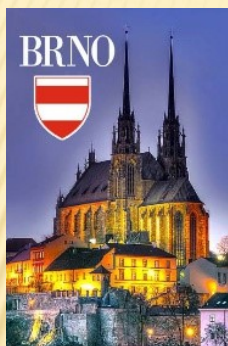


Aktuální možnosti SAIT v léčbě bronchiálního astmatu v ČR



www.upira.cz

MUDr. Mgr. Jiří NEVRLKA

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

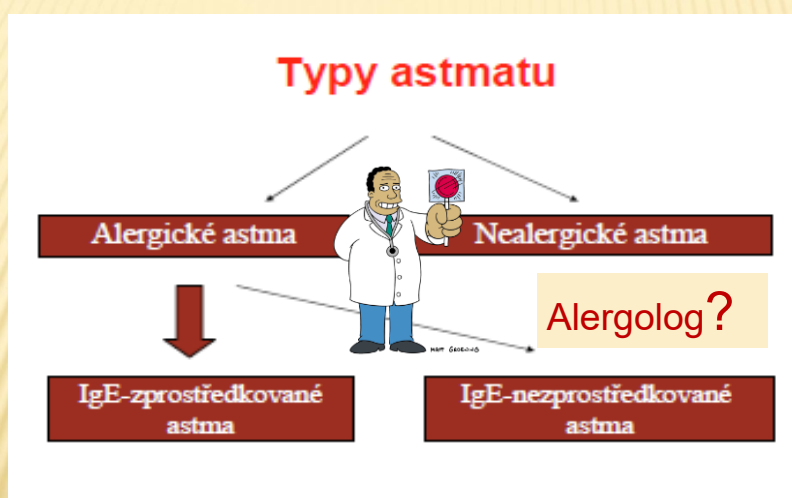
„KONFLIKT ZÁJMŮ“

MUDr. Mgr. Jiří Nevrlka

- není zaměstnancem, ani podílníkem farmaceutické společnosti.
- historicky dostal finanční odměnu za přednášky a/nebo konzultace od farmaceutických společností: **ALK-Abelló**, Astra Zeneca, Berlin-Chemie Menarini Group, Chiesi, GSK, MSD, Orion Pharma, Sandoz, **Stallergenes Greer**, TEVA.
- v prezentaci nejsou uvedeny komerční produkty

alergolog vs. pneumolog

ALERGOLOG vs. PNEUMOLOG = ASTHMA bronchiale



ALERGOLOG vs. PNEUMOLOG = ASTHMA bronchiale

➤ Společné doporučení ČSAKI + ČPFS

Teřl M, Čáp P, Dvořáková R, et al. **Doporučený postup diagnostiky a léčby bronchiálního astmatu**. Semily: GEUM, 2015. Revize: 2019 .. 2021: www.pneumologie.cz/guidelines (sekce bronchiální obstrukce)

2.1.1.3 CÍLENÁ VYŠETŘENÍ (C. PRŮKAZ ALERGIE)

Alergoimunologické vyšetření doporučujeme provést u každého nemocného astmatem, a to ve dvou základních situacích:

- 1) vždy při prvním stanovení diagnózy (včetně osob ve vysokém věku)
- 2) pokud nad astmatem z nejasných příčin ztrácíme kontrolu.

2.1.2.2 PREVENTIVNÍ A REŽIMOVÁ OPATŘENÍ A LÉČBA KOMORBIDIT

U již diagnostikovaného astmatu mají prakticky význam především preventivní opatření sekundární (t.j. zabraňující progresi), resp. terciární (t.j. zabraňující vzniku komplikací), včetně léčby komorbidit a komplikujících stavů. Konkrétně:

- v případě zjištění **klinicky významné alergie**:
- ✓ **snaha o redukci expozice příčinným alergenům.**
- ✓ **zvážit zavedení alergenové imunoterapie (AIT).**



ALERGOLOG vs. PNEUMOLOG = ASTHMA bronchiale

➤ Společné doporučení ČSAKI + ČPFS

2.1.2.2 PREVENTIVNÍ A REŽIMOVÁ OPATŘENÍ A LÉČBA KOMORBIDIT

- ✓ **zvážit zavedení alergenové imunoterapie (AIT).**

kteřá **není alternativou ani konkurencí protiastmatické farmakoterapie**, ale kauzální léčbou alergické přecitlivělosti. **Tuto léčbu doporučujeme zvážit u každého nemocného, kde je prokázaná klinicky významná alergie** (je ověřena souvislost mezi expozicí danému alergenů a potížemi pacienta).

..

Léčba AIT má svá rizika a vyžaduje zkušenost. **Konečnou indikaci a dohled nad AIT provádí specialista alergolog/imunolog.**



ALERGOLOG vs. PNEUMOLOG = ASTHMA bronchiale

„Konečnou indikaci a dohled nad AIT provadi specialista alergolog/imunolog.“

AIT AS PERSONALIZED TREATMENT

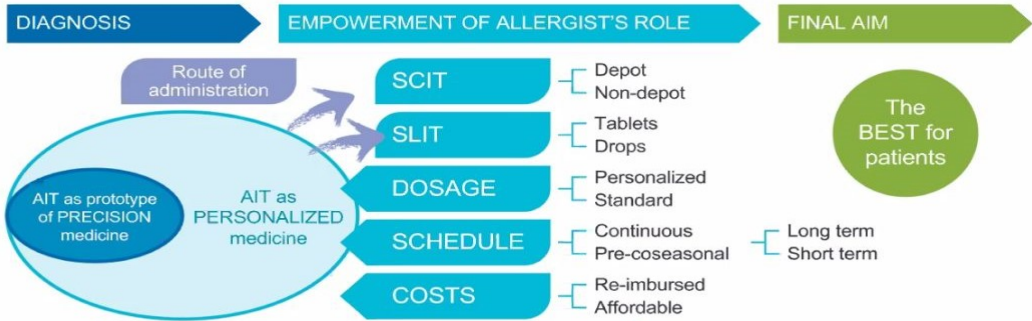
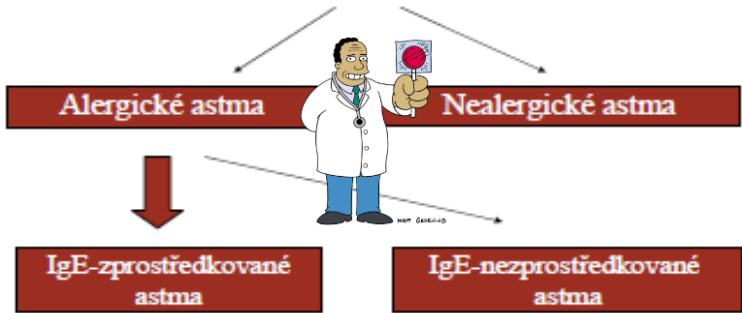


Figure reproduced from Incorvaia 2020

Incovaia C, et al. *Allergy*. 2020. doi: 10.1111/all.14575. Online ahead of print.

ALERGOLOG vs. PNEUMOLOG = ASTHMA bronchiale

Typy astmatu



Přínos alergologa:

- Prevence (kontakt s alergenem)
- Alergenová imunoterapie jako kauzální léčba
- Farmakoterapie: (H1A), omalizumab

SAIT charakteristika

SAIT: CHARAKTERISTIKA

SAIT (specifická alergenová imunoterapie) je

léčebný postup, při kterém se do organismu alergika v pravidelných časových intervalech vpravují přesně definované dávky terapeutických alergenů, na které je přecitlivělý.

