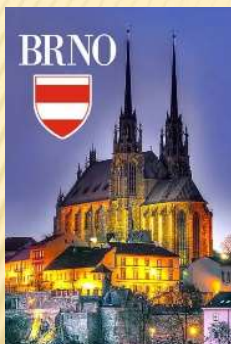


ACTAIR – ve výzkumu i v praxi

data o bezpečnosti a účinnosti (a „návod na jejich hodnocení“)



MUDr. Mgr. Jiří NEVRLKA

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

Prezentace Štířín 11.11.2022
Datum expirace: 11/2022

www.upira.cz

„KONFLIKT ZÁJMŮ“

MUDr. Mgr. Jiří Nevrlka

- není zaměstnancem, ani podílníkem zdravotnického dodavatele.
- historicky dostal finanční odměnu za přednášky a/nebo konzultace od zdravotnických dodavatelů: **ALK-Abelló**, Astra Zeneca, Berlin-Chemie Menarini Group, Chiesi, GSK, MSD, Orion Pharma, Sandoz, **Stallergenes Greer**, TEVA, Zentiva.
- je členem poradního sboru (Advisory board) **Stallergenes Greer**.
- byl hlavním investigátorem jednoho z center studie **SL75.14 („Actair“)**.

Prezentace byla podpořena společností Stallergenes Greer.

Roztoči – stále s námi



Ester Seberová
RESPIRAL s.r.o.

Alergie na roztoče (HDM) - význam

Senzibilizace alergenů roztočů je představuje riziko pro alergie na celém světě s rozdíly danými klimatickými poměry

Alergie na roztoče je častou (někdy skrytou) příčinou chronických alergických projevů na DC

Alergická onemocnění vyvolaná roztoči jsou zátěží pro pacienta i společnost (ekonomické ztráty)

Včasná diagnostika a komplexní léčba jsou základem péče o pacienta



GLOBAL STRATEGY FOR
ASTHMA MANAGEMENT AND PREVENTION
Updated 2021



Zapálený do plicního?

Alergie na roztoče (HDM) - význam

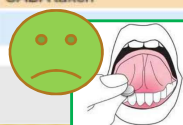


SAIT: „čím dříve, tím lépe“

CONTROLLER and **ALTERNATIVE RELIEVER** (Track 2). Before considering a regimen with SABA reliever, check if the patient is likely to be adherent with daily controller

Other controller options for either track

STEP 1
Take ICS whenever SABA taken



STEP 2
Low dose maintenance ICS

Low dose ICS whenever SABA taken, or daily LTRA, or add HDM SLIT

STEP 3
Low dose maintenance ICS-LABA

Medium dose ICS, or add LTRA, or add HDM SLIT

STEP 4
Medium/high dose maintenance ICS-LABA

Add LAMA or LTRA or HDM SLIT, or switch to high dose ICS

STEP 5
Add-on LAMA. Refer for phenotypic assessment ± anti-IgE, anti-IL5/5R, anti-IL4R. Consider high dose ICS-LABA

Add a LAMA, or LTRA, or HDM SLIT, or switch to high dose ICS but consider side effects

RELIEVER: As-needed short-acting β_2 -agonist



ACTAIR – ve výzkumu i v praxi (data o bezpečnosti a účinnosti)



RWE (v praxi)



Klinické studie
(ve výzkumu)

100 IR → 300 IR



ACTAIR – ve výzkumu (klinické studie)

**Stallergenes Greer– Europe, USA,
Canada, Israel, Russia**
6 studies

- 2 phase I studies (one in adults and one in adolescents)
- 1 dose-ranging phase II study in adults¹
- 1 phase II/III study in adults²
- 2 phase III studies (one in adults and adolescents and one in adolescents and children)³

Shionogi & Co., Ltd – Japan
3 studies

- 1 phase I study in adults
- 1 phase II/III study in adults and adolescents⁴
- 1 phase III study in adolescents and children⁵

AR STG320
klinický výzkum:
4452 pacientů

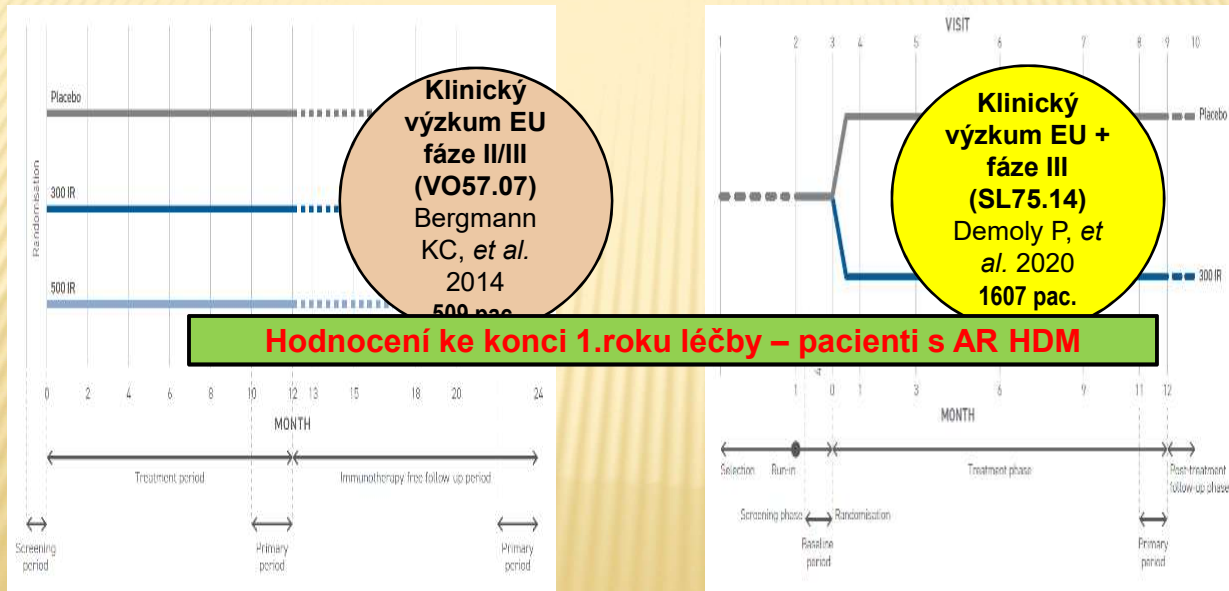
- ✓ 1804 dospělých
- ✓ 516 adolescentů
- ✓ 270 dětí

1. Roux M, *et al. J ACI* 2016; 138(2):451–458, 2. Bergmann KC, *et al. J ACI*, 2014; 133(6): 1608–1614. 3. Demoly P, *et al. [TBC – manus. in review]* 2020. 4. Okamoto Y, *et al. Allergy*. 2017; 72(3):435–443. 5. Okamoto Y, *et al. PAI* 2019;30(1):66–73.

Klinický
výzkum **EU**
fáze II/III
(VO57.7)
Bergmann
KC, *et al.*
2014
509 pac.

Klinický
výzkum **EU +**
fáze III
(SL75.14)
Demoly P, *et al.* 2020
1607 pac.

