



Datum vytvoření: 09/2019

Datum expirace: 11/2019

HOMOLOGIE TRAV v alergologii

Jiří NEVRLKA

Alergologie, Poliklinika Zahradníková, BRNO

UPIRA s.r.o. (Úspěšná péče o imunitu, respiraci a alergie)

„KONFLIKT ZÁJMŮ“

MUDr. Jiří Nevrlka

- není zaměstnancem, členem, 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, TEVA.

OBSAH

- ✖ Požadavek standardizace SALT
- ✖ Tráviny – alergenové zdroje (druhy travin)
 - + odlišnosti v čeledi poaceae
 - + pozice podčeledi pooideae v Evropě a ČR
- ✖ Tráviny – pylové alergeny (CRD)
 - + rozvoj polysenzibilizace (spreading)
 - + Individuální alergenový profil
- ✖ Tráviny – pylová homologie
 - + Pooideae vs. NONpooideae
 - + Phleum vs. podčeleď Pooideae
 - + SALT založená na jedné trávě – neklinické důkazy
 - + SALT založená na jedné trávě – klinické důkazy

SALT guidelines

- požadavek standardizace

SAIT: POSTUPY („OFICIÁLNÍ“ ZDROJE)

WAO

WAO position paper 2013 update

ICON

ICON - International consensus on allergy immunotherapy 2015

EAACI

EAACI guidelines on allergen immunotherapy 2018

CZ

Doporučení výboru ČSAKI: Rybníček O, Seberová E, eds. Průvodce specifickou alergenovou imunoterapií (SIT). Tigis, 2009. (druhé aktual.vydání)

SPC



→ **SPC:** Souhrn údajů o přípravcích dostupných v ČR

SAIT: POSTUPY (EAACI GUIDELINES)

AGREE II: the Appraisal of Guidelines for Research & Evaluation



Allergen Immunotherapy Guidelines

Part 1: Systematic reviews

Translating knowledge into clinical practice



Allergen Immunotherapy Guidelines

Part 2: Recommendations

Translating knowledge into clinical practice

<http://www.eaaci.org/resources/guidelines/ait-guidelines-part-2.html>

update plan: 2022

European Academy of Allergy and Clinical Immunology

European Academy of Allergy and Clinical Immunology

SAIT: ZPŮSOB TERAPIE (SEZONNÍ AR)

Demoly et al. *Clinical and Translational Allergy* (2015) 5:18



Clinical and Translational Allergy

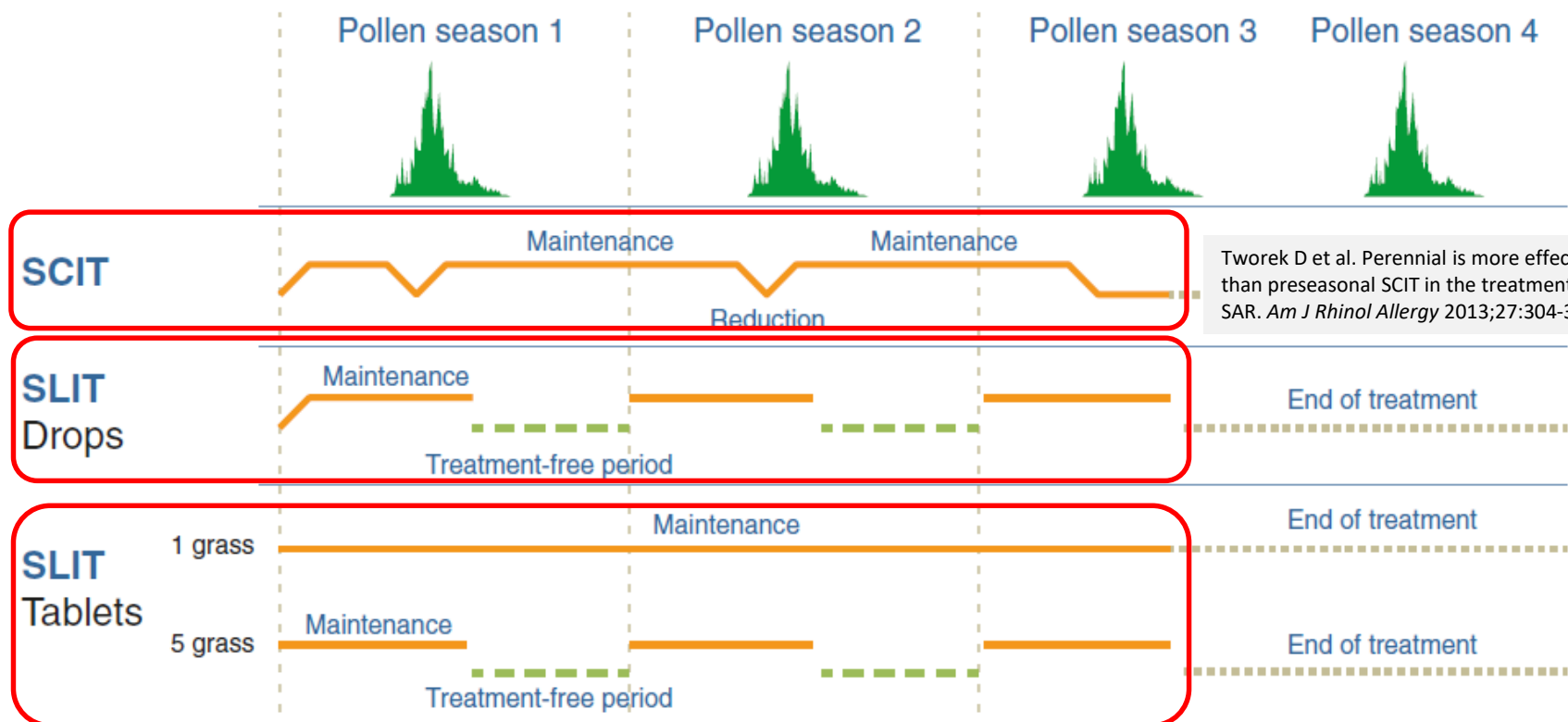
REVIEW

Open Access

“The value of pre- and co-seasonal sublingual immunotherapy in pollen-induced allergic rhinoconjunctivitis”

Pascal Demoly^{1,2*}, Moises A Calderon³, Thomas B Casale⁴, Hans-Jørgen Malling⁵ and Ulrich Wahn⁶

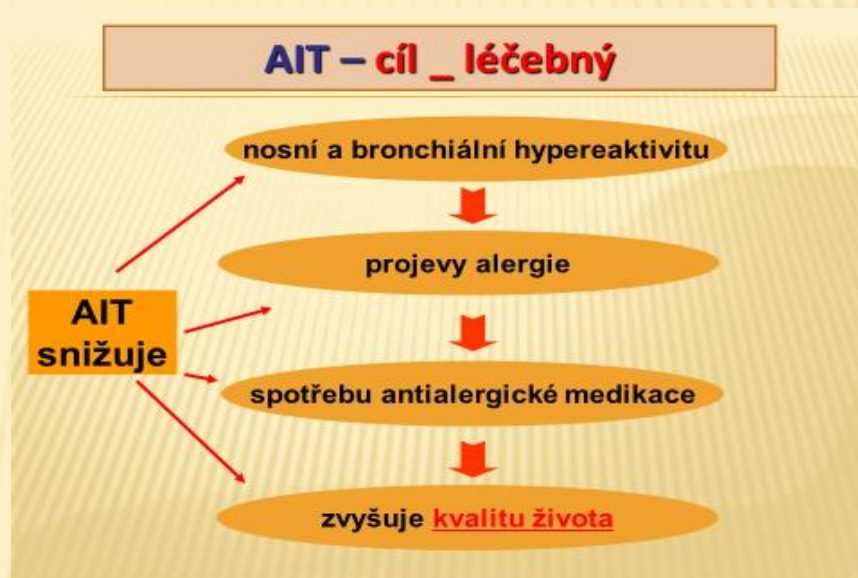
preferované režimy SAIT pro SAR



SAIT: EFEKTY KLINICKÉ – LÉČEBNÉ CÍLE



Léčebný cíl



Preventivní cíl

AIT – cíl _ preventivní

- **AIT má dlouhotrvající účinnost**, efekty AIT 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.*

- **AIT 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.*

- **AIT 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: EFEKTY KLINICKÉ – LÉČEBNÉ CÍLE

Metaanalýza studií 2014 (Efekt různých typů léčby pylové alergie)

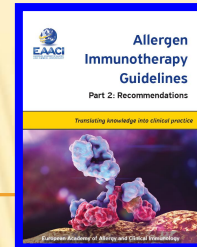
Symptomatická léčba: 29 publikací
AIT - SLIT : 10 publikací } **21.223 pacientů**

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%



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

SAIT: INDIKACE - ZÁSADY



- ✗ a) přítomnost klinických projevů alergického onemocnění ve stadiu bez komplikací a ireverzibilních změn
- ✗ b) **potvrzení přecitlivělosti I. typu na konkrétní alergen** pomocí kožních testů a/nebo vyšetřením specifických IgE protilátek
- ✗ c) **alergen se v rozhodující míře podílí na klinických potížích**, pacient je alergický jen na jeden nebo omezený počet alergenů
- ✗ d) je k dispozici kvalitní standardizovaná alergenová vakcína pro AIT
- ✗ e) **nejsou přítomny zdravotní kontraindikace léčby**
- ✗ f) **pacient přijme zásady a rizika AIT** a je předpoklad jeho dlouhodobé spolupráce (vhodný informovaný souhlas)

- 1) AR **tíže střední až těžké /dle ARIA/** navzdory preventivním a léčebným opatřením a s dopady na běžné denní aktivity nebo spánek.
- 2) AR **tíže mírnější na přání pacienta vzhledem ke kauzálním efektům** (dlouhodobé působení, prevence astmatu), **kde toto prokázáno** (SLIT tbl. traviny)