✗ Subkutánní injekční (SCIT)

.. od roku 1911

✗ Sublingualní (SLIT)

- kapková
- tabletová



SAIT: CHARAKTERISTIKA (MECHANISMUS ÚČINKU)

SAIT (specifická alergenová imunoterapie)

cílem je

snížit atopickou reaktivitu organismu na alergen(y)
zásahem především do regulačních funkcí T lymfocytů
 („přeladění“ imunitní odpovědi z typu TH2 /atopický/ na TH1 /normální/)



SAIT je kauzální léčbou

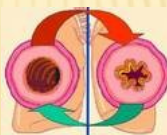
(je léčbou samé podstaty alergie I. typu jako imunopatologického procesu).

SAIT: CHARAKTERISTIKA (MOŽNOSTI POUŽITÍ)

- ✓ **Alergická rýma**



- ✓ **Astma bronchiální alergické**

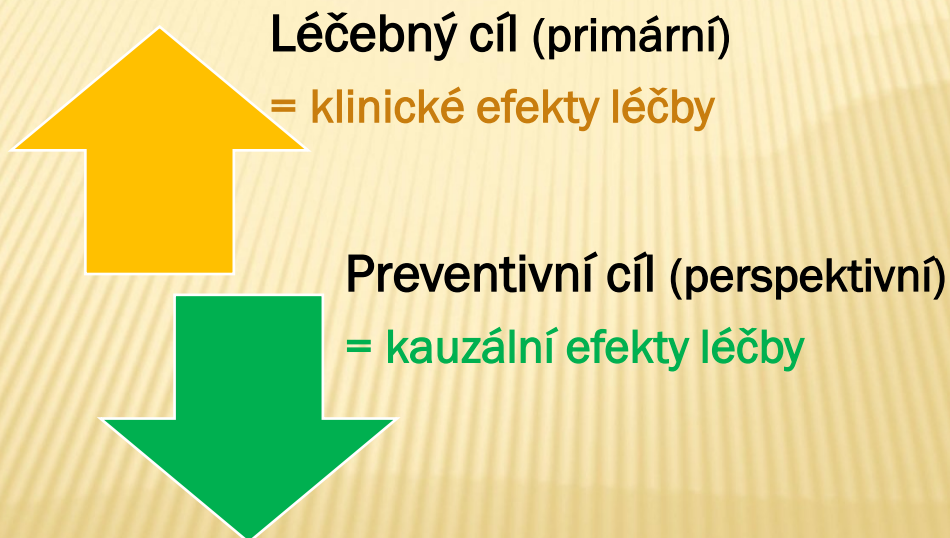


- ✓ **Alergie na jed blanokřídlého hmyzu se závažnými celkovými projevy**

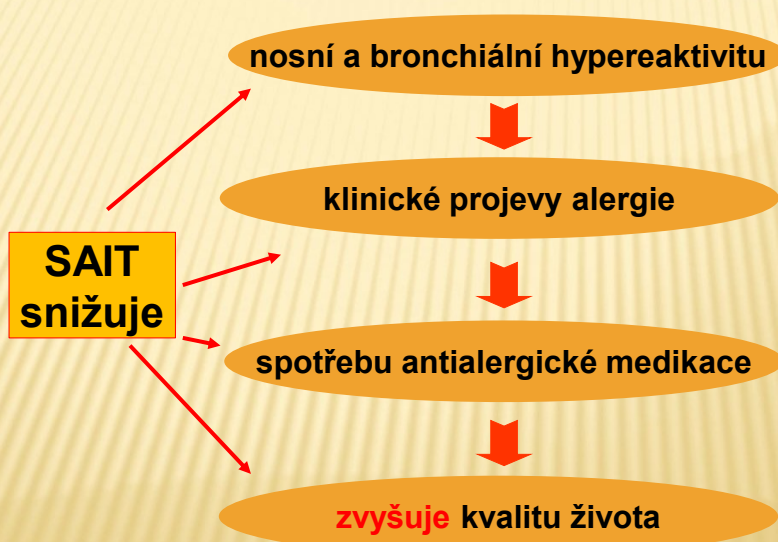


- ✓ **Trendy: potravinové alergie, atopická dermatitida, ..**

SAIT: CHARAKTERISTIKA (EFEKTY)



SAIT: CHARAKTERISTIKA (EFEKTY KLINICKÉ)



SAIT: CHARAKTERISTIKA (EFEKTY KLINICKÉ)

Symptomatická léčba: 29 publikací
AIT - SLIT : 10 publikací } **21.223 pacientů**

Efektivita léčby:	5 trav SLIT tablety	29,6%
	nazální steroidy	23,5%
	bojínek SLIT tablety	19,2%
	nazální azelastin/flutikazon	17,1%
	antihistaminika p.os.	15,0 %
	montelukast	6,5%

**Alergická
sezonní pylová
rhinokonjunktivita**



P.Devillier, JF Dreyfus, P.Demoly, MA Calderón: A meta-analysis of sublingual allergen immunotherapy and pharmacoth. in pollen-induced seasonal allergic rhinoconjunctivitis. BMC Medicine 2014, 12:71

SAIT: CHARAKTERISTIKA (EFEKTY KAUSÁLNÍ)

- **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.**

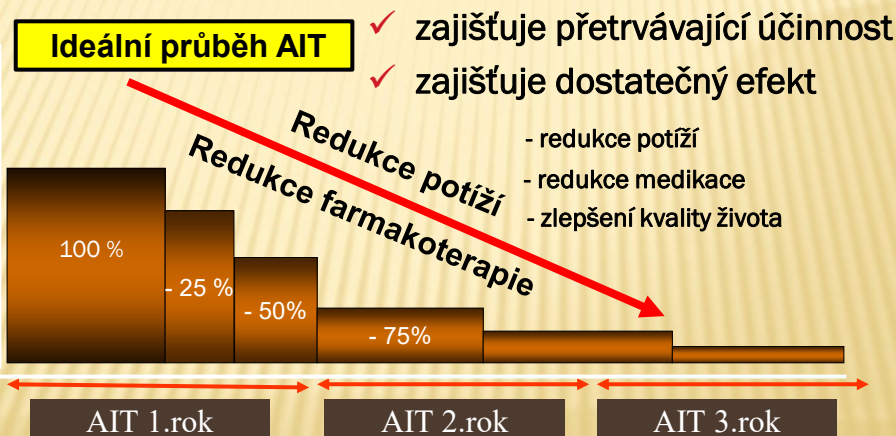
*Jacobsen L. Allergy 1997;52: 914-20.
Moller C. et al. JACI 2002; 109:251-256.*

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

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

SAIT: CHARAKTERISTIKA (EFEKTY KAUSÁLNÍ)

Typická délka aplikace je po dobu 3 - 5 let.



Cílové alergen

- charakteristika
- prevence
- SAIT

www.upira.cz

SAIT: CÍLOVÉ ALERGENY (TEORIE)

1) Vzdušné alergený (aeroalergený)

➤ „sezonní“:

- pyly
- venkovní plísň

➤ „nonsezonní“

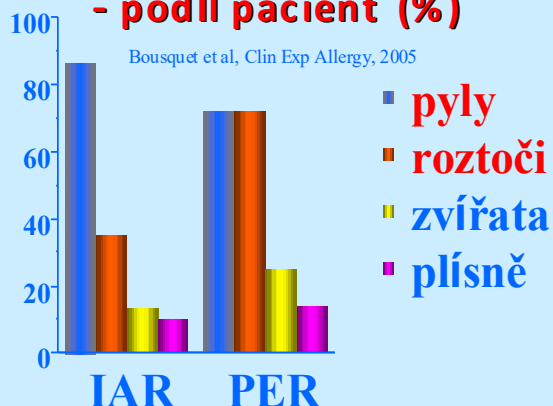
(interiérové, „domácí prach“)

- roztoči
- plísň
- zvířata
- další – šváb, latex, tabák,..

2) Hmyzí jed 3) Potraviny 4) Léky

5) Kontaktní alergený (kosmetika, chemie, kovy, ..)