ACTAIR – ve výzkumu (klinické studie)



ACTAIR – ve výzkumu (klinické studie)



Hodnocení ke konci 1. roku léčby (AR HDM)

- ✓ Placebo vs. STG 320 (DBPC)
- ✓ Hodnocení tolerance – NÚ
- ✓ Hodnocení spotřeby léčby (ARMS 0-3)
- ✓ Hodnocení symptomů (nos, oči _ totálně: AAdSS 0-12 vs. ARTSS 0-12 / ARSS 0-3)
- ✓ Hodnocení kombinované (ACSMS 0-6 / aTCS 0-15)
- ✓ Hodnocení kvality života (VAS 0-10, RQLQ 0-168, resp. 0-6)
- ✓ Hodnocení spokojenosti s léčbou (Linkert -2_+2 vs. GRCS -7_+7)

Příznakové skóre (Symptom score, SS)

Nosní příznaky (SAR/ PAR)	Svědění nosu (itchy nose)	0-3
	Kýchání (sneezing)	0-3
	Sekrece z nosu (runny nose)	0-3
	Obturbace nosu (blocked nose)	0-3
Oční příznaky (SAR)	Svědění / zarudnutí (itchy / red eyes)	0-3
	Slzení (watery eyes)	0-3
dSS – Daily Symptom score		
Lékové skóre (Medication score, MS)		
Úlevový lék	H1A (H1 antihistaminikum tbl. / topické)	1
	IKS (intranasální kortikoid), event. + H1A	2
	SKS (kortikoid tbl.), event. + H1A, + IKS	3
dMS – Daily Medication score		0-3
Kombinované skóre (Combined Symptom and Medication score, CSMS)		
CSMS	dSS(0-3) + dMS (0-3)	0-6

ACTAIR – v praxi (RWE)

Praxe 2015-19
(JAP,KOR,AUS,NZE):
farmakovigilance
Předpokládaný
počet pac.: 89 057

Abstract EAAAI 2020. Worm et al. Stallergenes Greer Data on File. July. 2020

2023: CZ/SK (Actair)

2019: Německo, Belgie, Lucembursko (Orylmyte)

2017: Nový Zéland (Actair)

2016: Austrálie, Jižní Korea (Actair)

2015: Japonsko (Actair)

Studie SL75.14 (centrum 203010)

Malá čísla !!

13 pac. bez závad

6 (300IR)

7 (placebo)

2 vyřazení NÚ

4 dokončili

Klinický výzkum EU + fáze III (SL75.14)
Demoly P. et al. 2020
1607 pac.

ACTAIR® 300 IR Long-term post-marketing study

.. INTERIM ANALÝZA po 2 letech léčby (OKAMOTO et al. 2021)

Safety and effectiveness of the 300 IR sublingual house dust mite allergen immunotherapy tablet: 2-year interim analysis of a specified drug-use survey

Yoshitaka Okamoto¹, Kiyonori Ishii², Moe Kato², Haruna Hayashi^{3,4} & Tomohisa Hata⁴

Immunotherapy

ACTAIR® 300 IR Long-term post-marketing study

.. INTERIM ANALÝZA po 2 letech léčby (OKAMOTO et al. 2021)

- ✗ Prospektivní, neintervenční, observační, postmarketingová studie na ACTAIR 300IR aplikovaný lékaři se zkušenostmi s **léčbou alergické rýmy vyvolané HDM v klinické praxi v Japonsku**. Průzkum byl navržen tak, aby zahrnoval pacienty léčené v každodenní praxi (se zahájením od prosince 2015 do listopadu 2017).
- ✗ **Kontroly s hodnocením léčby po 6 měsících a po 1, 2, 3 a 4 letech léčby.**
 - **Hodnocení bezpečnosti léčby (NÚ)**
 - **Hodnocení lékařem: závažnost alergické rýmy na 5bodové škále** (0 = bez příznaků; 1 = mírná; 2 = středně závažná; 3 = závažná; 4 = velmi závažná) pomocí **the Practical Guideline for the Management of Allergic Rhinitis in Japan**.

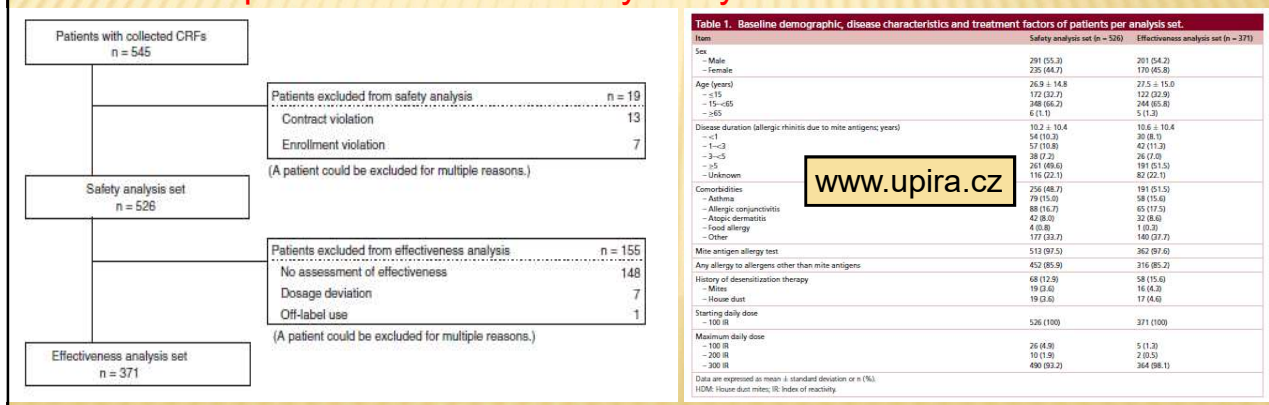
VAS: JAP 0-4 vs. EU/CZ 0-10 vs. SL75.14 0-100
 - **Hodnocení pacientem: globální hodnocení účinnosti vůči výchozímu stavu** pomocí **stupnice Patient Global Impression of Improvement (PGI-I)**: velmi výrazně lepší > mnohem lepší > trochu lepší > žádné zlepšení > horší.

JAP -1_+3 vs. SL75.14 -7_+7

ACTAIR® 300 IR Long-term post-marketing study .. INTERIM ANALÝZA po 2 letech léčby (OKAMOTO et al. 2021)

Výsledky – INTERIM ANALÝZA 2 LET léčby (k 25.3.2020)

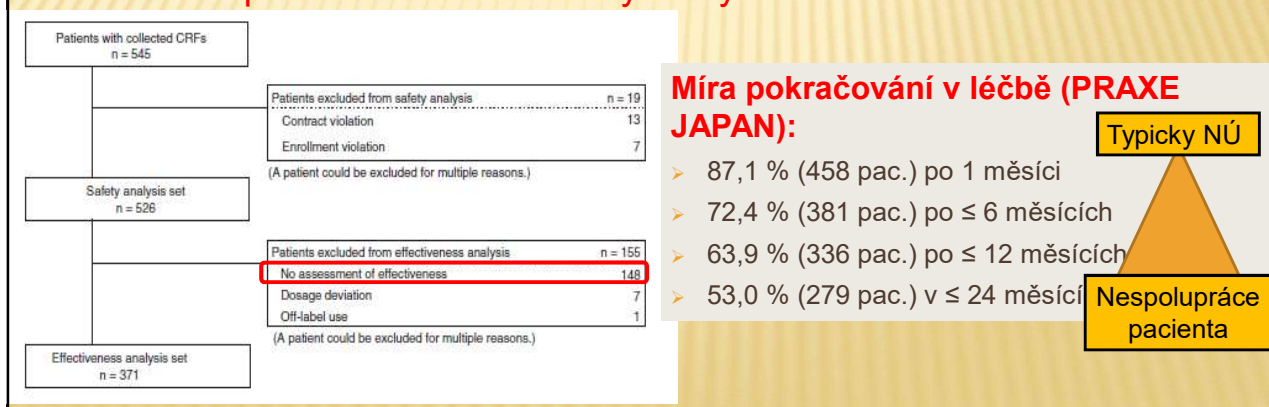
- Pacienti pro hodnocení bezpečnosti: 526
- **Pacienti pro hodnocení efektivity léčby: 371**