SAIT: SMĚRNICE PRO ALERGENOVÉ PRODUKTY

<http://www.eaaci.org/resources/guidelines/ait-guidelines-part-2.html>



Allergen Immunotherapy Guidelines

Part 2: Recommendations

Translating knowledge into clinical practice



European Academy of Allergy and Clinical Immunology

CONTENTS

1

PREVENTION OF ALLERGY

- 1 EAACI guidelines on allergen immunotherapy
Prevention of allergy

2

VENOM IMMUNOTHERAPY

- 25 EAACI guidelines on allergen immunotherapy
Hymenoptera venom allergy

3

IgE-FOOD ALLERGY

- 49 EAACI guidelines on allergen immunotherapy
IgE-mediated food allergy

4

RHINOCONJUNCTIVITIS

- 71 EAACI guidelines on allergen immunotherapy
Allergic rhinoconjunctivitis

5

CURRENT PROVISION

- 115 Challenges in the implementation of the EAACI AIT guidelines
A situational analysis of current provision of allergen immunotherapy

6

REGULATION OF ALLERGEN PRODUCTS

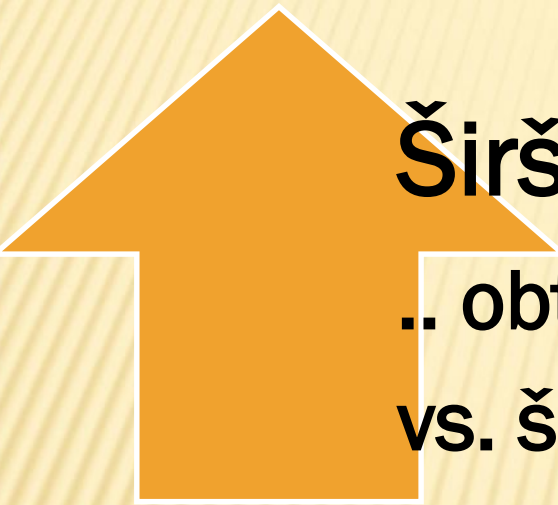
- 129 Challenges in the implementation of the EAACI AIT guidelines
A global perspective on the regulation of allergen products

7

HEALTH ECONOMIC ANALYSIS

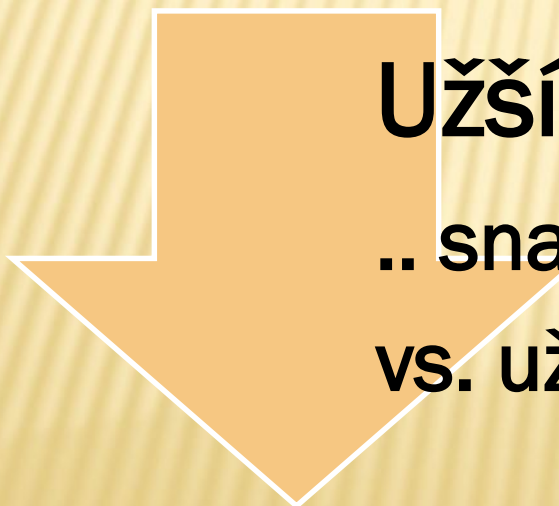
- 147 Health economic analysis of AIT for the management of allergic rhinitis, asthma, food allergy and venom allergy
A systematic overview

SAIT: INDIKACE - **PYL TRAVIN**



Širší přístup (5 travin)

.. obtížnější standardizace
vs. širší záběr ?



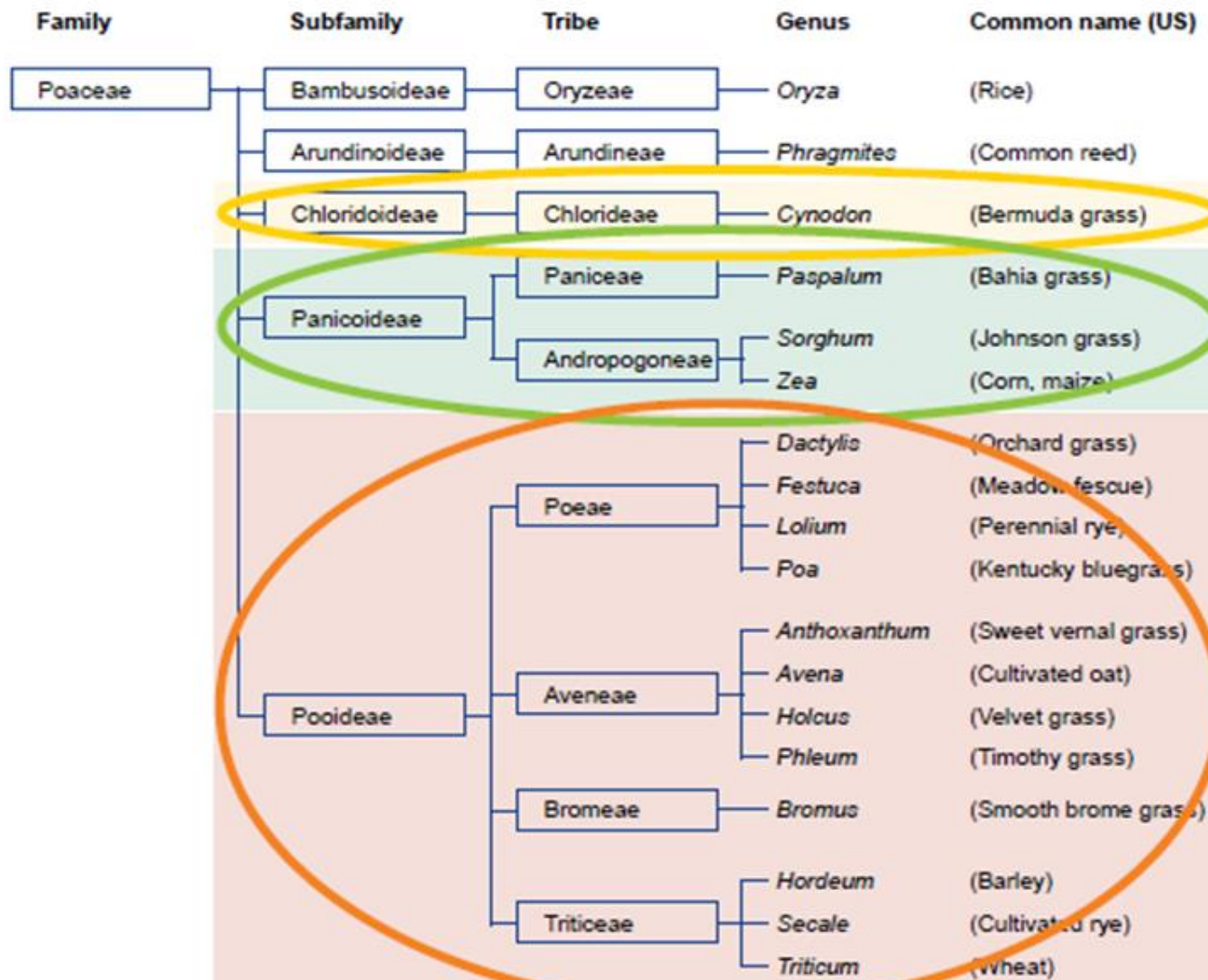
Užší přístup (1 travina)

.. snadnější standardizace
vs. užší záběr ?

TRAVINY

**..alergenové zdroje
(druhy travin)**

TRAVINY: CHARAKTERISTIKA



Pooideae Festusoideae

- Poeae (Festuceae)
- Růžnačna (Dac G) ◀
- Kostřava (Fesp) ◀
- Jilek (Lol p) ◀
- Lipnice luční (Poa p) ◀
- Sveřep (Bro i)

Aveneae

- Medyněk vlnatý (Hol l) ◀
- Oves (Ave e/s)

Agrostide

- Bojinek (Phl p)
- Psineček (Aor y) ◀
- Běr (Alo p)

Phalarideae

- Chrástice kanárská (Pha a)
- Tomka vonná (Ant o) ◀

Triceae

- Pšenice (Tri a)
- Žito (Sec c) ◀
- Ječmen (Hor v)

TRAVINY CZ : CHARAKTERISTIKA

- více než 250 druhů travin a obilovin – **podčeleď pooideae**.
- dominantní rostliny bezlesé kulturní krajiny (pole /obiloviny/, louky, meze, parky, umělé travní porosty) + řada druhů i ve společenstvech lesních a bažinných.
- od nejnižších nadmořských výšek do nejvyšších vysokohorských poloh.
- větrosprašné, vysoká produkce pylu, snadné šíření vzduchem.
- doba květu (IV)..V..max.VI..VII..(IX). Cave: pozdní polinace v porostech kosených před prvním vymetáním.
- **silná vzájemná zkřížená reaktivita (vysoká homologie).**

Zkřížené reakce od podtrženého druhu v klesající významnosti (přibližně, zdroj

www.pylovasluzba.cz/atlas):

- Alopecurus prat. - Phleum prat. - Dactylis glomerata - Festuca prat. - Poa prat. - Lolium perenne...
- Dactylis glomerata - Phleum prat. - Secale cereale
- Lolium perenne - Lolium multiflorum - Dactylis glomerata - Festuca prat. - Secale cereale - Holcus lanatus - Phleum prat. - Poa prat. - Anthoxanthum odoratum...
- Festuca pratense - Dactylis glom. - Phleum prat. - Poa prat. - Lolium per.- Holcus lan. - Secale cereale...
- Phleum prat. - Dactylis glom. - Festuca prat. - Lolium perenne - Holcus lanatus – Alopec.prat. - Poa prat...
- Poa prat. - Arrhenatherum elat.- Dactylis glom. - Festuca prat. - Holcus lan. - Lolium per. - Phleum prat....