Alergenní senzibilizace - podíl pacient (%)



Příčinné alergený - pyly



- obsah ve vzduchu kolísá podle vegetačního období a vegetačních podmínek (teplo, vlhko) příslušných druhů rostlin

- po dešti a za ochlazení obvykle nižší zátěž

- pylová zrna některých druhů dosahují desítky km

- dominantní pylové alergený – „trojí sezona“ :

✓ jarní (II - V, max. IV) – jívovité stromy (bříza, líska, ..)

✓ letní (IV – IX, max. VI) – trávy a obiloviny

✓ pozdně letní (VII – X, max. VIII) – byliny (pelyněk, ambrosie, ..)



Alergeny – pyly - prevence

- Omezte pobyt venku (v přírodě) v době maxima alergizujících pylů v ovzduší (sezona, suché větrné dny, odpolední hodiny).
→ pylová informační služba: <http://www.pylovasluzba.cz>



- Noste sluneční brýle.
- Při jízdě autem zavírejte okénka.
- Sekání trávníku a luk přenechejte někomu jinému.
- Po návratu se osprchujte, umyjte si vlasy a převlečte se.
- Větrejte mimo pylová maxima (v noci, po dešti, brzo ráno).
- Pravidelně doma vysávejte (HEPA filtr).
- Zvažte protipylové sítě do oken.

Příčinné alergen - roztoči



- mikroskopičtí členovci, cca 1/3 mm
- živí se biologickým odpadem /kožní částičky/
- alergizují i jen částičky mrtvých roztočů a výměšky
- rychle sedimentují (alergizuje zvířený prach a blízký kontakt)
- vítají vlhko a pokojovou teplotu (lůžkoviny, topná sezona)
- hubení mrazem a teplem od 60 st.C

Alergeny – roztoči - prevence

- Ošetřujte lůžko, resp. lůžkoviny a matrace !
- ✓ EBM – první volba: protirozt.potahy (Pristine, ..)
- ✓ Alternativa - umělé vlákno přepírané od 60stC (1x za 1-2t)
- Snižujte vlhkost v bytě (větrejte).
- Nepřetápějte (ideální 18-20 st.C).
- Eliminujte rezervoáry roztočů
(plyšové hračky, zvířata, ptáci, koberce, závěsy).
- Zvažte použití akaricidních přípravků.
- Používejte vysavač s HEPA filtrem .



Příčinné alergenů - plísně



- alergen domácího i venkovního prostředí
- vítají teplo a vlhko (**venkovní typy** – „deštivé léto a podzim“)
- senzibilizují hlavně neviditelné spóry
- **venkovní typy**: rody Alternaria, Cladosporium, ..
- **domácí typy**: rody Aspergillus, Penicillium, ..

Příčinné alergen - zvířata



- senzibilizují hlavně částičky pokožky, sliny a jiné výměšky – srst nemá jako alergen dominantní postavení !
- vysoká „ulpívanost“ na površích i prachových částicích (**problém úklidu a přetrvávání v prostředí**)
- variabilita ve stupni vnímavosti (mezi druhy, rasami, jedinci, pohlavím vč. kastrace, hygienou, ..)
- odlišit od roztočů, faktorů podestýlky, krmení atd.

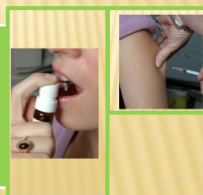
SAIT: CÍLOVÉ AEROALERGENY (**PRAXE CZ 2020**)



- Pyly travin
- Roztoče



- Pyly břízy
- Pyly pelyňku, ambrosie, jasanu, ..



- Zvířata (pes, kočka, kůň, ..)
- Plísňe (sezonní x interiérové)
- Latex
- Šváb

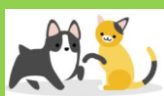
SAIT: CÍLOVÉ AEROALERGENY (**PRAXE CZ 2022**)



- Pyly travin a pyl břízy
- *Roztoče*



- Pyl pelyňku a pyl ambrosie
- Pyly jasanu,.. - **Plísně Alternaria**
- **Kočka**
- **Pes**



- Plísně (interiérové), Latex, Šváb

SAIT a
Asthma bronchiale
 - mechanismy účinku
 - **EBM** (.. MT02, MT04 MITRA)

SAIT A ASTHMA (MECHANISMY A EBM)



Prezentace vznikla s podporou společnosti Teva Pharmaceuticals CR s.r.o.



Vliv alergenové imunoterapie na astma



Možnost stažení i video i komentář:
<https://respiforum.cz/alergenova-imunoterapie-ve-vztahu-k-astmatu/>

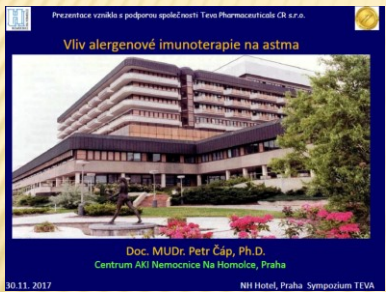
Doc. MUDr. Petr Čáp, Ph.D.
Centrum AKI Nemocnice Na Homolce, Praha

30.11. 2017

NH Hotel, Praha Sympozium TEVA

SAIT A ASTHMA (MECHANISMY A EBM)

Patofyziologie astmatu



New glucocorticoids
New bronchodilators

PDE4 inhibitors

Transcription factor

& kinase inhibitors

•NF- κ B

•AP-1

•NFAT

•STAT6

•GATA3

•p38 MAPK

•JNK

•Syk

Cell adhesion blockers

Bimosiamose

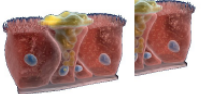
Mediator antagonists

•Cys-LTs

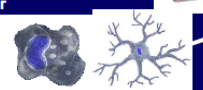
•Adenosine receptors?

•NKs receptors?

Allergen



subepithelial fibrosis



macrophage/ dendritic cell

mast cell

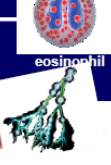
CD4⁺ Th2 cell



vasodilation

angiogenesis

eosinophil



hyperresponsiveness

Immunotherapy

•Specific allergens

•T cell peptides

•CpG

Anti-allergy drugs

•anti-IgE (omalizumab)

Interleukin blockers

•IL-13

TNF- α blockers

Anti-inflammatory

cytokines

•IFN- λ

Chemokine receptor

blockers

•CCR3

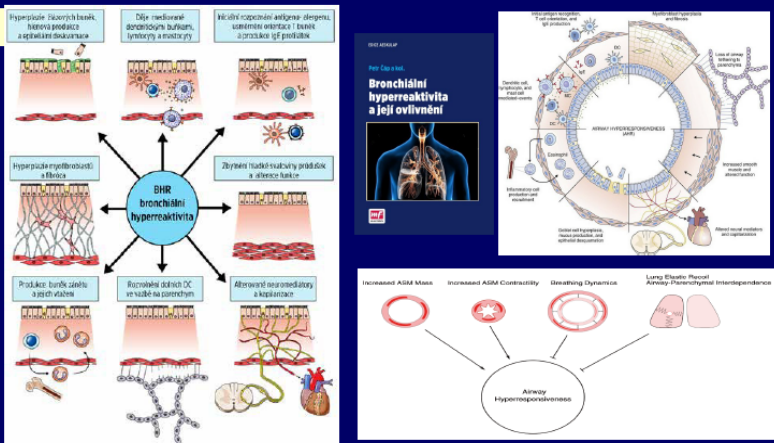
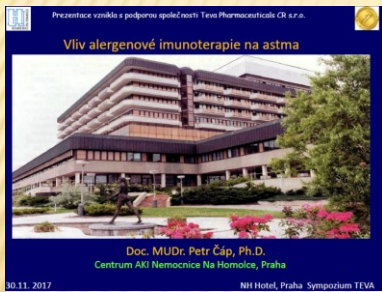
•CXCR4

•CCR8

P. Barnes, T. Hansel, New Drugs and Target of Asthma, Karger, 2010

SAIT A ASTHMA (MECHANISMY A EBM)

Vlivy, které se izolovaně či souběžně účastní vývoje, udržování a intenzity BHR.



BHR a zánět, BHR a remodelace a BHR v běžné jinak zdravé populaci
Lauzon AM and Martin JG. Airway hyperresponsiveness: smooth muscle as the principal actor
[version 1; referees: 2 approved]. *F1000Research* 2016, 5 (F1000 Faculty Rev):306 (doi: [10.12688/f1000r.7422.1](https://doi.org/10.12688/f1000r.7422.1))

SAIT A ASTHMA (MECHANISMY A EBM)

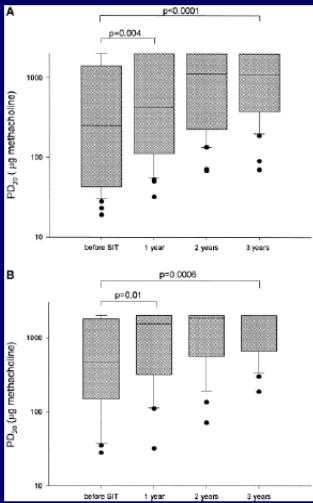
AIT a BHR

C. E. Pichler, A. Helbling, W. J. Pichler Division of Allergology, Three years of specific immunotherapy with house-dust-mite extracts in patients with rhinitis and asthma: significant improvement of allergen-specific parameters and of nonspecific bronchial hyperreactivity. *Allergy* 2001; 56: 301-306.



Test BHR metacholinem u 27 pacientů s medikací dle potřeby (A)

Test BHR metacholinem u 17 pacientů bez medikace IKS (B)



Values are plotted in boxes by median, and 10th, 25th, 75th, and 90th percentiles; bullets show each outlier. Note that amelioration of BHR to methacholine was not due to anti-inflammatory drugs.

Hodnoty jsou zakresleny do krabicových grafů s mediánem a percentily.

Zmírnění BHR na methacholin nebylo z důvodu protizánětlivé léčby.

SAIT A ASTHMA (MECHANISMY A EBM)

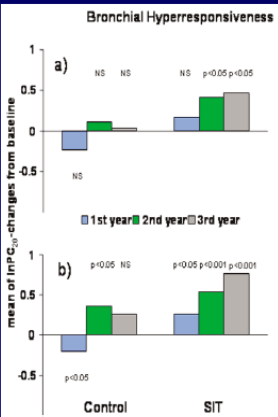
AIT a BHR

Moller C, Dreborg S, Ferdousi H. et al. Pollen immunotherapy reduces the development of asthma in children with seasonal rhinoconjunctivitis (the PAT-study). JACI, 2002;109:251-6.

Tato studie ukazuje, že SIT u dětí s rinokonjunktivitidou bez astmatu **redukuje riziko** pozdějšího rozvoje astmatu.

Když byly děti během sezonní pylové expozice provokovány methacholinem, byl sledován vysoký stupeň BHR pozitivitu, což ukazuje na jasné spojení horních DC s dolními.

Celkem tříleté užívání SIT u těchto dětských pacientů **signifikančně** redukovalo riziko pozdějšího rozvoje astmatu a také **zlepšovalo BHR!**



Metodicky bylo BHR testováno metacholinem v pylové sezoně a po ní v zimě a hodnoceno bylo jako změna od výchozí hodnoty před pylovou sezonou (sezona 0). **Signifikanční zlepšení BHR bylo zaznamenáno ve skupině léčené SIT po 2 a 3 letech terapie.** Podíl šancí (odds ratio) pro zlepšení BHR byl významně ve prospěch skupiny léčené SIT.

Vývoj BHR (provokační test s metacholinem) hodnoceno jako změna PC20 z výchozí hodnoty jednak (a) v pylové sezoně a (b) po ní

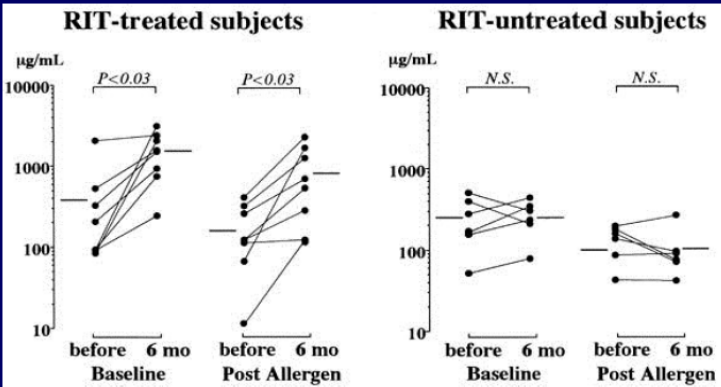


Doc. MUDr. Petr Čáp, Ph.D.
Centrum AKI Nemocnice Na Homolce, Praha
30.11.2017 NH Hotel, Praha, Symposium TEVA

SAIT A ASTHMA (MECHANISMY A EBM)

Vliv AIT na BHR u astmatu

Yasuro Kohno et al. Effect of rush immunotherapy on airway inflammation and airway hyperresponsiveness after bronchoprovocation with allergen in asthma (JACI 1998;102:927-34.)



Airway responsiveness to histamine before and after 6 months in RIT-treated and untreated control patients. PC20 was analyzed before (baseline) and 24 hours after allergen challenge (postallergen).

Conclusion: RIT zmírňuje alergický zánět a BHR u alergického astmatu v s. inhibicí jak alergen specifických T buněk, tak i mechanismy závislémi na mastocytech.



Doc. MUDr. Petr Čáp, Ph.D.
Centrum AKI Nemocnice Na Homolce, Praha
30.11.2017 NH Hotel, Praha, Symposium TEVA

SAIT A ASTHMA (MECHANISMY A EBM)

AIT a chorobu modifikující účinek

U. Wahn. Preventing new senzitzation and asthma on set by allergen immunotherapy: The current evidence - Curr Opin Allergy Clin Immunol. 2017 Dec;17(6):443-446.

... cílem podávání těchto látek je kontrola aktivity zánětlivého procesu a dlouhodobá remise. . .

- AIT (SCIT and/or SLIT) kromě redukce symptomového skóre a potřeby medikace poskytuje dlouhodobý účinek po dobu alespoň dvou let po přerušení léčby AIT
- Paleta farmakologických intervencí (antihistaminika i kortikosteroidy) v chorobu modifikujícím účinku selhala
Warner Jo et al. ETAC JACI 2001
Murray CS et al. IFWIN,LANCET 2006
- S. Durham a spol. demonstrovali SIT extrakt travin robustní dlouhodobé účinky u sezonní alergické rhinitidy
Durham SR, et al. Long-term clinical efficacy in grass pollen-induced rhinoconjunctivitis after treatment with SQ - standardised grass allergy immunotherapy tablet. JACI,2010;125:131-8.
Durham SR, et al. SQ-standardized sublingual grass immunotherapy : confirmation of disease modification 2 years after 3 years of treatment in a randomized trial. JACI. 2012 ;129:717-725.5.
- E. Valovirta et al. GAP (Grazax asthma Prevention) study SLIT travní pylová alergie u dětí – SLIT tbl poskytují dlouhodobý efekt po přerušení terapie . Valovirta E et al GAP investigators. Results from the 5-year SQ grass sublingual immunotherapy tablet asthma prevention (GAP) trial in children with grass pollen allergy. JACI 2017
- U. Wahn in Current opinion...: . . . „Obviously not all products which are currently registered in different countries have provided the same degree of evidence for their disease-modifying capacities. Treatment effects may be influenced by their biological strenght, their allergenic composition and the recommended dose regimens with the cumulative allergen dose applied during the treatment.“



SAIT A ASTHMA (MECHANISMY A EBM)

Přehled metanalýz AIT u astmatu

Meta-analysis of studies of AIT in asthma								
	Disease	Author	Studies (n)	Population	Participants		Effect Size SMD (95% CI)	Heterogeneity I ²
					Active (n)	Placebo (n)		
Symptom Scores	SCIT							
	Asthma	Abramson MJ 2010	34	Adults and children	727	557	-0.59 (-0.83,-0.35)	73%
				SLIT				
	Asthma	Calamita Z 2006	9	Adults and children	150	153	-0.38 (-0.79, 0.03)	64%
	Asthma	Penagos M 2008	9	Children	232	209	-1.14 (-2.10, -0.18)	94%
Medication Scores	SCIT							
	Asthma	Abramson MJ 2010	20	Adults and children	485	384	-0.53 (-0.80, -0.27)	67%
				SLIT				
	Asthma	Calamita Z 2006	6	Adults and children	132	122	-0.91 (-1.94, 0.12)	92%
	Asthma	Penagos M 2008	7	Children	192	174	-1.63 (-2.83, -0.44)	95%

Effect size (SMD - Standardized mean difference): poor <-0.20; medium = -0.50; high >-0.80
Heterogeneity (I²) = 0% to 40%: might not be important; 30% to 60%: may represent moderate heterogeneity; 50% to 90%: may represent substantial heterogeneity; 75% to 100%: considerable heterogeneity

Bilo M.B, Calderon M, Cardona V. Allergen immunotherapy in asthma in : Global atlas of asthma 2013



SAIT A ASTHMA (MECHANISMY A EBM)



SIT u astmatu a vztah k BHR

Injection allergen immunotherapy for asthma: summary of allergen-specific bronchial hyperreactivity indices *		
Allergen-specific BHR index	Studies (participants)	SMD (95% CI)
Log PD ₂₀ mite	6 (148)	-0.98 (-1.39 to -0.58)
Log PD ₂₀ pollen	5 (202)	-0.55 (-0.84 to -0.27)
Log PD ₂₀ animal dander	6 (153)	-0.61 (-0.95 to -0.27)
Log PD ₂₀ /PC ₁₀₀ other allergens	2 (61)	-0.18 (-0.70 to 0.33)
Total	19 (564)	-0.61 (-0.79 to -0.43)

* Reproduced from Cox L, Calderón M, Pfaar O. Subcutaneous allergen immunotherapy for allergic disease: examining efficacy, safety and cost-effectiveness of current and novel formulations. Immunotherapy. 2012;4:601-16 with permission of Future Medicine Ltd.

BHR: Bronchial hyperreactivity; PC₁₀₀: Concentration required to produce a 100% increase in lung resistance; PD₂₀: Provocative dose required to produce a 20% fall in forced expiratory volume in 1s; SMD: Standardized mean difference.

SCIT **signifikantně redukuje BHR** (alergen specifickou), která byla u většiny studií hodnocena po jednom roce léčby

SCIT **je schopna snížit nejen časnou, ale i pozdní astmatickou odpověď** po alergen specifické bronchiální provokaci

SAIT A ASTHMA (MECHANISMY A EBM)



Cochrane database

<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD001186/full>

- 88 randomizovaných kontrolovaných studií (13 nových) (published 1954-2005)
- 42 studií bylo s roztoči (statisticky významné zlepšení v symptom. skóre a medikaci)
- 27 studií bylo s pyly (statisticky významné zlepšení v symptom. skóre a medikaci)
- 10 studií bylo se zvířecími alergeny (žádné zlepšení)
- 6 studií s vícečetnými alergenovými extrakty (žádné zlepšení)
- 2 studie byly s plísněmi (Cladosporium)
- 2 studie byly s latexem
- Značná heterogenita studií (jen 16 vykazovalo jasný Allocation concealment)

Ré: AIT **signifikantně redukovala** alergen-specifickou BHR s určitou redukcí i nespecifické BHR.

Nebyl zaznamenán žádný konzistentní účinek na plicní funkci.

Abramson M, R.Puy, J.Weiner. Allergen immunotherapy for asthma DOI: 10.1002/14651858.CD001186

SLIT: Sběr studií SLIT u astmatu do 25/3 2015. (52 studií, 25 pouze děti, N: 5077)

Ré: **Nedostatek dat ... pro klinicky užitečný závěr.**

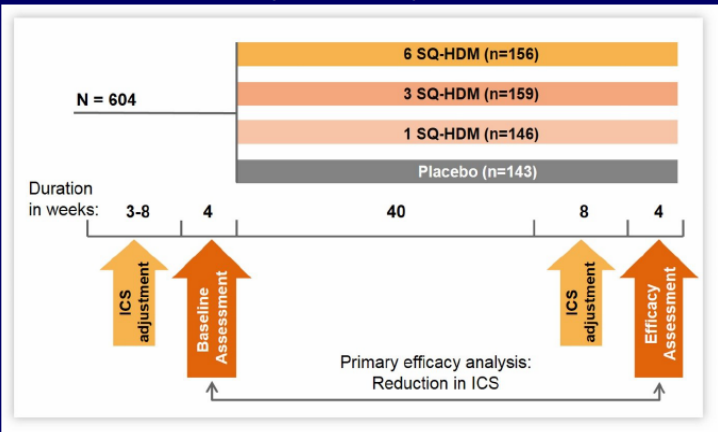
(Bezpečnost se hodnotila jen na studiích s intermitentním nebo lehkým astmatem)

Normansell R, Kew KM, Bridgman A. Sublingual immunotherapy for asthma. Cochrane Database of Systematic Reviews 2015, Issue 8. Art. No.: CD011293. DOI: 10.1002/14651858.CD011293

SAIT A ASTHMA (MECHANISMY A EBM)

Schéma studie MT 02

(Mosbech 2014)



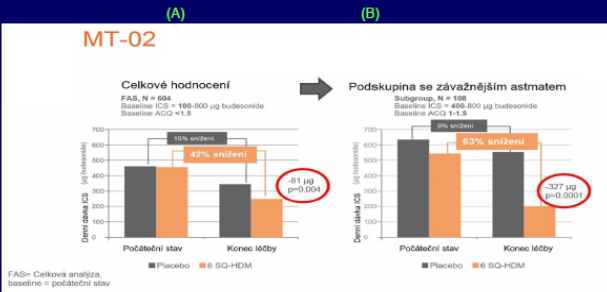
- Multicentrická, dvojité zaslepená, randomizovaná, kontrolovaná placebem
- V 8 evropských zemích s 604 pacienty ve věku ≥ 14 let
- Alergické astma způsobené roztoči kontrolované IKS (100-800 μ cg BUD/den)
- Lehké až středně těžkým astmatem a sledovaná doba léčby byl 1 rok.
- Primární cíl: dosáhnout signifikantní redukce IKS po roce léčby terapií SQ HDM.
- Žádné statisticky významné rozdíly od placeba nebyly v ramenech s dávkami 1 SQ-HDM vs. 3 SQ-HDM.

SAIT A ASTHMA (MECHANISMY A EBM)

Studie MT 02

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;134:568-75.

Redukce denní dávky IKS u jedinců souběžně zalézaných HDM v porovnání s placebem (A) respektive stejné srovnání u podskupiny se závažnějším astmatem vyžadujícími vyšší dávky IKS (B).



Průměrné snížení denní dávky IKS z výchozích hodnot bylo 42% (208 μ cg budesonidu) vs 15% (126 μ cg BUD) u placeba. Absolutní rozdíl v dosaženém snížení mezi placebem a 6 SQ-HDM byl v průměru 81 μ cg (95% interval spolehlivosti 27,136, p = 0,004).

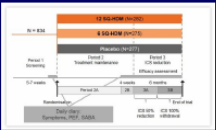
V post- hoc analýze u 108 jedinců s nižší kontrolou astmatu (podskupina s těžší formou astmatu), s vyššími dávkami IKS (400-800 μ cg BUD/den) bylo dosaženo ještě výraznějšího snížení dávek IKS z výchozích hodnot. Průměrné pokles IKS zde byl 63% vs 9% v placebo skupině. Absolutní rozdíl v dosaženém snížení mezi placebem a 6 SQ-HDM zde byl v průměru 327 μ cg (95% interval spolehlivosti 182,471, p = 0,0001).

SAIT A ASTHMA (MECHANISMY A EBM)



Studie MT 04 MITRA

(Virchow 2016)



Studie zkoumala roztočové s.l. tablety u nemocných s alergickým astmatem, jež nebylo zcela pod kontrolou IKS.

Multicentrická, dvojitě zaslepená, randomizovaná, kontrolovaná placebem

Trvání: 18 měsíců, provedena ve 13 evropských zemích, s 834 pacienty

Dle GINA klasifikace astmatu 72% jedinců mělo v okamžiku randomizace astma částečně kontrolované a 28% nekontrolované, FEV1 $\geq$ 70 n.h.

Pacienti užívali IKS a SABA 7-12 měsíců. Pak následovala 6 měsíční perioda 50% redukce dávek IKS. Těm, kteří v prvních 3 měsících tohoto období neměli žádnou exacerbaci, byla terapie IKS odebrána kompletně.

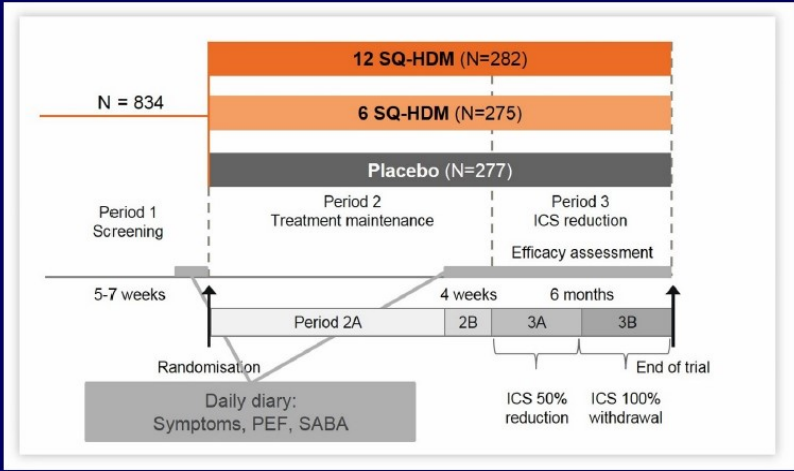
Primárním cílem této studie bylo zkoumat čas do první středně těžké až těžké exacerbace astmatu a porovnat výsledky v jednotlivých zaléčených ramenech a srovnat s placebem

SAIT A ASTHMA (MECHANISMY A EBM)



Schéma studie MT 04 MITRA

(Virchow 2016)

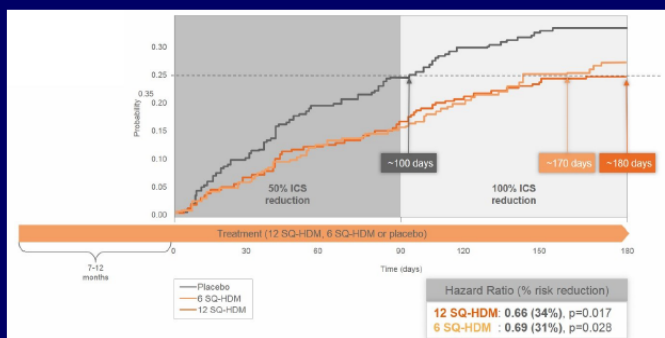


SAIT A ASTHMA (MECHANISMY A EBM)



Studie MT 04 MITRA

Virchow JC, Backer V, Kuna P, et al. SQ-HDM SLIT-tablet is effective in the treatment of allergic asthma: results from a DBPC phase III trial (MITRA). JAMA 2016;315,1715-1725.



Čas do první středně těžké až těžké exacerbace

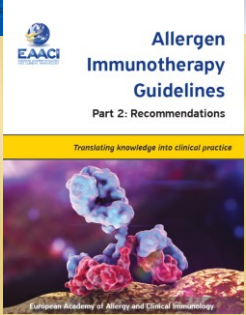
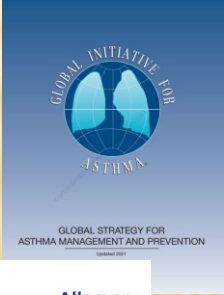
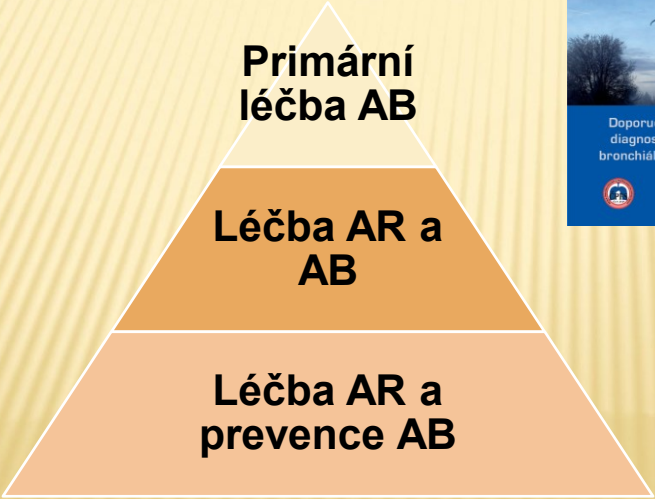
Primární hodnotící kritérium bylo splněno, neboť bylo prokázáno statisticky významné snížení rizika při exacerbaci astmatu při snížení respektive odejmutí IKS za používání HDM tablet ve srovnání s placebem (**HR 0,66- 34%**, 95% CI: 0.47,0.93) p=0,017 pro ACARIZAX respektive **HR 0,69-31%** při p=0,028 pro 6 SQ-HDM).

Předdefinované kritérium pro klinickou relevanci **HR ≤ 0,7** (odpovídá **snížení rizika o ≥30%**) bylo prokázáno.

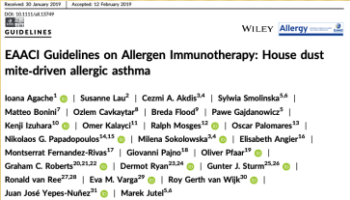
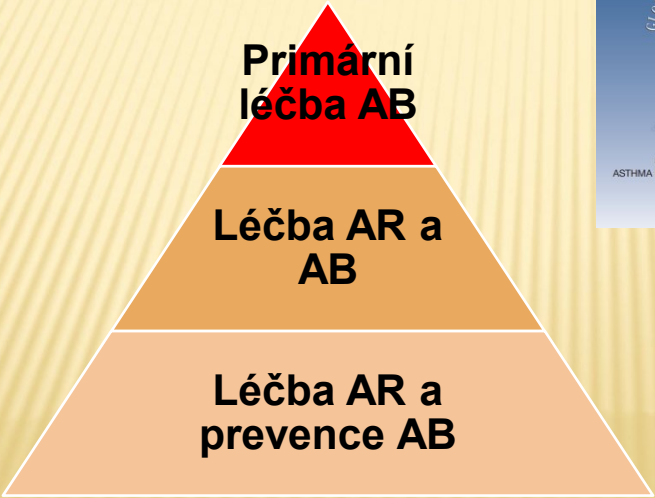
SAIT a Asthma bronchiale

- Indikace (a doporučení GINA, EAACI, ČPFS/ČSAKI)

SAIT A ASTHMA BRONCHIALE (INDIKACE)



SAIT A ASTHMA BRONCHIALE (PRIMÁRNÍ LÉČBA AB)



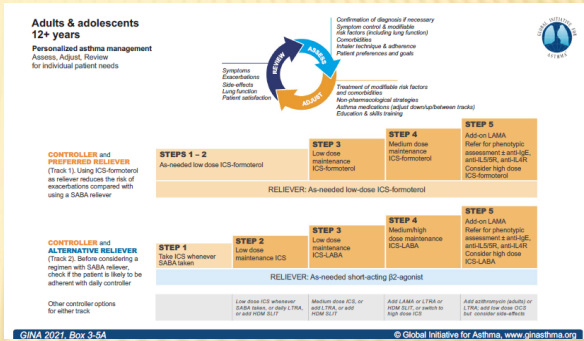
SAIT A ASTHMA BRONCHIALE (PRIMÁRNÍ LÉČBA AB)



Primární
léčba AB

Léčba AR a
AB

Léčba AR a
prevence AB



SAIT A ASTHMA BRONCHIALE (PRIMÁRNÍ LÉČBA AB)



Primární
léčba AB



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

RELIEVER: As-needed short-acting β_2 -agonist

STEP 3
Low dose maintenance ICS-LABA

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

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 $\pm$ anti-IgE, anti-IL5/5R, anti-IL4R. Consider high dose ICS-LABA

Add az (adults) or LTRA; add low dose ICS but consider side-effects



SAIT A ASTHMA BRONCHIALE (PRIMÁRNÍ LÉČBA AB)



**Primární
léčba AB**

Studie MT02 2014: pacienti ve věku od 14 let s alergickým astmatem způsobeným **roztoči** a kontrolovaným **ICS** v dávce 100-800µg ekv. budesonid denně. **Primární cíl:** lze dosáhnout signifikantní redukce dávky ICS po roce **léčby** **tbl. SQ-HDM** ?

**Léčba AR a
AB**

Studie MT-04 MITRA: pacienti s alergickým astmatem způsobeným **roztoči**, jež nebylo zcela pod kontrolou při léčbě **ICS** podle do-
tazníku ACQ. **Primární cíl:** zkoumat čas do první středně těžké až těžké exacerbace astmatu při **léčbě** **tbl. SQ-HDM**.

**Léčba AR a
prevence AB**

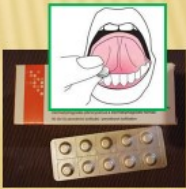
SAIT A ASTHMA BRONCHIALE (PRIMÁRNÍ LÉČBA AB)

**Primární
léčba AB**

**Snížena úhrada TBL HDM-SQ
k 1.3.2022 ?!**



**Léčba AR a
AB**



**Léčba AR a
prevence AB**

SAIT A ASTHMA BRONCHIALE (PRIMÁRNÍ LÉČBA AB)

Primární
léčba AB

Léčba AB



primární léčba

Allergy

EUROPEAN JOURNAL OF ALLERGY
AND CLINICAL IMMUNOLOGY



Original Article

House dust mite sublingual immunotherapy is safe and appears to be effective in moderate, persistent asthma

L. Wang, J. Yin✉, R. Fadel, A. Montagut, O. de Beaumont, P. Devillier

First published: 24 July 2014 | <https://doi.org/10.1111/all.12188> | Citations: 45

Edited by: Thomas Bieber

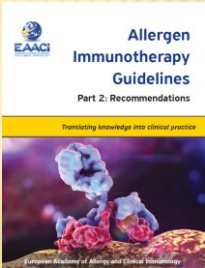
300IR HDM gtt.: u pacientů léčených dosáhlo plné kontroly v rámci středně těžkého stupně astmatu 54% pacientů vs. 33,9% takto neléčených (p=0008%)

SAIT A ASTHMA BRONCHIALE (PRIMÁRNÍ LÉČBA AR)

Primární
léčba AB

Léčba AR a
AB

Léčba AR
prevence A



Alergická rýma

- u více než 85% astmatiků

Astma bronchiale

- u cca 50% pacientů s AR

Togias A. J Allergy Clin Immunol. 2003;111:1171.

Alergická
rinitida

Astma

SAIT A ASTHMA BRONCHIALE (PRIMÁRNÍ LÉČBA AR)

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 terapeuticky 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 protizánětlivou léčbou, je-li $FEV_1 > 70\%$ predikované hodnoty.



SAIT A ASTHMA BRONCHIALE (LÉČBA AB)

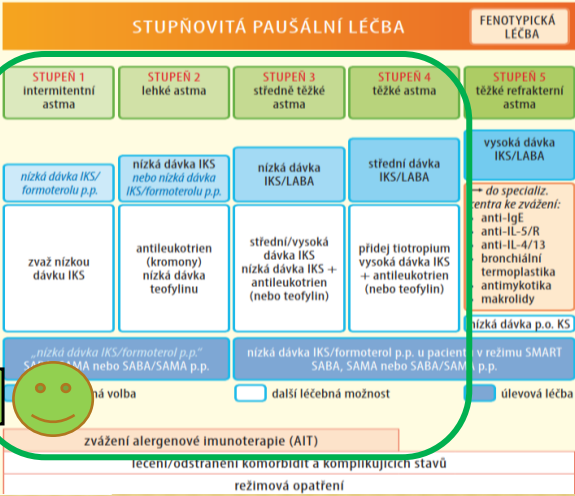


Primární léčba AB

Léčba AR a AB

SAIT: „čím dříve, tím lépe“ prevence AB

REDUKCE LÉČBY = krok směrem dolů DLE STUPNĚ KONTROLY ZESÍLENÍ LÉČBY = krok směrem nahoru



SAIT: CÍLOVÉ AEROALERGENY (PRAXE CZ 2022)



- Pyly travin a pyl břízy
- **Roztoče**



- Pyl pelyňku a pyl ambrosie
- Pyly jasanu,.. - **Plísňe Alternaria**
- **Kočka**
- **Pes**



- Plísňe (interiérové), Latex, Šváb

SAIT A ASTHMA BRONCHIALE (PYL TRAVIN - KAZUISTIKA)

Pacientka 33 let (potíže od 20-ti let)

✗ **Anamnéza:** sezona: V-(IX) , max.VI-VII. Potíže Nos/Oči/AB. AIT: ne.

- mimo sezonu: AD. AB perzistující středně těžké pod kontrolou.

- další: žije na venkově, učitelka MŠ.

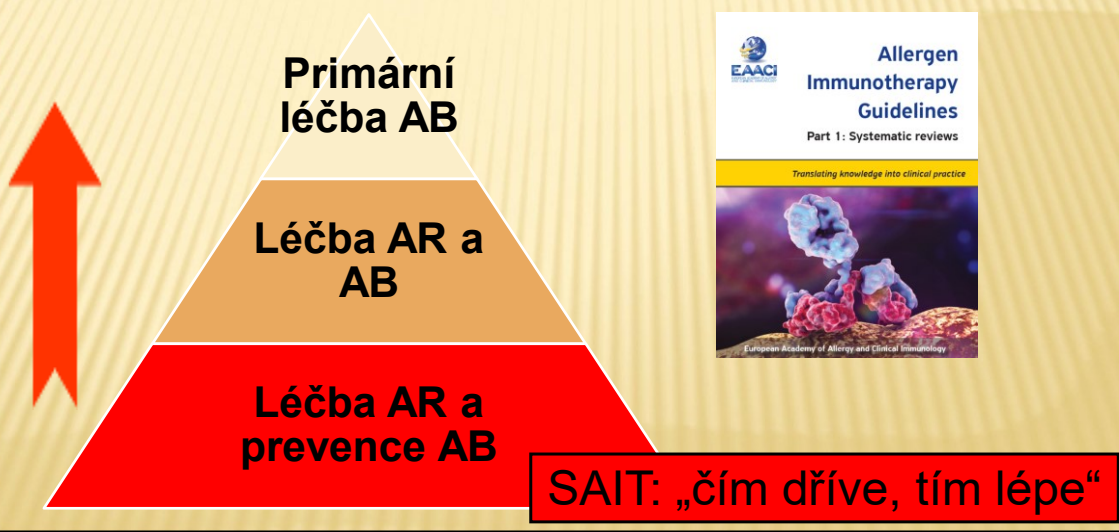
✗ **Testy:** SPT+ slgE: traviny, obilí.

✗ **Sezona x:** obtěžující dráždění a sekrece NOS/OČI v období od pol. V až do pol.VII i při pravidelné medikaci H1A tbl. + zhoršení AB (týdny zhoršený dechový komfort i při pravidelné medikaci BUD/FORM 200/6ug 1-0-1, 4x akutní dušnost → SMART)

✗ **Sezona x+1 (SLIT tbl. 5 trav):** mírné dráždění OČI po 2 dny pol.V (→ 0) + typický projev NOS/OČI 1 den zač.VII na koupališti (→ ?) _ celkem 3 dny potíží bez preventivní medikace H1A tbl. + stran AB plná kontrola.

✗ **NÚ SLIT:** žádné. Zahájení: 13.3.

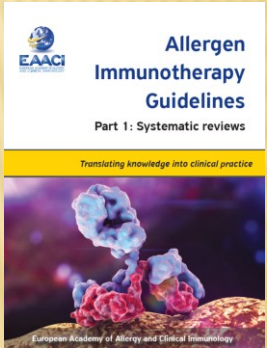
SAIT A ASTHMA BRONCHIALE (PREVENTENCE AB)



SAIT A ASTHMA BRONCHIALE (PREVENTENCE AB)

AR na pyly břízy či travin a prevence AB – děti a dospívající

Recommendations for individuals with manifest allergic disease(s), e.g. allergic rhinitis	Evidence level	Grade of recommendation	Strength of recommendation	Other considerations	Key references
In children and adolescents with AR and grass/birch pollen allergy, who are sub-optimally controlled despite appropriate treatment with antihistamines / nasal corticosteroids, a 3 year course of AIT (SCIT or SLIT) can be recommended for the short-term (i.e. < 2 years post AIT) prevention of the onset of asthma in addition to the sustained effect on AR symptoms and medication use.	I	A	Moderate recommendation: Based on consistent significant results from 2 moderate (41, 43) and 2 high risk of bias (40, 42) RCTs and some CBA studies	The indication should be discussed with the patients / families including the asthma preventive effect as well as the effect on AR and risk of adverse effects, costs and preferences	Möller 1986 (41), Möller 2002 (40), Novembr 2004 (43), Marogna 2008 (42), Kristiansen 2017 (25)
Krátkodobá (do 2 let) Grade A (střední doporučení)					
In children and adolescents with AR and grass/birch pollen allergy, no recommendation can currently be made in favor of or against the use of AIT (SCIT or SLIT) for the long-term (≥ 2 years post AIT) prevention of the onset of asthma as diagnosed by symptoms combined with demonstrated reversibility	I	B	Weak recommendation: Based on consistent results from 2 high risk of bias RCTs (46)(47), non-significant results from 1 low risk of bias RCT (50), and the meta-analyses being not significant due to the latter study	In the Valovirta 2017 (50) study no effect on the primary asthma outcome using a restrictive definition of asthma based on demonstration of reversibility. More data is needed	Jacobsen 2007 (46), Song 2014 (47), Valovirta 2017 (50), Kristiansen 2017 (25)
In children and adolescents with AR and grass/birch pollen allergy, the use of AIT (SCIT or SLIT) may be recommended for the long-term (≥ 2 years post AIT) prevention of the onset of asthma symptoms and medication use	I	B	Weak -moderate recommendation: Based on consistent results from 2 high risk of bias RCTs (46)(47) and secondary outcomes in 1 low risk of bias RCT (50),	In the Valovirta 2017 (50) study a significant preventive effect on the secondary outcomes asthma symptoms and medication was found. More data is needed	Jacobsen 2007 (46), Song 2014 (47), Valovirta 2017 (50),
Dlouhodobá (nad 2 roky) Grade B (slabé až střední doporučení)					



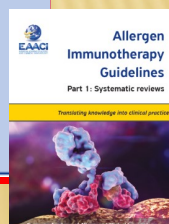
SAIT A ASTHMA BRONCHIALE (**PREVENTION AB**)

Table 3 AIT for prevention: recommendations for school-age children, adolescents and adults with allergic rhinitis (AR) or asthma

Recommendations for individuals with manifest allergic disease(s), e.g. allergic rhinitis	Evidence level	Grade of recommendation	Strength of recommendation	Other considerations	Key references
In children and adolescents with AR and allergy to house dust mites or other allergens except for birch/grass pollen, no recommendation can currently be made in favor of or against the use of AIT (SCIT or SLIT) for the short-term (i.e. < 2 years post AIT) or long-term (i.e. ≥ 2 years post AIT) prevention of the onset of asthma	I	Grade B – slabé doporučení	B	Weak recommendation: Based on inconsistent results from 1 high (42) and 1 low risk of bias RCT (38)	Only HDM, parietaria and mix of these and grass/birch pollen investigated. More data is needed Marogna 2008 (42), Crimi 2004 (39), Grembale 2000 (38), Kristiansen 2017 (25)
In adults with AR and house dust mite or pollen allergy, no recommendation can currently be made in favor of or against the use of AIT (SCIT or SLIT) for the short-term (i.e. < 2 years post AIT) or long-term (i.e. ≥ 2 years post AIT) prevention of the onset of asthma	I		B	Weak recommendation: Based on 1 small moderate risk of bias study (39)	Only SCIT with Parietaria Judaica investigated. More data is needed Crimi 2004 (39)

Prevention AB: HDM a jiné alergen – děti a dospívající

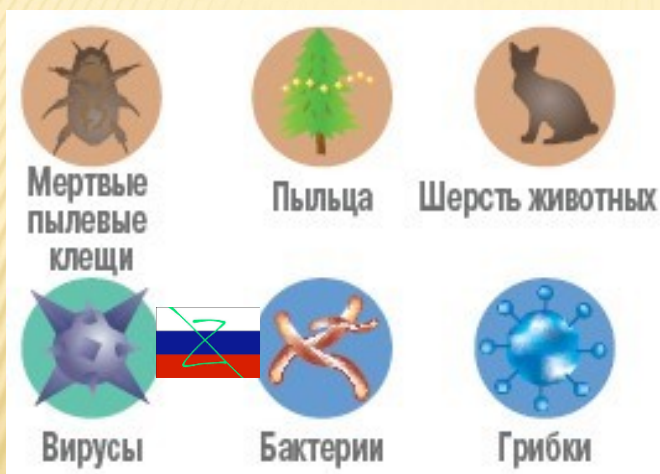
Prevention AB: Všeobecně - dospělí



Co si odnést pro praxi ?

- ✓ spolupracujte s ALERGOLOGEM a aktivně se informujte na možnost provedení SAIT u Vašich astmatiků
- ✓ SAIT není konkurencí farmakoterapie astmatu, ale je jejím ideálním doplňkem s možností kauzálního (chorobu modifikujícího) ovlivnění astmatu
- ✓ možnosti SAIT v léčbě a ovlivnění astmatu jsou větší než jen aplikace HDM (roztočových) sublinguálních tablet
- ✓ recentně CZ lze využít poměrně pestré terapeutických alergenů

Co si odnést pro praxi ?



- ✗ мертві кліщі ліжка
- ✗ Пилок
- ✗ шерсть тварин

- ✗ Вірусів
- ✗ Бактерій
- ✗ Грибів

www.upira.cz