ACTAIR® 300 IR Long-term post-marketing study .. INTERIM ANALÝZA po 2 letech léčby (OKAMOTO et al. 2021)

Výsledky – INTERIM ANALÝZA 2 LET léčby (k 25.3.2020)

- Pacienti pro hodnocení bezpečnosti: 526
- **Pacienti pro hodnocení efektivity léčby: 371**

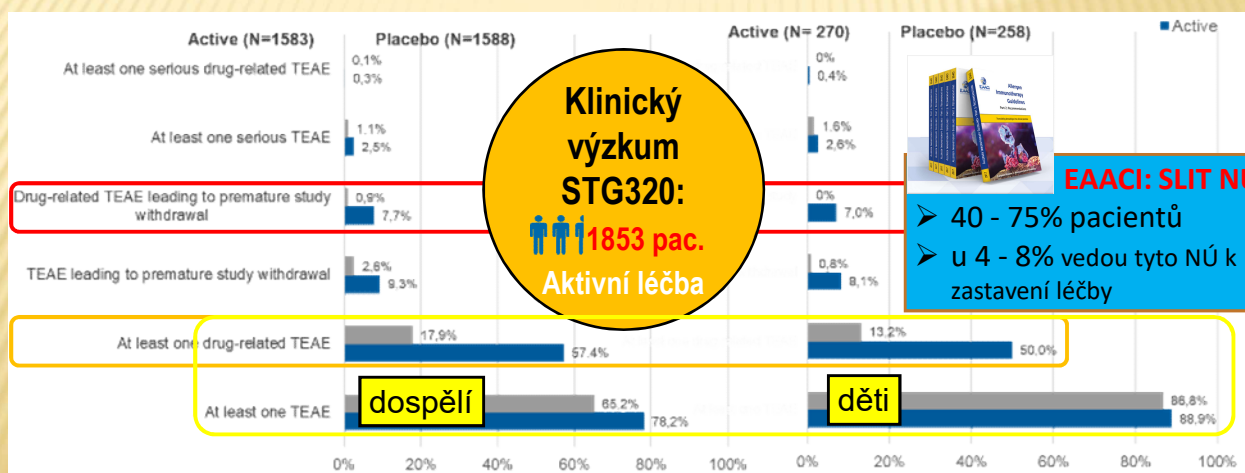




ACTAIR - Tolerance (bezpečnost)

ACTAIR - Tolerance (bezpečnost)

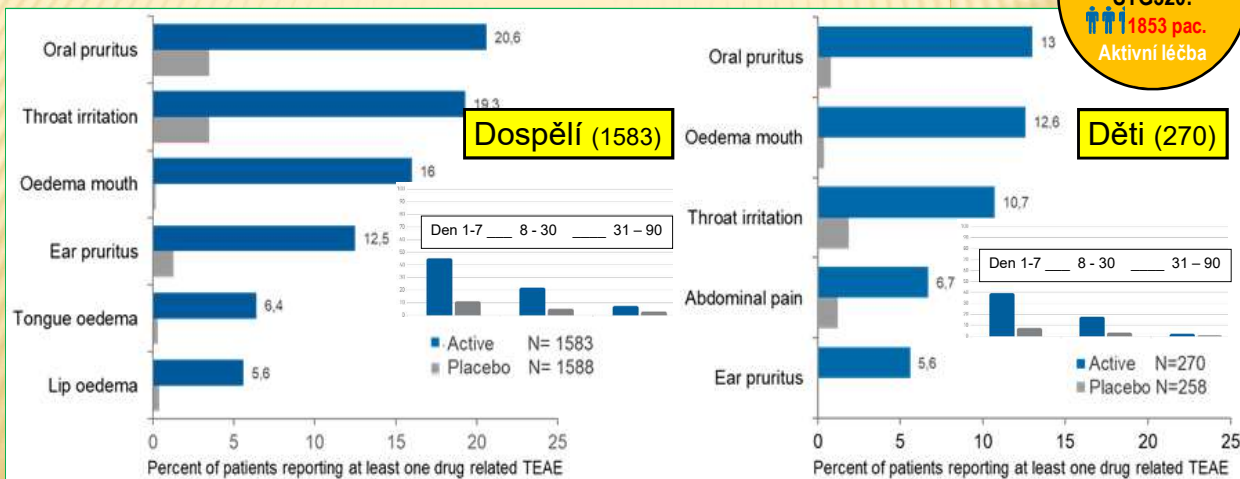
Abstract EAAAI 2020. Worm et al. Stallergenes Greer Data on File. July. 2020.



ACTAIR - Tolerance (bezpečnost)

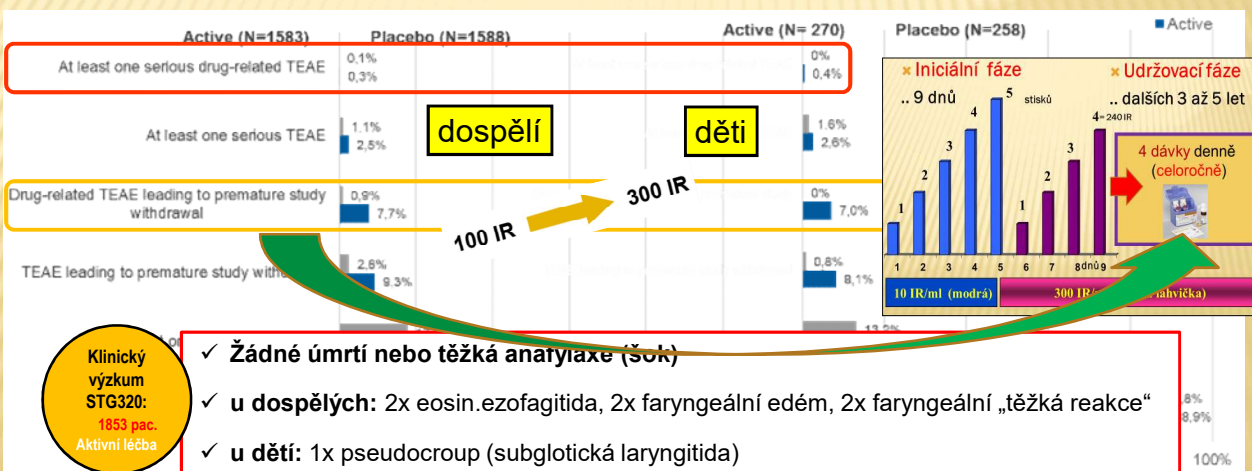
Abstract EAAAI 2020. Worm et al. Stallergenes Greer Data on File. July. 2020.

Klinický
výzkum
STG320:
1853 pac.
Aktivní léčba



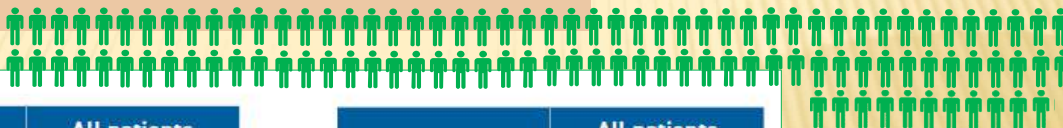
ACTAIR - Tolerance (bezpečnost)

Abstract EAAAI 2020. Worm et al. Stallergenes Greer Data on File. July. 2020.



ACTAIR (RWE) - Tolerance (bezpečnost)

Abstract EAAAI 2020. Worm et al. Stallergenes Greer Data on File. July. 2020



	All patients
Cumulative patient exposure	89 057

Total cases	
Number of cases	1131
Reporting Rate	12.7 / 1000

Total serious cases	
Number of cases	42* (43% adults 38% adolescents 12% children)
Reporting Rate	0.5 / 1000

	All patients
--	--------------

IMPORTANT IDENTIFIED RISKS

Severe laryngopharyngeal reactions

Reporting Rate 0.4 / 10 000

Anaphylactic reactions

Reporting Rate 0.1 / 1000

Eosinophilic oesophagitis

Reporting Rate 0.1 / 10 000

IMPORTANT POTENTIAL RISKS

Anaphylactic shock

Reporting Rate No report

Autoimmune disorders

Reporting Rate 0.2 / 10 000

Praxe 2015-19
(JAP,KOR,AUS,NZE):
farmakovigilance

Předpokládaný
počet pacientů:
89 057

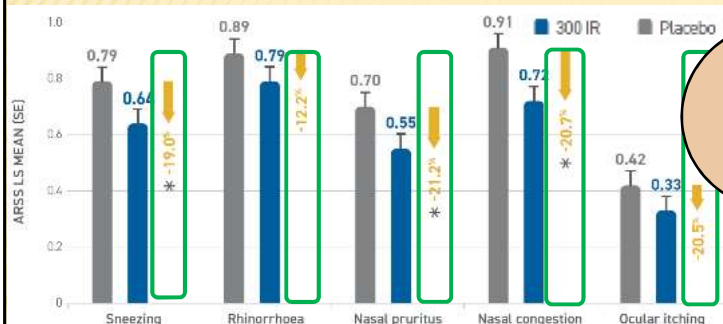
PAST NA KOMÁRY



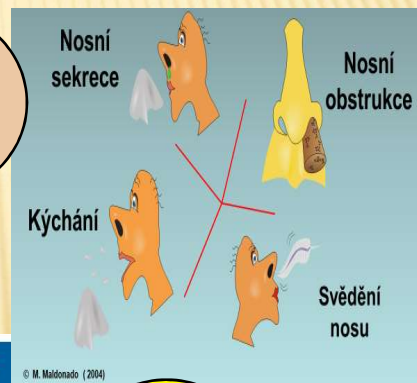
KOMÁR SNÍ SŮL, PROTOŽE SI BUDE MYSLET, ŽE JE TO CUKR.
OD TĚ SOLI SE MU BUDE CHTÍT PÍT, TAK VLEZE DO VODKY,
PROTOŽE VYPADÁ JAKO VODA.
OŽRALÝ KLOPÝTÁ AŽ ZAKOPNE O PÁRÁTKO,
ROZBIJE SI DRŽKU O KÁMEN A UMÍRÁ...

ACTAIR
- účinnost

ACTAIR - účinnost (symptomy HDM AR)



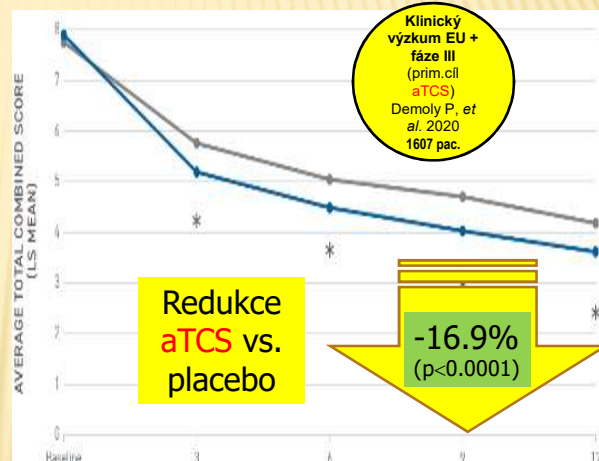
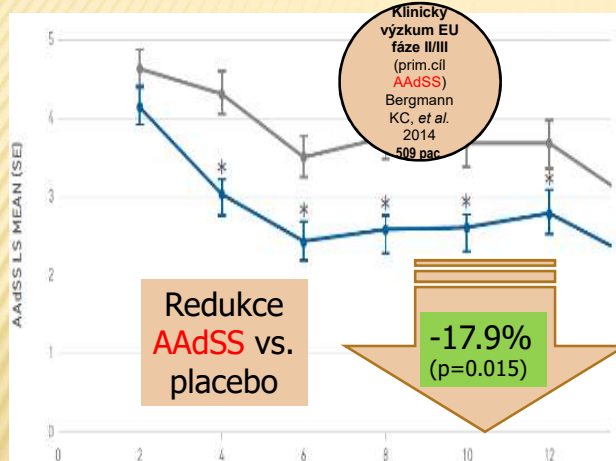
Klinický výzkum EU fáze II/III (VO57.07) Bergmann KC, et al. 2014 509 pac.



SYMPTOM	RELATIVE REDUCTION VS PLACEBO	PVALUE
Nasal pruritus	19.7%	0.0004
Sneezing	19.5%	0.0002
Rhinorrhoea	16.5%	0.0004
Nasal congestion	18.3%	<0.0001
Ocular pruritus	15.4%	0.0161
Tearing	18.2%	0.0138

Klinický výzkum EU + fáze III (SL75.14) Demoly P, et al. 2020 1607 pac.

ACTAIR - účinnost (totální skóre HDM AR)



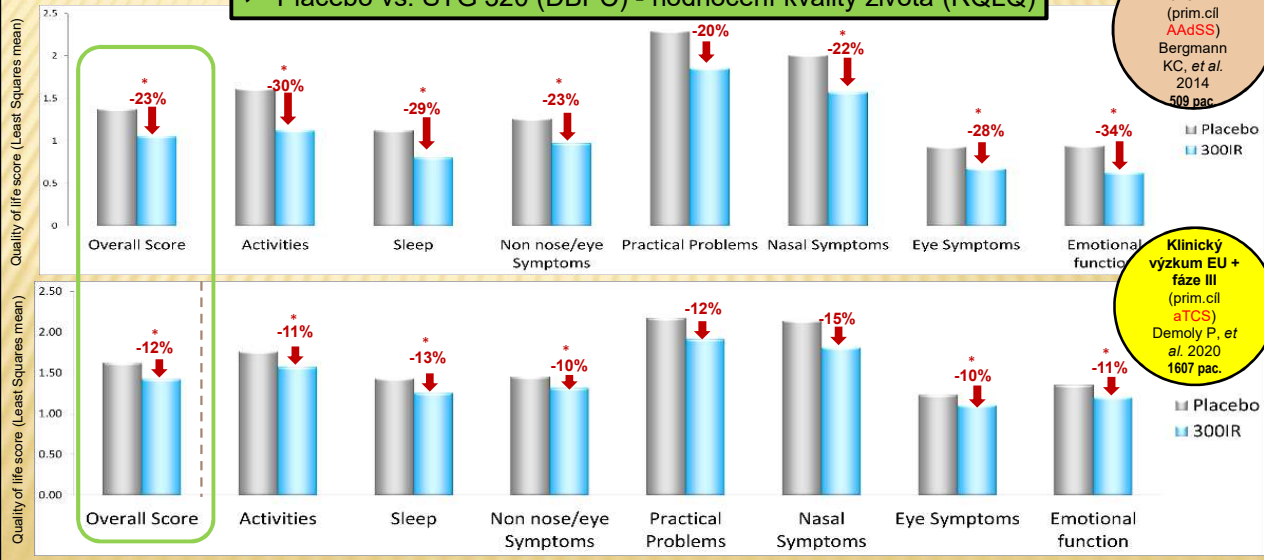
Hodnocení ke konci 1. roku léčby – pacienti AR HDM

- ✓ Placebo vs. STG 320 (DBPC)
- ✓ Hodnocení symptomů (nos, oči _ totálně: AAdSS 0-12)
- ✓ Hodnocení kombinované tj. vč. úlevové farmakoterapie (aTCS 0-15)

ACTAIR - účinnost (kvalita života při HDM AR)

Hodnocení ke konci 1. roku léčby – pacienti s AR HDM

✓ Placebo vs. STG 320 (DBPC) - hodnocení kvality života (RQLQ)



ACTAIR – hodnocení efektu

Vstupní data (klinické studie)

Placebo efekt AIT
- klinická studie vs. reálná praxe
- léčba na míru

Konkomit. terapie
- „placebo“
- redukce úlevové léčby

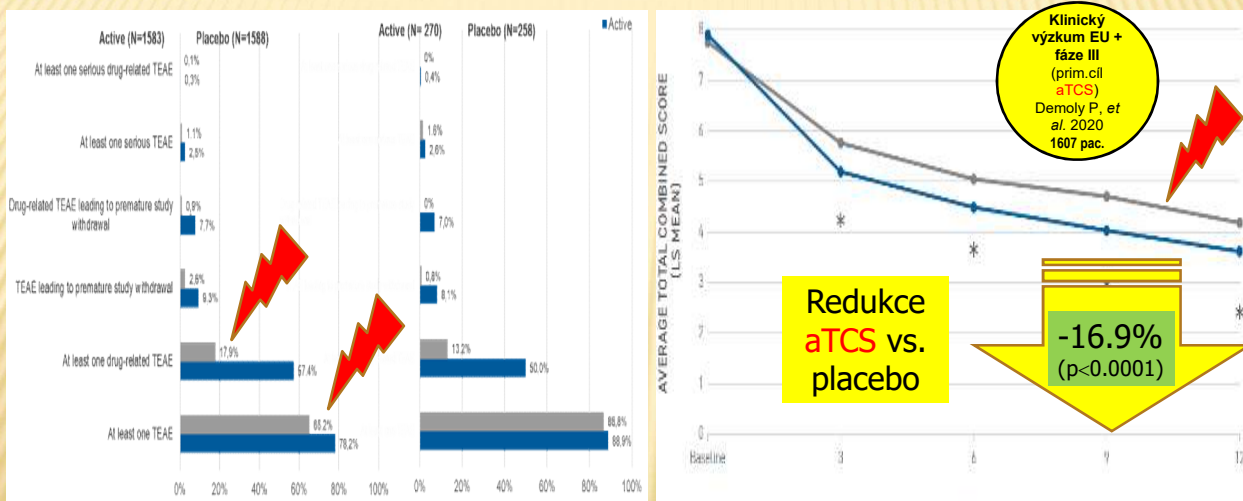
Prezent. výsledky vs. reálné benefity

Výsledky dlouhodobé (trvání léčby nad 1 rok)

Kauzální efekty ?

Konečné posouzení

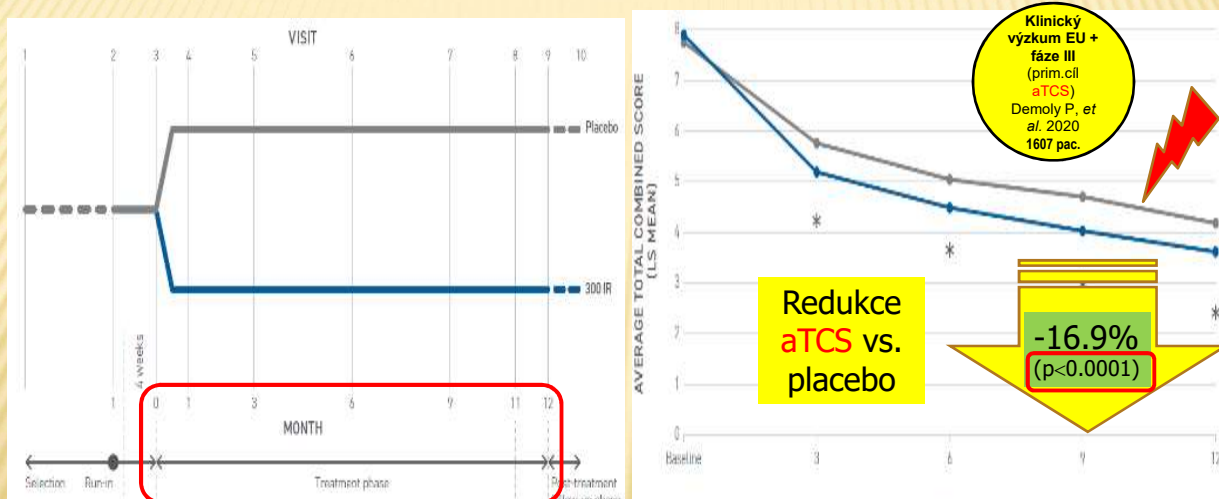
Hodnocení ACTAIR vs.placebo efekt: studie vs.RWE



Hodnocení ke konci 1. roku léčby – pacienti s AR HDM

- ✓ Hodnocení NÚ (tolerance)
- ✓ Hodnocení kombinované tj. vč. úlevové farmakoterapie (aTCS 0-15)

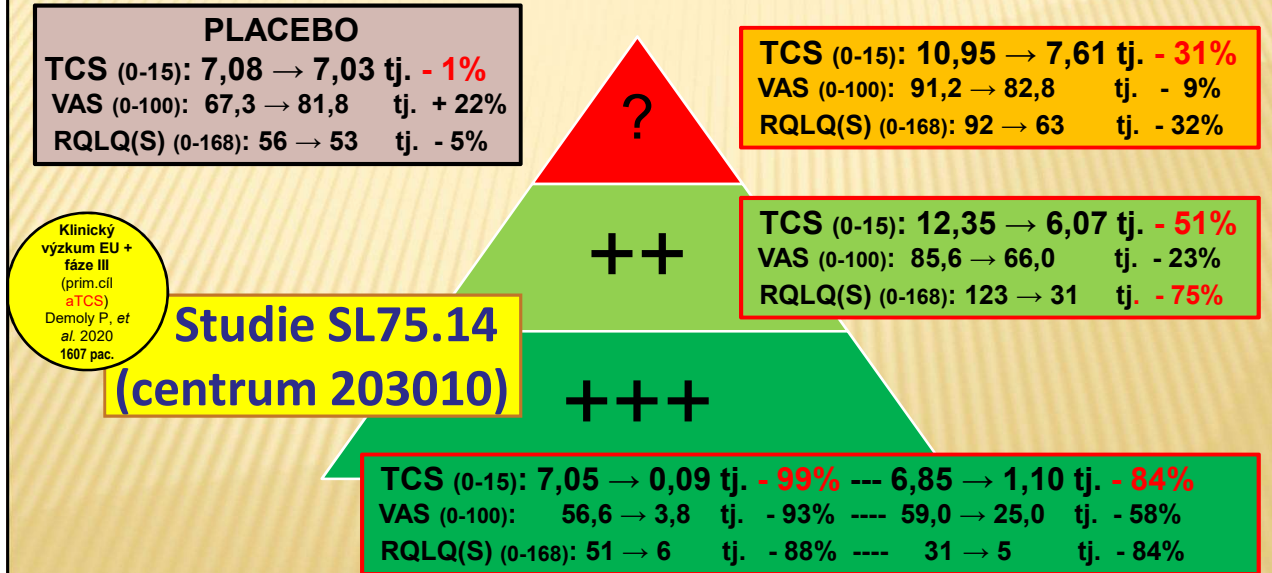
Hodnocení ACTAIR vs.placebo efekt: studie vs.RWE



Hodnocení ke konci 1. roku léčby – pacienti s AR HDM

- ✓ Placebo vs. STG 320 (DBPC)
- ✓ Hodnocení kombinované tj. vč. úlevové farmakoterapie (aTCS 0-15)

Hodnocení ACTAIR vs. placebo efekt: léčba na míru



ACTAIR – hodnocení efektu

Vstupní data (klinické studie)

Placebo efekt AIT
 - klinická studie vs. reálná praxe
 - léčba na míru

Konkomit. terapie
 - „placebo“
 - redukce úlevové léčby

Prezent. výsledky vs. reálné benefity

Výsledky dlouhodobé (trvání léčby nad 1 rok)

Kauzální efekty ?

Konečné posouzení

Hodnocení ACTAIR vs. konkomitantní terapie: „placebo“ + redukce úlevové terapie

Příznakové skóre (Symptom score, SS)

Nosní příznaky	Svědění nosu
(SAR/ PAR)	Kýchání (sn)
	Sekrece z
	Obturace
Oční příznaky	Svědění / z
(SAR)	Sízení (watery)

dSS – Daily Symptom score

Lékové skóre (Medication score, MS)

Úlevový lék	H1A (H1 antihistaminikum tbl. / topické)	1
	IKS (intranasální kortikoid), event. + H1A	2
	SKS (kortikoid tbl.), event. + H1A, + IKS	3

dMS – Daily Medication score

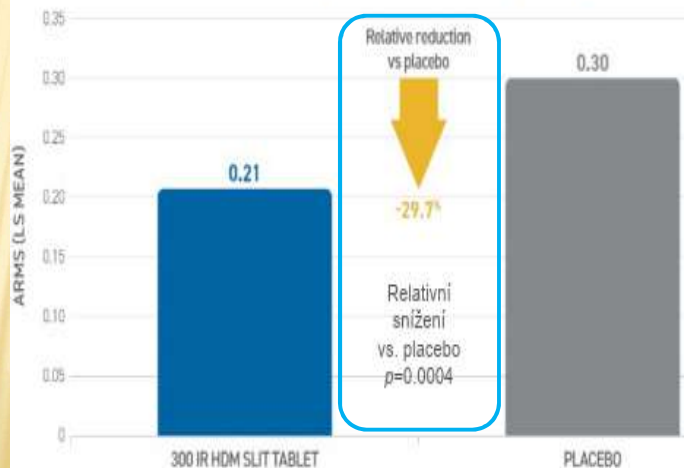
0-3

Kombinované skóre (Combined Symptom and Medication score, CSMS)

CSMS	dSS(0-3) + dMS (0-3)	0-6
------	----------------------	-----

**Klinický
výzkum EU +
fáze III
(prim.cíl
aTCS)
Demoly P, et al. 2020
1607 pac.**

ARMS během primární hodnotící periody



ACTAIR – hodnocení efektu

Vstupní data (klinické studie)

Placebo
efekt AIT
- klinická
studie vs.
reálná
praxe
- léčba na
míru

Konkomit.
terapie
- „placebo“
- redukce
úlevové
léčby

Prezent.
výsledky
vs.
reálné
benefity

Výsledky
dlouhodobé
(trvání léčby
nad 1 rok)

Kauzální
efekty ?

Konečné posouzení

Hodnocení ACTAIR vs.prezentované výsledky: EU

Clinical relevance of the treatment effect in the European population

SL75.14 - Primary results over the primary period - Subgroup of European patients

Endpoint	Treatment	n	LS Mean	LS Mean difference vs. placebo			Relative LS Mean difference vs placebo
				Point estimate	[95% CI]	p-value	
Primary endpoint – ANCOVA – mFAS							
ATCS (0-15)	300 IR	384	3.48	-0.92	[-1.32; -0.50]	<0.0001	-20.9%
	Placebo	434	4.39				
Primary endpoint – ANCOVA – Randomised Set*							
ATCS (0-15)	300 IR	498	3.5448	-0.86	[-1.26; -0.45]	<0.0001	-19.6%
	Placebo	495	4.40				

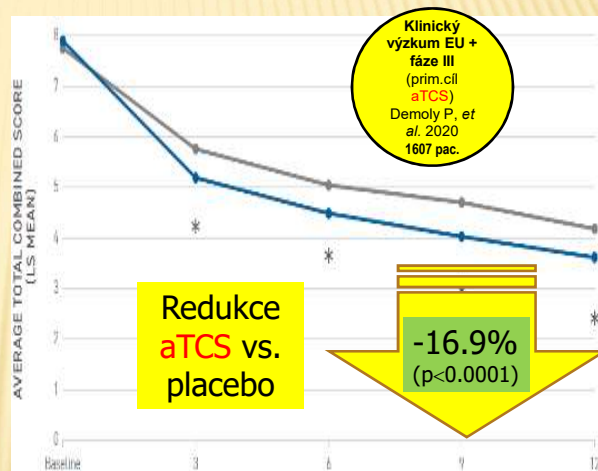
ANCOVA = Analysis of Covariance; ATCS = Average Total Combined Score; CI = Confidence Interval; IR = Index of Reactivity; LS = Least Squares; mFAS = Modified Full Analysis Set; n = Number of patients with data available for the analysis

* Missing At Random

ANCOVA = Analysis of Covariance; ATCS = Average Total Combined Score; CI = Confidence Interval; IR = Index of Reactivity; LS = Least Squares; mFAS = Modified Full Analysis Set; n = number of patients with data available for the analysis
* Missing At Random



- Greater treatment effect observed in European participants vs. overall population (-0.92 vs. -0.74 in the modified FAS, -0.86 vs. -0.69 in the Randomised Set)
- Clinical benefit shown in European Phase III study and European sub-population of Global Phase III study



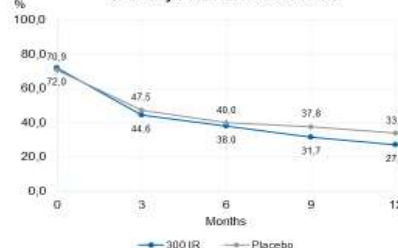
Hodnocení ke konci 1. roku léčby

- ✓ Placebo vs. STG 320 (DBPC), pacienti AR HDM
- ✓ Hodnocení kombinované (aTCS 0-15)

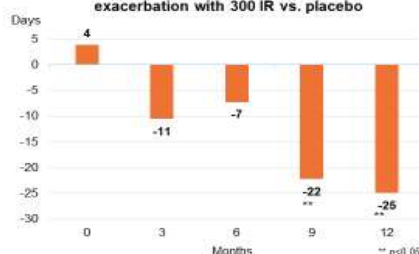
Hodnocení ACTAIR vs.prezentované výsledky: reálné benefity pro pacienty

Redukce počtu dnů s významnou rýmou (exacerbací) vs. placebo .. 25 dnů v rámci 1.roku léčby

% of days with AR exacerbation



Mean differences in number of days with AR exacerbation with 300 IR vs. placebo



- Over the primary period, the proportion of days with rhinitis exacerbations was significantly (p=0.0003) lower in the 300 IR group (27.0%) than in the placebo group (33.8%).
- This means a patient treated with STG320 300 IR would benefit from a **reduction of 25 days of exacerbation per year** in average compared to a patient treated with placebo.

Klinický výzkum EU + fáze III (prim.cil aTCS) Demoly P, et al. 2020 1607 pac.

Hodnocení ACTAIR vs. prezentované výsledky: reálné benefity pro pacienty

Globální hodnocení léčby pacienty – spokojenost s léčbou

Hodnocení ke konci 1. roku léčby (AR HDM)

✓ Placebo vs. STG 320 (DBPC), Hodnocení spokojenosti s léčbou (Linkert -2_+2)

	PLACEBO	300 IR
	n=161* no. (%)	n=149* no. (%)
Marked worsening	4 (2.5)	1 (0.7)
Slight-to-moderate worsening	7 (4.3)	1 (0.7)
No change	54 (33.5)	27 (18.1)
Slight-to-moderate improvement	67 (41.6)	65 (43.6)
Marked improvement	29 (18.0)	55 (36.9)

In a global evaluation, patients rated the efficacy of 300 IR HDM SLIT TABLET significantly higher than placebo (80.5% vs 59.6%, $p=0.0001$)

Klinický
výzkum EU
fáze II/III
(prim.cíl
AAdSS)
Bergmann
KC, et al.
2014
509 pae.

ACTAIR – hodnocení efektu

Vstupní data (klinické studie)

Placebo
efekt AIT
- klinická
studie vs.
reálná
praxe
- léčba na
míru

Konkomit.
terapie
- „placebo“
- redukce
úlevové
léčby

Prezent.
výsledky
vs.
reálné
benefity

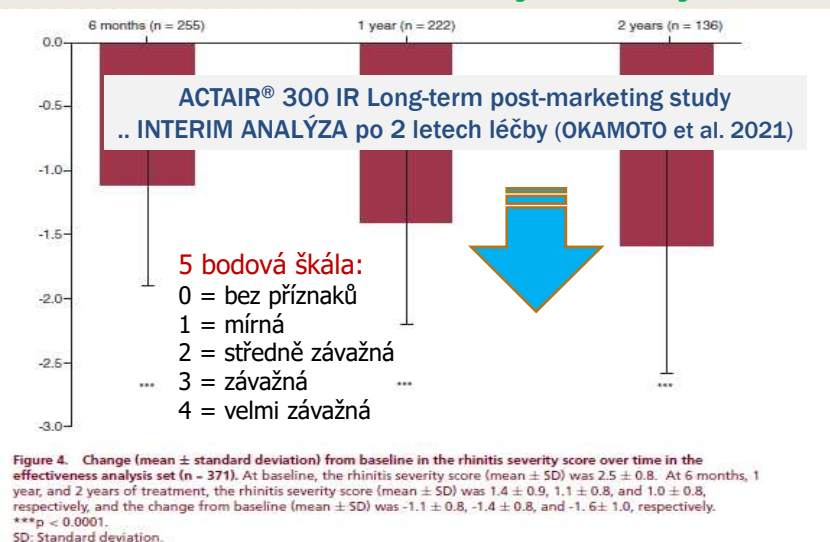
Výsledky
dlouhodobé
(trvání léčby
nad 1 rok)

Kauzální
efekty ?

Konečné posouzení

Hodnocení ACTAIR vs.dlouhodobé výsledky: 2.rok

Hodnocení: the Practical Guideline for the Management of Allergic Rhinitis in Japan



Účinnost

Léčba STG320 vede k snížení tíže AR v průměru o stupeň již po prvním 1/2 roce (1/2 rok: minus 1.1 ± 0.8)

a

další léčba vede k dalšímu pokroku. (1.rok: minus 1.4 ± 0.8) (2.rok: minus 1.6 ± 1.0)

Hodnocení ACTAIR vs.reálné benefity: 2.rok

Hodnocení: the Practical Guideline for the Management of Allergic Rhinitis in Japan

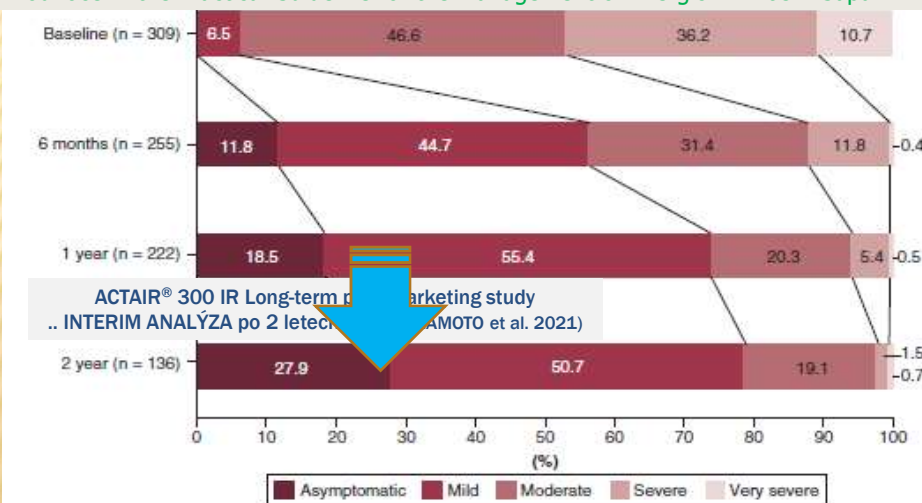


Figure 3. Rhinitis severity over time in the effectiveness analysis set (n = 371).

Účinnost - lékař

V ordinaci lékaře v čase (1/2 rok .. 1 rok .. 2 roky léčby STG320) se snižuje podíl pacientů s těžšími stupni AR a vytváří se velký pool pacientů bez příznaků (0% → 27.9%) nebo nejvýše s mírnou AR (6.5% → 78.6%)

Hodnocení ACTAIR vs.reálné benefity: 2.rok

Hodnocení: stupnice Patient Global Impression of Improvement (PGI-I)

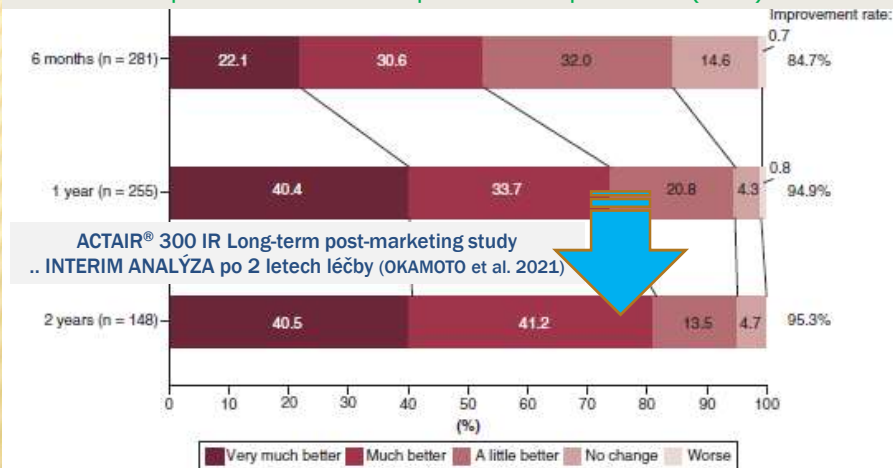


Figure 5. Patient global impression of improvement over time in the effectiveness analysis set (n = 371). Improvement is defined as 'a little better', 'much better' or 'very much better'.

Účinnost - pacient

Zlepšení valná většina pacientů pozorovala již v prvním ½ roce léčby (84.7% zlepšených).

S pokračující léčbou se prospěch pocíťovaný pacientem obvykle prohlubuje (po 1 roce léčby 94.9% zlepšených,

ACTAIR – hodnocení efektu

Vstupní data (klinické studie)

Placebo efekt AIT
- klinická studie vs. reálná praxe
- léčba na míru

Konkomit. terapie
- „placebo“
- redukce úlevové léčby

Prezent. výsledky vs. reálné benefity

Výsledky dlouhodobé (trvání léčby nad 1 rok)

Kauzální efekty ?

Konečné posouzení

Hodnocení ACTAIR vs. kauzální efekty

SAIT kauzální – tradiční pohled

- **SAIT má dlouhotrvající účinnost, efekty SAIT přetrvávají i po jejím ukončení.**

*Durham SR. et al. N Engl J Med 1999; 341: 468-75.
Cools M. et al. Allergy 2000; 55:69-73.*

- **SAIT chrání před progresí patofyziologického pochodu z alergické rýmy do astmatu.**

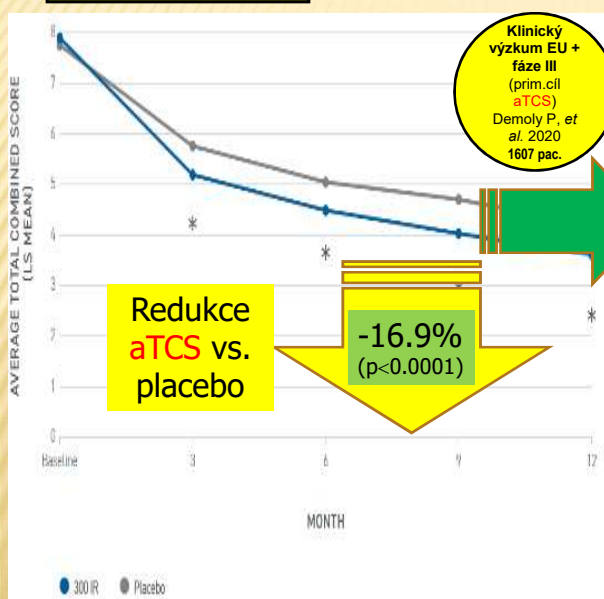
*Jacobsen L. Allergy 1997;52: 914-20.
Moller C. et al. JACI 2002; 109:251-256.*

- **SAIT je prevencí vývoje od monosenzibilizace k alergické polyvalentní senzibilizaci.**

*Des Roches A. et al. JACI 1997; 99:450-53.
Pajno GB. et al. Clin Exp Allergy 2001;31:1392-97.*



ZÁVĚR: Komunikace ACTAIR klientovi



Tato léčba Vám může přinést další výraznou redukci Vašich potíží oproti maximální standardní farmakoterapii.

V praxi to například znamená, že léčení pacienti ve výzkumu trpěli projevy závažné obtěžující rýmy o celých 25 dnů v roce méně než bez této léčby.

Navíc se efekt této léčby do dalších let prohlubuje a je pravděpodobné, že její efekt přetrvá i dlouho (roky) po jejím ukončení.

ZÁVĚR:

ACTAIR – ve výzkumu i v praxi (data o bezpečnosti a účinnosti)

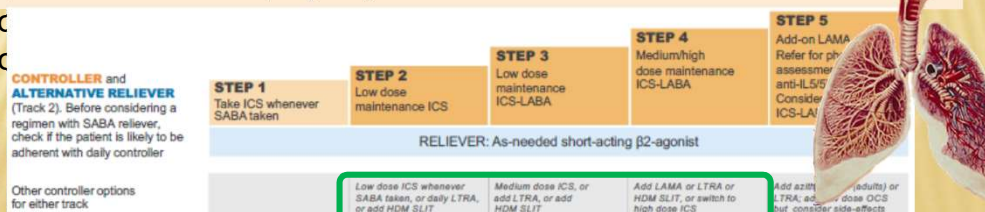
- ACTAIR prokázal dobrou snášenlivost a efektivitu v léčbě HDM AR v klinických studiích i v praxi (RWE)
- Limitující NÚ jsou možné
→ jako řešení se nabízí SLIT gtt. s postupnou titrací dávky).
- Je třeba odlišit placebo efekt a špatné respondéry
→ vhodné posílit evaluace léčby (RQLQ, VAS, TCS, ..)
- U dobrých respondérů může být efekt už do roka „až 100%“



ACTAIR – v indikaci AB

2.1.2.2 PREVENTIVNÍ A REŽIMOVÁ OPATŘENÍ A LÉČBA KOMORBIDIT

- ✓ zvážit zavedení **alergenové imunoterapie (AIT)**.
- Většinou je AIT podávána pacientům s projevy **alergické rýmy komplikované lehčími formami astmatu**. Podmínkou je, že je k dispozici standardizovaný terapeutický alergen s ověřenou účinností a astma je pod dobrou kontrolou.
- Výjimkou je léčba **sublinguální roztočovou tabletou (HDM-SLIT)**, jejíž podávání je včleněno do doporučení **stupňovité léčby astmatu** a lze ji zvážit také u dospělých pacientů s astmatem nedostatečně kontrolovaným.



[illegible][illegible]

Stressmanagement ist eine der wichtigsten Kompetenzen für den beruflichen Erfolg. In der Stressmanagement-Praxis werden verschiedene Methoden und Techniken eingesetzt, um den Stress zu bewältigen und die Leistungsfähigkeit zu steigern. Ein zentraler Bestandteil ist die Identifizierung der Stressoren und die Entwicklung von Bewältigungsstrategien. Ein weiterer wichtiger Aspekt ist die Förderung der Resilienz, um mit Stressoren umgehen zu können. Ein weiterer wichtiger Aspekt ist die Förderung der Resilienz, um mit Stressoren umgehen zu können. Ein weiterer wichtiger Aspekt ist die Förderung der Resilienz, um mit Stressoren umgehen zu können.