PYLY SVĚT: VEGETACE

	Led.	Úno.	Bře.	Dub.	Kvě.	Čer.	Čec.	Srp.	Zář.	Řij.	Lis.	Pro.
Stromy			Severní USA									
		Jižní USA										
			Evropa									
	Austrálie						Austrálie					
Trávy					Severní USA							
					Jižní USA							
					Evropa							
	Austrálie								Austrálie			
Byliny					Severní USA							
					Jižní USA							
					Evropa							
	Austrálie								Austrálie			

TRAVINY SVĚT: VEGETACE

	Led.	Úno.	Bře.	Dub.	Kvě.	Čer.	Čec.	Srp.	Zář.	Řij.	Lis.	Pro.
Trávy					Severní USA							
					Jižní USA							
					Evropa							
	Austrálie									Austrálie		

Poaceae							
Timothy grass		Orchard grass		Kentucky bluegrass		Perennial rye	
<i>Phleum pratense</i> Native to Europe, cultivated for pasture and hay globally		<i>Dactylis glomerata</i> Native to Eurasia, brought to Southern Africa, America, Australia		<i>Poa pratensis</i> Native to Europe, North America, Northern Africa, Asia		<i>Lolium perenne</i> Native to Europe, Asia and Northern Africa, widely cultivated for pasture and forage	<i>Anthoxanthum odoratum</i> Native to Europe and Asia Cultivated for lawn
Pollinating May-August		Pollinating May-June		Pollinating May-August		Pollinating May-August	Pollinating May-July
Panicoideae				Chloridoideae			
Bahia grass		Johnson grass		Bermuda grass			
<i>Paspalum notatum</i> , Native to northern South America, present in 16 southern states of USA, Africa and Australia, also sighted southern Europe (Spain, Portugal and Greece).		<i>Sorghum halepense</i> , Native to north Africa, widespread weed in subtropical regions of USA, Australia, and southern Europe.		<i>Cynodon dactylon</i> , native to south east Asia and Australia, widespread globally cultivated as urban lawn.			
Pollinating most of the year peaking late spring through to autumn		Pollinating most of the year peaking late spring through to autumn		Pollinating most of the year peaking late summer through to autumn			

TRAVINY CZ: „OTEPLOVÁNÍ“



Troskut prstnatý (*Cynodon dactylon*)



✿ *Lipnice roční (Poa annua)*

Jde o plevelný druh vyskytující se hojně především na silně sešlapávaných místech. V trávnicích působí díky značné rozmnožovací schopnosti rychlé zaplevelení a celkovou degradaci trávniku. U hřiškových trávníků je jejím velkým nedostatkem mělký kořenový systém, který snižuje smykovou pevnost.

✿ *Ježatka kuří noha (Echinochloa crus-galli)*

Velmi agresivní plevel vyskytující se hlavně v okopaninách, kukuřici a zelenině. Vyskytuje se také v trávnicích vysévaných pozdě zjara a během léta. Na podzim zastavuje růst a s příchodem prvních mrazíků postupně z trávniku vymizí.

✿ *Troskut prstnatý (Cynodon dactylon)*

V našich podmínkách nepatří mezi významné plevele, ale v souvislosti s oteplováním klimatu jeho výskyt nabývá na významu. Rostliny vytváří husté článkované, převážně nadzemní plazivé výběžky, dlouhé až 1 m.

✿ *Bér zelený (Setaria viridis)*

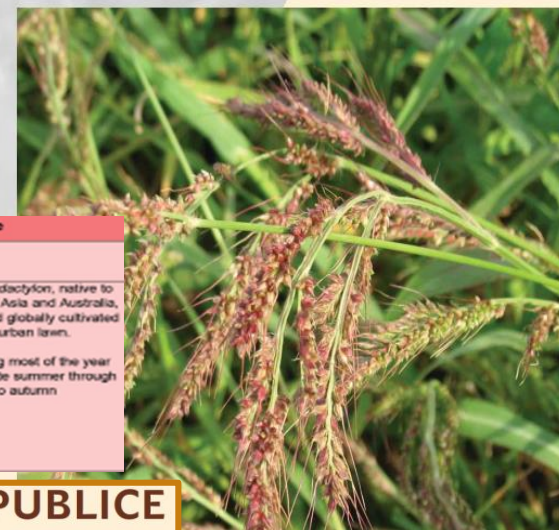
Vyskytuje se v teplejších oblastech, často spolu s běrem sivým. Lokálně zapleveluje hlavně širokořádkové plodiny.

✿ *Rosička krvavá (Digitaria sanguinalis)*

Dříve méně významný plevelný druh, pěstovaný jako potrava pro ptáky. Při silnějším výskytu vykazuje silnou konkurenční schopnost.



Ježatka kuří noha (*Echinochloa crus-galli*)



Panicoideae			Chloridoideae	
Bahia grass		Johnson grass	Bermuda grass	
	<i>Paspalum notatum</i> , Native to northern South America, present in 16 southern states of USA, Africa and Australia, also sighted southern Europe (Spain, Portugal and Greece).			<i>Cynodon dactylon</i> , native to south east Asia and Australia, widespread globally cultivated as urban lawn.
	Pollinating most of the year peaking late spring through to autumn			Pollinating most of the year peaking late summer through to autumn

1. vyd. Academia, Praha, s. 506, ISBN 80-200-0656-7

VÝSKYT TEPLOMILNÝCH TRAV V ČESKÉ REPUBLICE
The occurrence of thermophilic grasses in the Czech Republic

Marie Straková¹, Josef Straka¹, Lubica Zemková¹, Ludmila Binková¹, Magdalena Ševčíková²

PREVENTIVNÍ OPATŘENÍ

- **Tvorba a údržba krajiny/životního prostředí**
 - nevytvářet monokultury
 - do parků nevhodná bříza, olše, černý bez
 - pečlivá údržba trávníků (včas pokosit před zahájením květu, trávu ihned odvézt)
 - zlikvidovat veškeré rumištní plochy a skládky (vysoce agresivní plevely!)

TRAVINY: VEGETACE (EVROPA)



leden

Mapy pylové produkce travin
(za posledních 10-15 let) zdroj:

<https://www.pollenwarndienst.at>

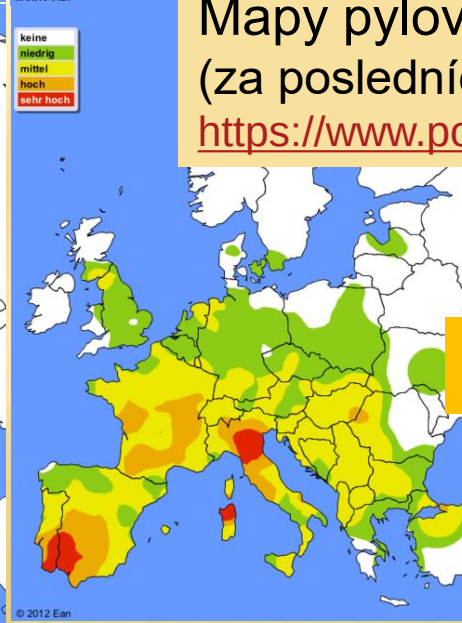
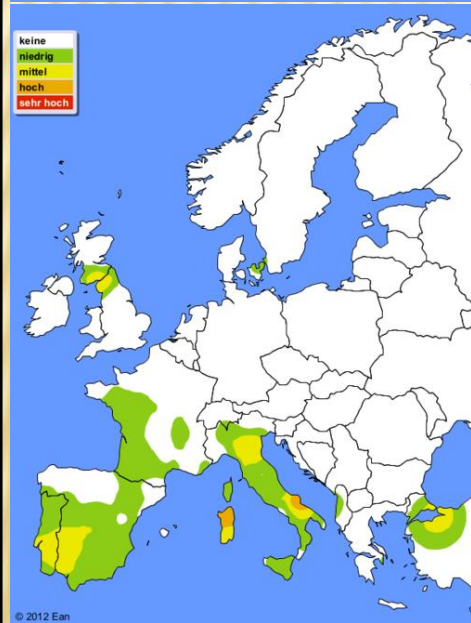


únor

TRAVINY: VEGETACE (EVROPA)



březen

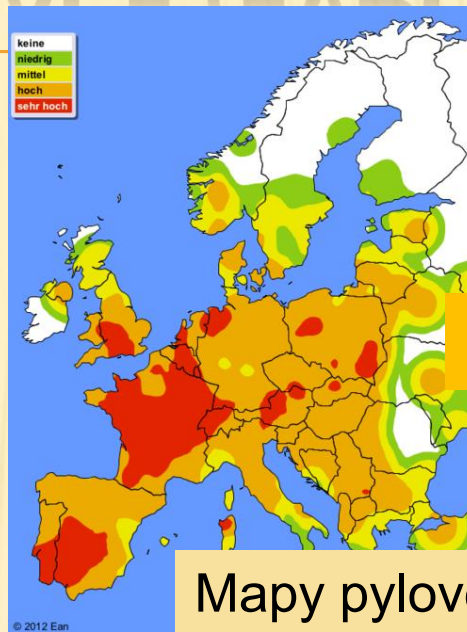
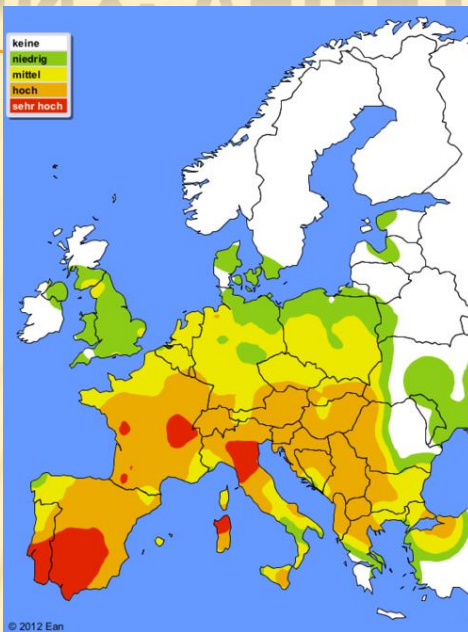
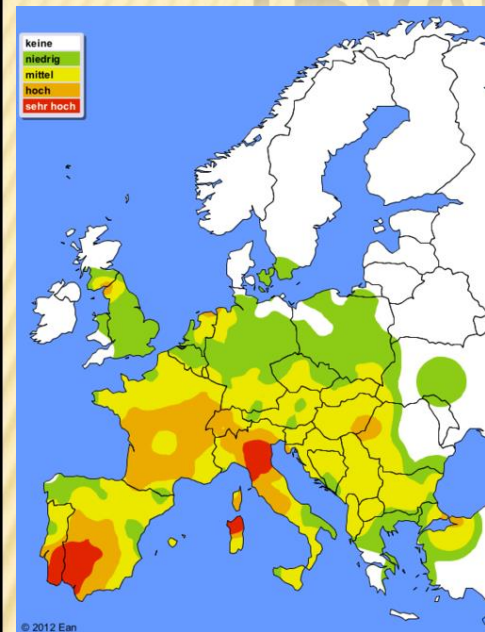


duben

Mapy pylové produkce travin
(za posledních 10-15 let) zdroj:

<https://www.pollenwarndienst.at>

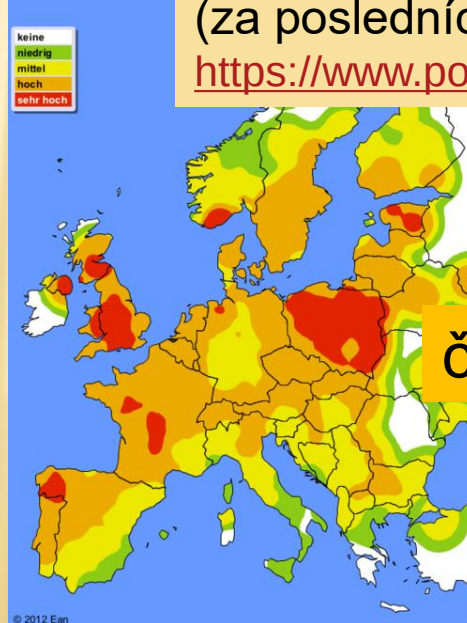
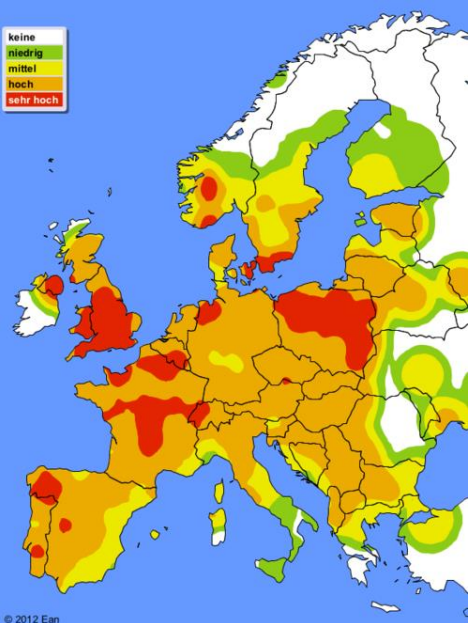
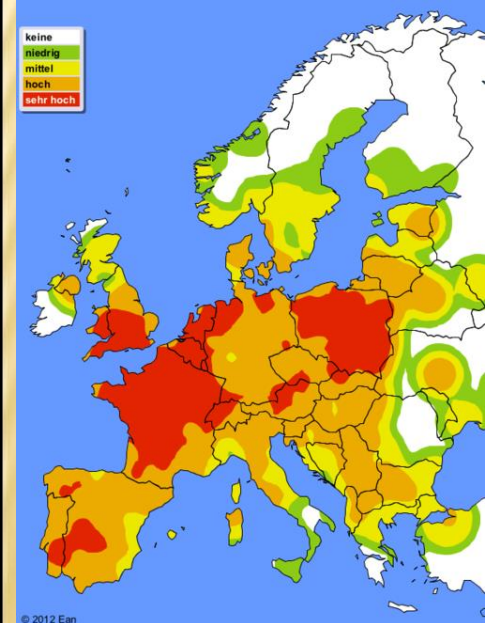
TRAVINY: VEGETACE (EVROPA)



květen

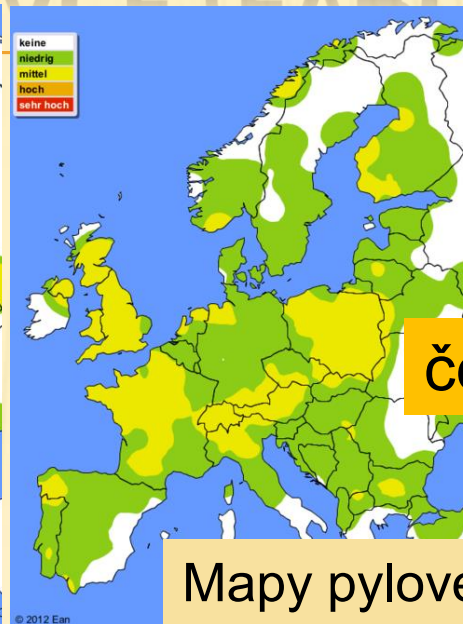
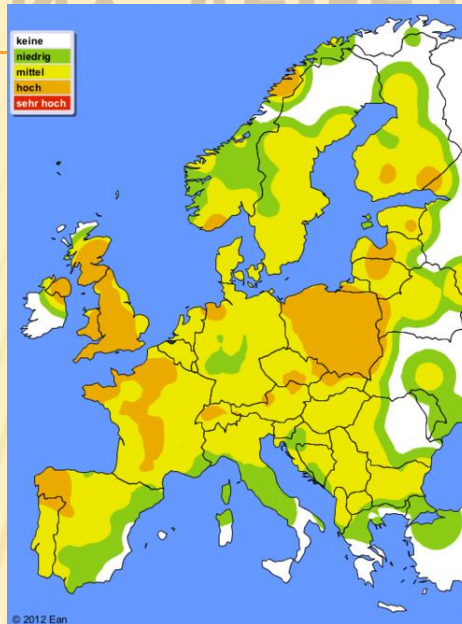
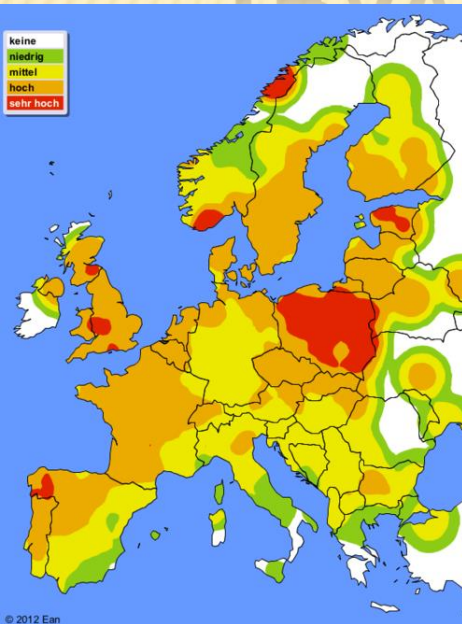
Mapy pylové produkce travin
(za posledních 10-15 let) zdroj:

<https://www.pollenwarndienst.at>



červen

TRAVINY: VEGETACE (EVROPA)



červenec

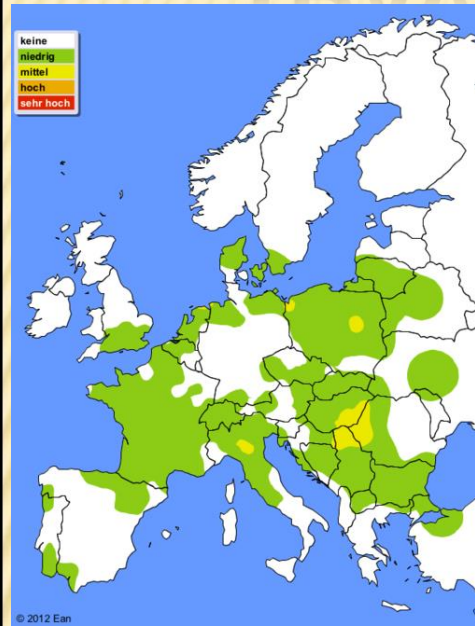
Mapy pylové produkce travin
(za posledních 10-15 let) zdroj:

<https://www.pollenwarndienst.at>



srpen

TRAVINY: VEGETACE (EVROPA)



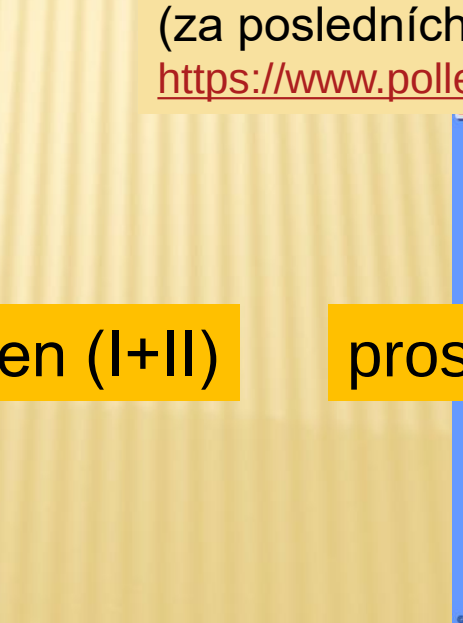
září

Mapy pylové produkce travin
(za posledních 10-15 let) zdroj:

<https://www.pollenwarndienst.at>



říjen (I+II)



prosinec (II)



TRAVINY

.. pylové alergenů (CRD)

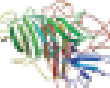
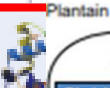
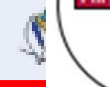
ALERGENY: CRD

- existují stovky charakterizovaných molekul alergenů (informace o sekvenci, struktuře, funkčních vlastnostech a alergenicitě)
- informace jsou ve specializovaných databázích např. <http://www.allergome.org>
- **Praxe:**
 - poznatky o druhové specificitě a významu (alergenicitě) jednotlivých alergenů **mohou zlepšit diagnostiku i terapii alergií.**
 - poznatky o zkřížené mezidruhové reaktivitě mezi specifickými „hlavními“ alergeny (vysoká homologie) **umožňují redukovat počet cílových epitopů pro diagnostiku i terapii alergií.**

ALERGENY: CRD

- Epitopy alergenů mají různou funkci:
 - vázající specifické IgE: odpovědné za alergenicitu
 - aktivující T lymfocyty: významné pro efekt SALT
- **Budoucnost:**
 - Léčba hypoalergenními rekombinanty se zachovanou schopností aktivovat T lymfocyty a redukovanou sIgE reaktivitou (alergenicitou)
 - Léčba na základě individuálního alergenového profilu

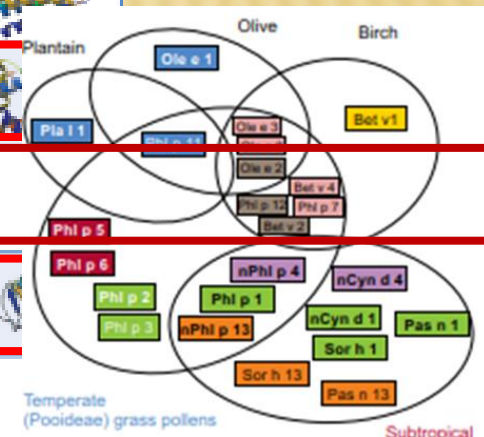
PYL TRAVIN POOIDEAE: CRD

Allergen	Allergenicity	Code	Biochemical name	Function	MW	Iso-forms	Structure (14)
Phleum pratense (temperate grasses)							
Phl p 1	83-95 %	549-551	CCD-bearing protein	Beta-expansin	27	2	
Phl p 2	55-65 %	555	Grass group 2	Unknown	10-12	1	
Phl p 3	60 %	556	Grass group 3	unknown		2	
Phl p 4	70-75 %	557	CCD-bearing protein	Berberine-bridge enzyme	55	6	
Phl p 5	50-95 %	558	Grass group 5	Ribonuclease	32	16	
Phl p 6	44-75 %	569	Grass group 6	unknown	11	2	
Phl p 7	7-10 %	570	Polcalcin	Calcium-binding protein	6	1	
Phl p 11	32-43 %	552	Ole e 1-related protein	Trypsin inhibitor	20	1	
Phl p 12	15 %	553	Profilin	Actin-binding protein	14	3	
Phl p 13	50 %	554	Grass group 13	Polygalacturonase	55	1	

**HLAVNÍ
ALERGENY**

- specifické,
- indik.SAIT

→
standardizace



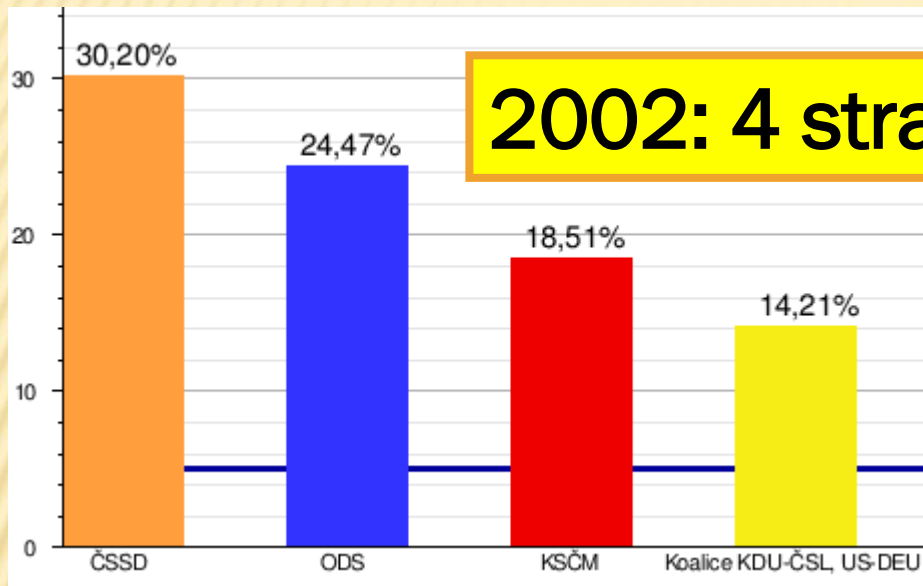
TRAVINY

..rozvoj polysenzibilizace

SPREADING

Spreading

2002: 4 strany

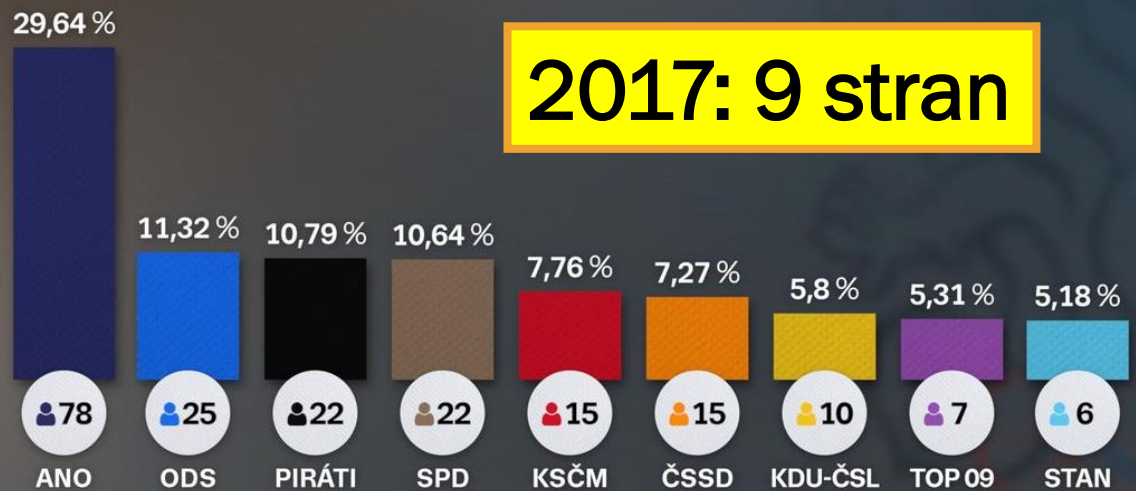


Volby do
parlamentu
CZ

Výsledky sněmovních voleb

Sečteno 100 % okrsků. Volební účast 60,84 %. Zdroj: ČSÚ

2017: 9 stran



Spreading alergenový



Klasický pohled

.. různé alergenové zdroje

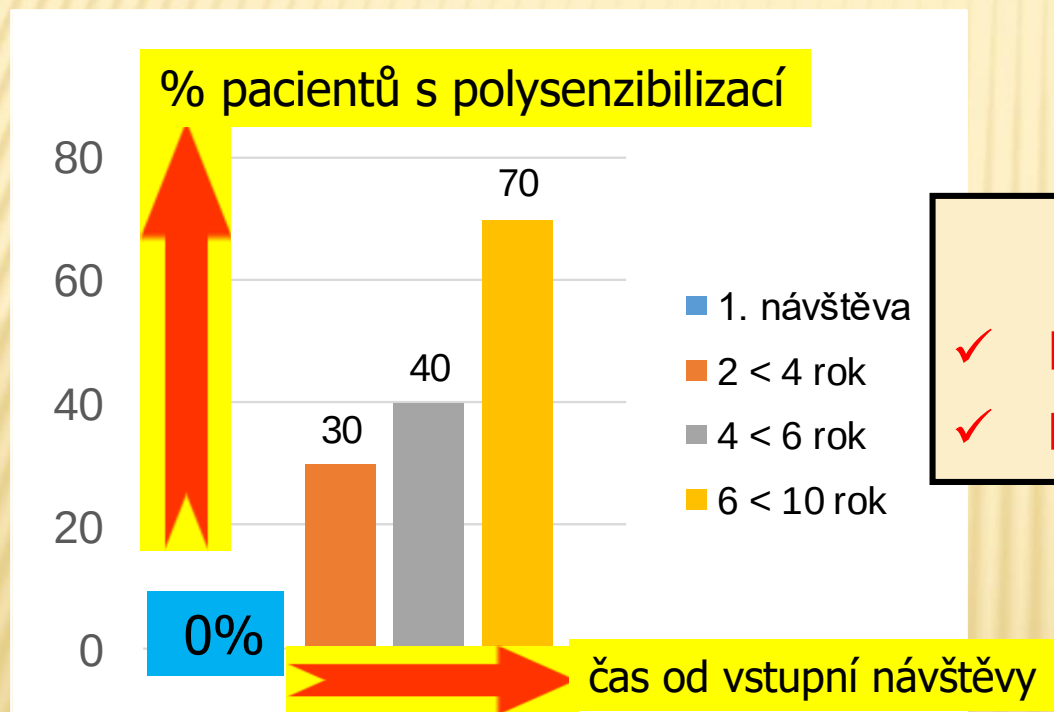


CRD pohled

.. v rámci 1 alergenového zdroje
např. pylu travin (bojínku)

Spreading alergenový – klasický pohled

Age-dependent tendency to become sensitized to other classes of aeroallergens in atopic asthmatic children * Silvestri M. et al. Ann Allergy Asthma Immunol 1999; 83(4): 335-340.



„Trigerring role“:

- ✓ **Roztoči** (do 6 let 45.4% /59 ze 130 pac./)
- ✓ **Pyly** (do 6 let 32.1% /9 z 28 pac./)

U dětí (1.5-8 let) s AB a monosenzibilizací se vyvíjí v čase polysenzibilizace (do 6 let u více než 40%, do 10 let u více než 70%).

AIT – prevence spreadingu (klasicky)

Prevention of new sensitizations in monosensitized subjects submitted to specific immunotherapy or not. A retrospective study * Purello-D'Ambrosio F. et al. Clin.Exp.All. 2001; 31: 1295-1302.

Retroperspektivní studie – 8396 pacientů (7182 SAIT), různé alergenů, AR i AR společně s AB. Léčba SAIT 4 roky, posuzováno po 4 (T1) a 7 letech (T2).

	Number of patients	Polysensitized T1 (%)	Polysensitized T2 (%)
SAIT léčba			
Subgroup A1 (rhinitis)	2938	620 (21.10)	702 (23.89)
Subgroup A2 (asthma and rhinitis)	4244	1086 (25.59)	1234 (29.07)
Group A (total)	7182	1706 (23.75)	1936 (26.96)
bez SAIT			
Subgroup B1 (rhinitis)	499	318 (63.72)	356 (71.34)
Subgroup B2 (asthma and rhinitis)	715	508 (71.05)	576 (80.56)
Group B (total)	1214	826 (68.04)	932 (76.77)

SAIT bránila rozvoji polysenzibilizace v čase u AR±AB
(při 4-leté léčbě SAIT bylo po celkem 7 letech /tj. 4+3/ postiženo **27% pacientů SAIT léčených** vs. **77% pacientů SAIT NEléčených**).

Spreading alergenový



Klasický pohled

.. různé alergenové zdroje

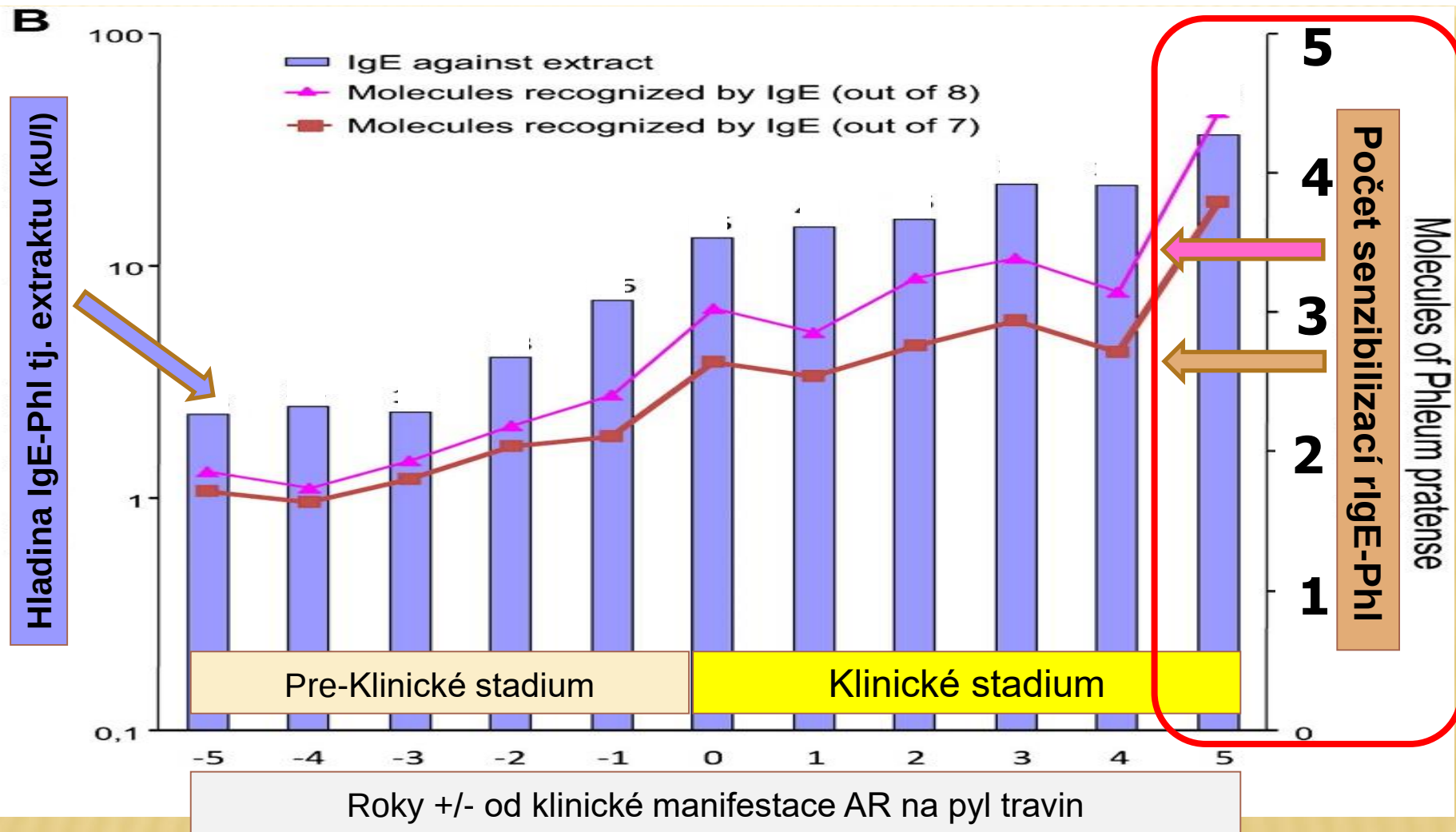


CRD pohled

**.. v rámci 1 alergenového zdroje
např. pylu travin (bojínku)**

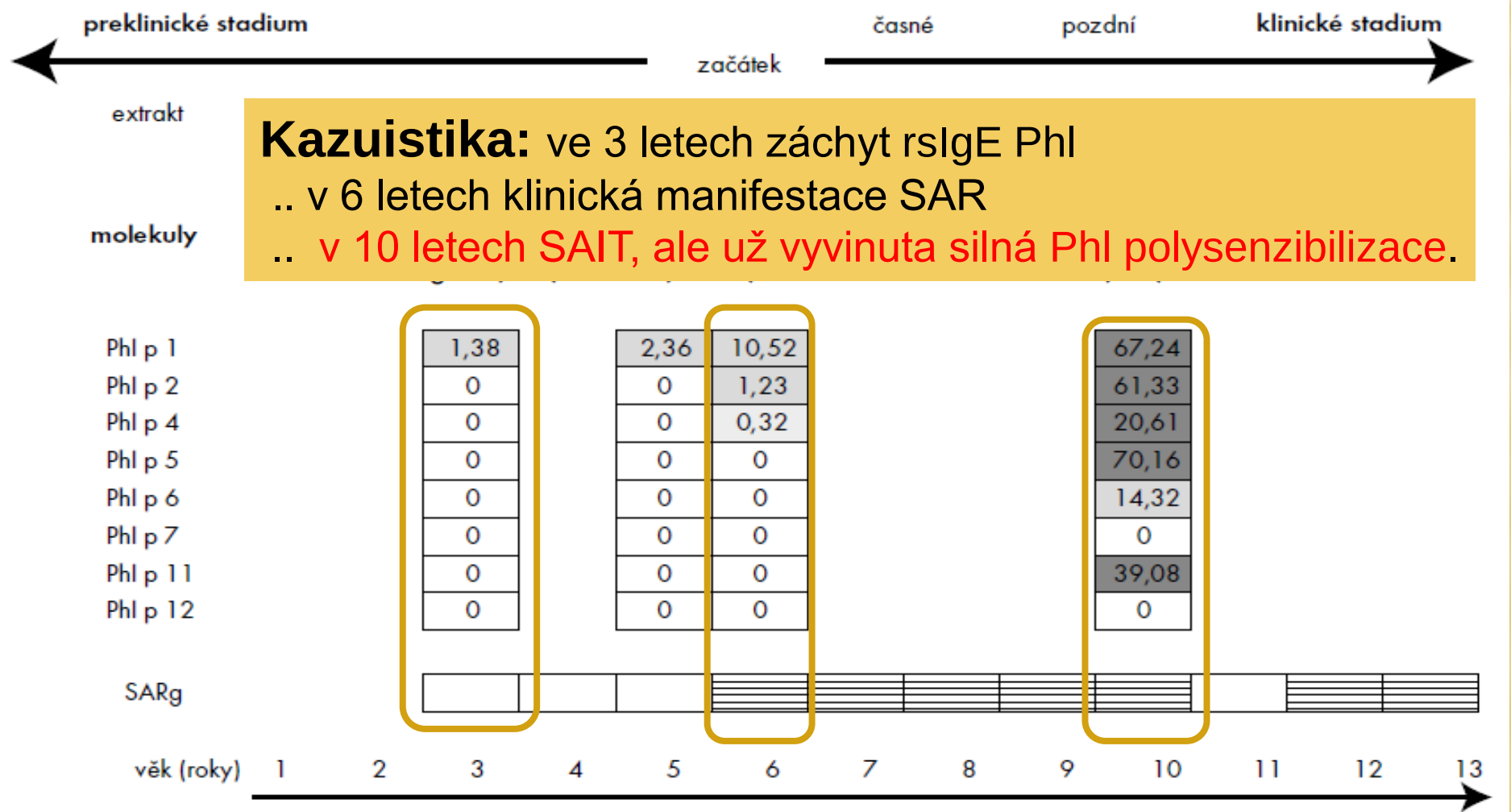
Spreading alergenový – CRD pohled

Hatzler L, Penatta V et al. Molecular spreading and predictive value of preclinical IgE response to *Phleum pratense* in children with hay fever. JACI 2012, 130:894-901



Spreading alergenový – CRD pohled

Matricardi PM. *Třídění IgE-odpovědí do skupin podle molekulárních profilů a jeho možné důsledky pro specifickou imunoterapii*. Curr Opin Allergy Clin Immun/CS (2014)



Spreading alergenový – CRD pohled

Matricardi PM. *Třídění IgE-odpovědí do skupin podle molekulárních profilů a jeho možné důsledky pro specifickou imunoterapii.* Curr Opin Allergy Clin Immun/CS (2014)

- IgE odpověď se objevuje **v dětství** jako jednoduchá a slabá a u většiny pacientů se stává v čase složitější a silnější.
- **V dospělosti** je IgE-odpověď u každého pacienta stabilní charakteristikou „jako otisk prstu“. **?!**

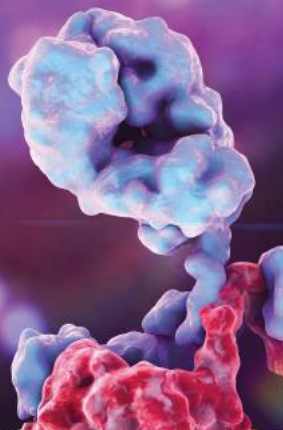
SAIT kauzální – přehodnocení EBM

<http://www.eaaci.org/resources/guidelines/ait-guidelines-part-1.html>



Immunology Part 1: Systemic

Translating knowledge



Pediatric Allergy and Immunology

ORIGINAL ARTICLE

EPID

Allergen immunotherapy for the prevention of allergy: A systematic review and meta-analysis

Maria Kristiansen^{1,2}, Sangeeta Dhami^{2,3}, Gopal Netuveli³, Susanne Halken⁴, Antonella Muraro⁵, Graham Roberts^{6,7,8}, Desiree Larenas-Linnemann⁹, Moises A. Calderon¹⁰, Martin Penagos¹⁰, George Du Toit^{11,12}, Ignacio J. Ansotegui¹³, Jörg Kleine-Tebbe¹⁴, Susanne Lau¹⁵, Paolo Maria Matricardi¹⁶, Giovanni Pajno¹⁷, Nikolaos G. Papadopoulos^{18,19}, Oliver Pfarr^{20,21}, Dermot Ryan²², Alexandra F. Santos¹⁰, Frans Timmermans²³, Ulrich Wahn¹⁶ & Aziz Sheikh²²

¹Department of Public Health and Medical Sciences, University of Copenhagen, Copenhagen, Denmark; ²Evidence-Based Health Care Ltd, Edinburgh, UK; ³Institute for Health and Human Development, University of East London, London, UK; ⁴Hans Christian Andersen Children's Hospital, Odense University Hospital, Odense, Denmark; ⁵Department of Mother and Child Health, The Referral Centre for Food Allergy Diagnosis and Treatment Veneto Region, University of Padua, Padua, Italy; ⁶The David Hide Asthma and Allergy Research Centre, St Mary's Hospital, Newport, Isle of Wight, UK; ⁷NHRI Respiratory Biomedical Research Unit, University Hospital Southampton NHS Foundation Trust, Southampton, UK; ⁸Faculty of Medicine, University of Southampton, Southampton, UK; ⁹Hospital Medica Sur, Mexico City, Mexico; ¹⁰Division of Allergy and Clinical Immunology, National Heart and Lung Institute, Imperial College London, Royal Brompton Hospital, London, UK; ¹¹Division of Asthma, Allergy and Lung Biology, Department of Paediatric Allergy, MRC & Asthma Centre in Allergic Mechanisms of Asthma, King's College London, London, UK; ¹²St Thomas NHS Foundation Trust, London, United Kingdom; ¹³Department of Allergy & Immunology, Hospital Quirónsalud Bizkaia, Bilbao, Spain; ¹⁴Allergy & Asthma Center Westend, Berlin, Germany; ¹⁵Clinic for Pediatric Pneumology and Immunology, Charité Medical University Berlin, Berlin, Germany; ¹⁶Department for Pediatric Pneumology and Immunology, Charité, Berlin, Germany; ¹⁷Department of Pediatrics, University of Messina, Messina, Italy; ¹⁸Institute of Human Development, University of Manchester, Manchester, UK; ¹⁹Allergy Department, 2nd Pediatric Clinic, University of Athens, Athens, Greece; ²⁰Department of Otorhinolaryngology, Head and Neck Surgery, Medical Faculty Mannheim, Universitätsmedizin Mannheim, Heidelberg University, Mannheim, Germany; ²¹Center for Rhinology and Allergy, Wiesbaden, Germany; ²²University of Edinburgh, Edinburgh, UK; ²³Netherlands Anaphylaxis Network, The Netherlands

To cite this article: Kristiansen M, Dhami S, Netuveli G, Halken S, Muraro A, Roberts G, Larenas-Linnemann D, Calderon MA, Penagos M, Du Toit G, Ansotegui I, Kleine-Tebbe J, Lau S, Matricardi PM, Pajno G, Papadopoulos NG, Pfarr O, Ryan D, Santos AF, Timmermans F, Wahn U, Sheikh A. Allergen immunotherapy for the prevention of allergy: A systematic review and meta-analysis. *Pediatr Allergy Immunol* 2017; 28: 18–29.

Keywords

allergen immunotherapy; allergic diseases; allergy; atopy; prevention; sensitization

Correspondence

Sangeeta Dhami, Evidence-Based Health Care Ltd, EH17 8UD Edinburgh, UK
E-mail: sangeetadhami@hotmail.com

*Joint first authorship.

Accepted for publication 17 September 2016

DOI:10.1111/pai.12661

Abstract

Background: There is a need to establish the effectiveness, cost-effectiveness, and safety of allergen immunotherapy (AIT) for the prevention of allergic disease.

Methods: Two reviewers independently screened nine international biomedical databases. Studies were quantitatively synthesized using random-effects meta-analysis.

Results: A total of 32 studies satisfied the inclusion criteria. Overall, meta-analysis found no conclusive evidence that AIT reduced the risk of developing a first allergic disease over the short term (RR = 0.30; 95% CI: 0.04–2.09) and no randomized controlled evidence was found in relation to its longer-term effects for this outcome. There was, however, a reduction in the short-term risk of those with allergic rhinitis developing asthma (RR = 0.40; 95% CI: 0.30–0.54), with this finding being robust to a pre-specified sensitivity analysis. We found inconclusive evidence that this benefit was maintained over the longer term: RR = 0.62; 95% CI: 0.31–1.23. There was evidence that the risk of new sensitization was reduced over the short term, but this was not confirmed in the sensitivity analysis: RR = 0.72; 95% CI: 0.24–2.18. There was no clear evidence of any longer-term reduction in the risk of sensitization: RR = 0.47; 95% CI: 0.08–2.77. AIT appeared to have an acceptable side effect profile.

Conclusions: AIT did not result in a statistically significant reduction in the risk of developing a first allergic disease. There was, however, evidence of a reduced short-term risk of developing asthma in those with allergic rhinitis, but it is unclear whether this benefit was maintained over the longer term. We are unable to comment on the cost-effectiveness of AIT.

ALLERGEN IMMUNOTHERAPY FOR THE PREVENTION OF ALLERGY: A SYSTEMATIC REVIEW AND META-ANALYSIS

pal Netuveli³, Susanne Halken⁴, Antonella Muraro⁵, Graham Moises A. Calderon¹⁰, Martin Penagos¹⁰, George Du Toit^{11,12}, be¹⁴, Susanne Lau¹⁵, Paolo Maria Matricardi¹⁶, Giovanni er Pfarr^{20,21}, Dermot Ryan²², Alexandra F. Santos^{11,12}, Frans ³, Ulrich Wahn¹⁶, Aziz Sheikh²²

Kristiansen M et al. Allergen immunotherapy for the prevention of allergy: A systematic review and meta-analysis. PAI 2017; 28(1): 18-29.

SAIT kauzální – přehodnocení EBM

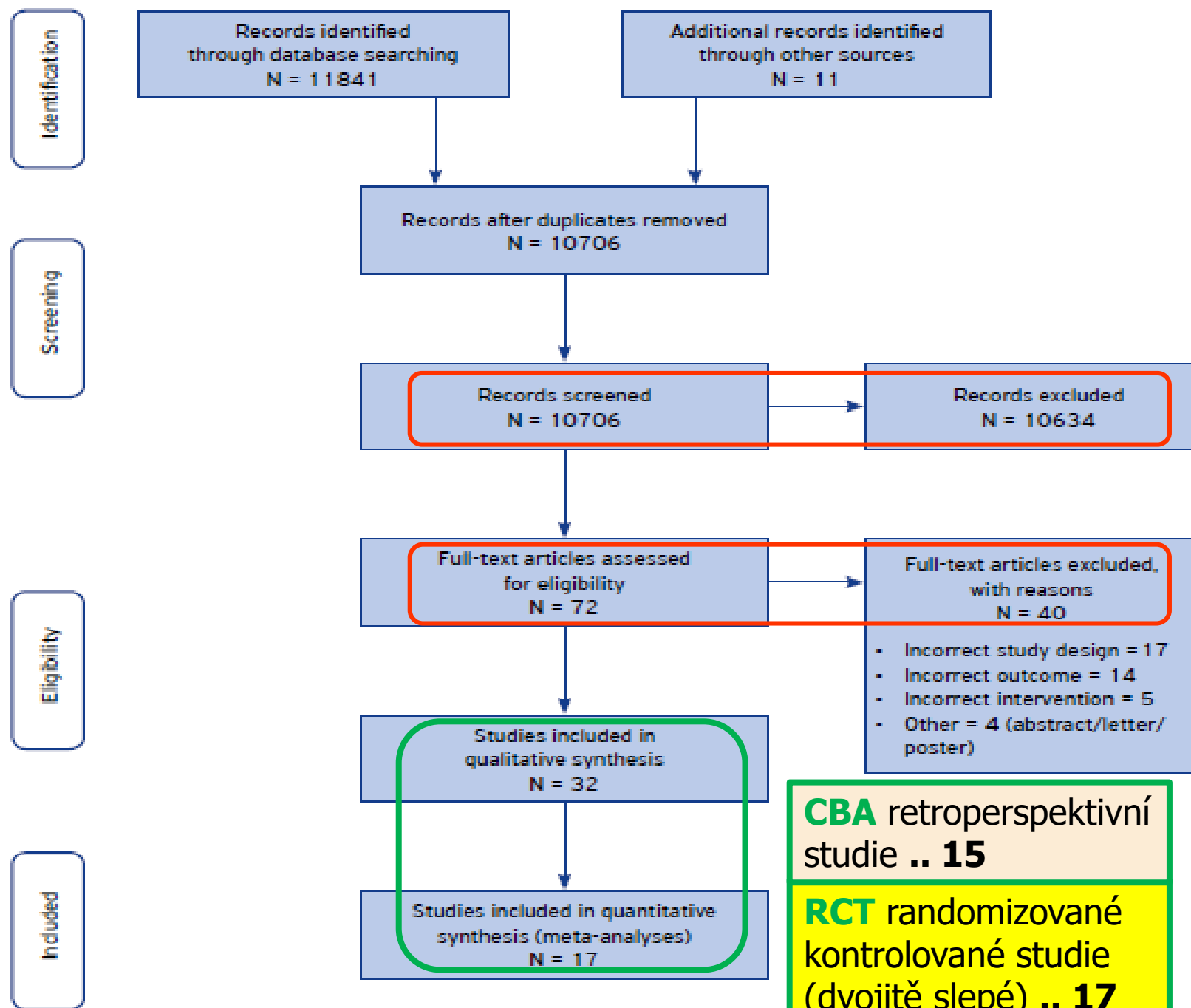


Figure 2 PRISMA flow diagram

SAIT – prevence spreadingu /RCT/

(krátkodobě tj. v průběhu SAIT a do 2 let po SAIT)

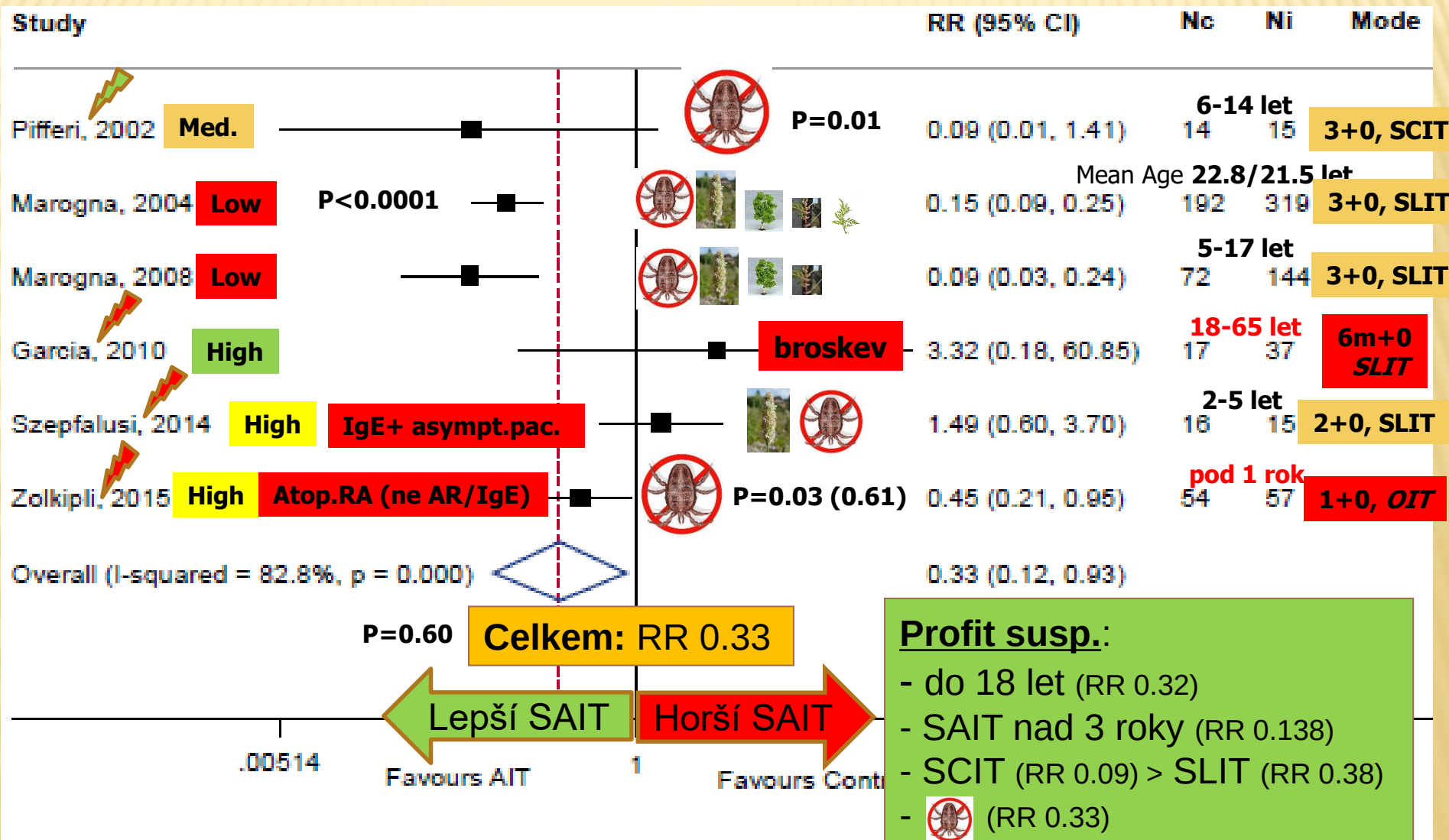


Figure 6 Random-effects meta-analysis of effectiveness of AIT in short-term prevention of allergic sensitization. Nc = number in control group; Ni = number in intervention group; mode = route of administration of AIT.

SAIT – prevence spreadingu /RCT/ (dlouhodobě tj. 2 roky po skončení AIT a více)

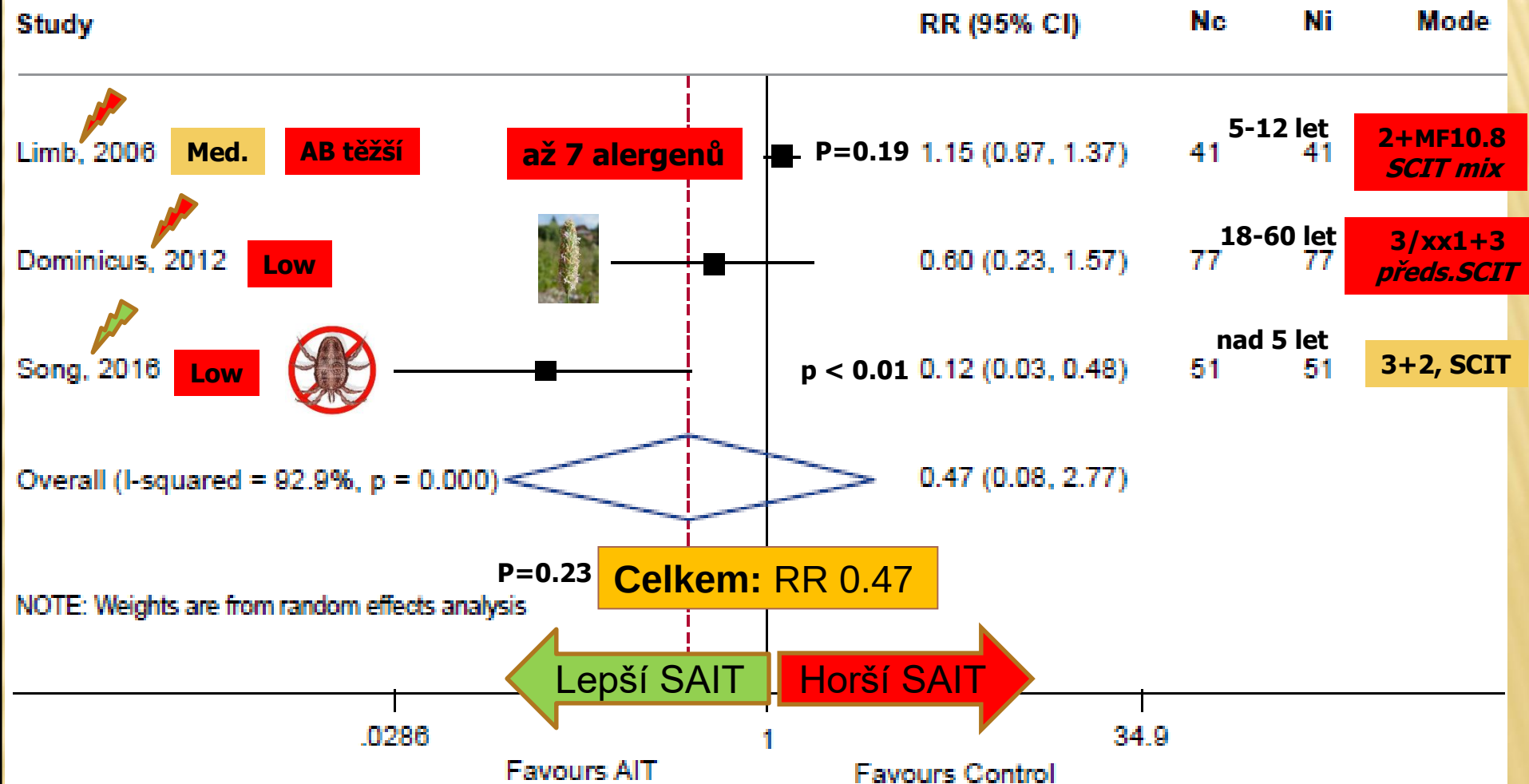


Figure 7 Random-effects meta-analysis of effectiveness of AIT in long-term prevention of allergic sensitization. Nc = number in control group; Ni = number in intervention group; mode = route of administration of AIT.

SAIT – **prevence spreadingu** /CBA studie, např./

Prevention of new sensitizations in monosensitized subjects submitted to specific immunotherapy or not. A retrospective study * Purello-D'Ambrosio F. et al. Clin.Exp.All. 2001; 31: 1295-1302.

Retroperspektivní studie – 8396 pacientů (7182 AIT), různé alergen, AR i AR společně s AB. Léčba AIT 4 roky, posuzováno po 4 (T1) a 7 letech (T2).

	Number of patients	Polysensitized T1 (%)	Polysensitized T2 (%)
SAIT léčba			
Subgroup A1 (rhinitis)	2938	620 (21.10)	702 (23.89)
Subgroup A2 (asthma and rhinitis)	4244	1086 (25.59)	1234 (29.07)
Group A (total)	7182	1706 (23.75)	1936 (26.96)
bez SAIT			
Subgroup B1 (rhinitis)	499	318 (63.72)	356 (71.34)
Subgroup B2 (asthma and rhinitis)	715	508 (71.05)	576 (80.56)
Group B (total)	1214	826 (68.04)	932 (76.77)

SAIT bránila rozvoji polysenzibilizace v čase u AR±AB
(při 4-leté léčbě SAIT bylo po celkem 7 letech /tj. 4+3/ postiženo **27% pacientů SAIT léčených** vs. **77% pacientů SAIT NEléčených**).

Spreading alergenový a SAIT

Allergy

REVIEW ARTICLE

Efficacy of allergen immunotherapy in reducing the likelihood of developing new allergen sensitizations: a systematic review

D. Di Bona¹, A. Plaia², M. S. Leto-Barone³, S. La Piana³, L. Macchia¹ & G. Di Lorenzo³

¹Scuola e Cattedra di Allergologia e Immunologia Clinica, Dipartimento dell'Emergenza e dei Trapianti d'Organo (D.E.T.O.), Università di Bari 'Aldo Moro', Bari; ²Dipartimento di Scienze Economiche Aziendali e Statistiche, Università degli Studi di Palermo, Palermo, Italy;

³Dipartimento BioMedico di Medicina Interna e Specialistica (Di.Bi.M.I.S.), Università degli Studi di Palermo, Palermo, Italy

To cite this article: Di Bona D, Plaia A, Leto-Barone MS, La Piana S, Macchia L, Di Lorenzo G. Efficacy of allergen immunotherapy in reducing the likelihood of developing new allergen sensitizations: a systematic review. *Allergy* 2017; 72: 691–704.

Keywords

allergen immunotherapy; asthma; GRADE; rhinoconjunctivitis; systematic review.

Correspondence

Prof. Gabriele Di Lorenzo, MD, Dipartimento BioMedico di Medicina Interna e Specialistica (Di.Bi.M.I.S.), Via del Vespro, 141, