerovanou dávku alergenního proteinu, současně je ale nadále nutné pokračovat v eliminační dietě.

Závěr

Internisté by dnes měli vědět, že alergolog disponuje uznávanou metodou AIT, jejíž účinnost a poměr riziko/přínos je nesrovnatelně vyšší než tzv. desenzibilizace v letech minulých. Došlo k vývoji nových galenických forem, zejména rychle rozpustných sublinguálních tablet, snáze použitelných u dětí a výrazně zvyšujících adherenci pacientů k této léčbě. Dříve byly pro tento účel používány jen injekční formy alergenů, a pokud byly na trhu perorální kapky (na cukr pro děti), nebyly vstřebatelné z dutiny ústní a jejich skutečná biologická dostupnost byla problematická. Výsledky byly také tím pádem nestandardní. U některých alergenových vakcín byl doložen v poslední době i chorobu modifikující účinek, což žádná farmaka v alergologii neumějí. Přitom cena AIT není tak astronomická jako u biologické léčby a nemá její úskalí ani nebyl doložen rozvoj následné autoimunity po jejím užití. Podání AIT má své vymezené indikace a kontraindikace. Je známo, že AIT má mnohostranně příznivý vliv. Terapie AIT zmírňuje klinickou symptomatologii alergické rinokonjunktivitidy, zabraňuje rozšíření i na jiné pylové alergeny a snižuje riziko rozvoje astmatu. Její mechanismus účinku není zatím zcela objasněn. Důležitá je aktivace především tzv. regulačních buněk, zejména T a B lymfocytů navozujících postupně určitou toleranci k příslušnému alergenu, s produkcí protizánětlivých cytokinů, zejména IL10, a tvorbou blokujících protilátek izotypu IgG4. Vše ve výsledku vede k určité zpětnovazební blokaci specifických IgE protilátek (cestou blokujících IgG4) a inhibici Th2 odpovědi jako takové. Zkušenosti s AIT jsou v ČR velmi bohaté u dětí i dospělých, s pyly i roztoči. V poslední době jsou k dispozici i studie s robustními daty nejen o rinokonjunktivitidě, ale i o vlivu AIT na asthma bronchiale. Téměř skokově se změnila situace v oblasti galenických forem AIT. Velmi se v praxi posledních let i u nás osvědčily sublinguální rychle dispergovatelné tablety nerozlišující dávku pro děti či dospělé vyžadující každodenní aplikaci jednotné dávky, což nesmírně usnadňuje adherenci k léčbě a velmi výrazně zlepšuje i léčebné výsledky, kterými se samozřejmě účinnost měří. Zájemce o hlubší ponor do velmi zajímavé oblasti nezbývá než odkázat na oborovou literaturu.

LITERATURA

1. Čáp P. Role alergologie ve vnitřním lékařství dnes a naopak. *Vnitr Lek.* 2019;65:143-147.
2. Čáp P. Sublinguální imunoterapie roztočovými tabletami u alergické rýmy a astmatu. *Remedia.* 2017;27:78-84.
3. Des Roches A, Paradis L, Menardo JL, et al. Immunotherapy with a standardized Dermatophagoides pteronyssinus extract. VI. Specific immunotherapy prevents the onset of new sensitizations in children. *J Allergy Clin Immunol.* 1997;99:450-453.
4. Global initiative for asthma (GINA). 2022 GINA report; Global strategy for asthma management and prevention, 2022 [Internet]. GINA, 2022. Available from: <https://ginasthma.org/wpcontent/uploads/2022/07/GINAMainReport2022FINAL220701WMS.pdf>.
5. Hamilton R. Diagnostika a léčba alergie na jedy blanokřídlého hmyzu. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2010;10:323-329.

Inzerce

6. Jacobsen L, Niggemann B, Dreborg S, et al. Specific immunotherapy has longterm preventive effect of seasonal and perennial asthma: 10year followup on the PAT study. *Allergy*. 2007;62:943-948.
7. Kučera P. Alergie na jed blanokřídlého hmyzu. *Alergie* 2017;3:186-190.
8. 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, doubleblind, placebocontrolled trial. *J Allergy Clin Immunol*. 2014;134:568-575.
9. Möller C, Dreborg S, Ferdousi HA, et al. Pollen immunotherapy reduces the development of asthma in children with seasonal allergic rhinoconjunctivitis (the PATstudy). *J Allergy Clin Immunol*. 2002;109:251-256.
10. Petrů V. Specifická alergenová imunoterapie. *Med Praxi*. 2011;8:4077-4079.
11. PurelloD'Ambrosio F, Gangemi S, Merendino RA, et al. Prevention of new sensitizations in monosensitized subjects submitted to specific immunotherapy or not. A retrospective study. *Clin Exp Allergy*. 2001;31:1295-1302.
12. Rybníček O, Seberová E. Průvodce specifickou alergenovou imunoterapií, Doporučení České společnosti alergologie a klinické imunologie ČSL JEP. 3. přepracované vydání [Internet]. ČSA-KI, 2021. Available from: https://www.csaki.cz/dokumenty/Pruvodce_IT.pdf.
13. Seberová E. Specifická alergenová imunoterapie dnes. *Med po prom*. 2018;1:11-22.
14. Sturm GJ, Varga EM, Roberts G, et al. EAACI guidelines on allergen immunotherapy: hymenoptera venom allergy. *Allergy*. 2018;4:744-816.
15. Vachová M. Alergie na blanokřídlý hmyz. *Postgraduální medicína*. 2019;4:291-296.
16. Vachová M, Panzner P. Diagnostika alergie na jed hymenopter. *Alergie*. 2017;3:165-171.
17. 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.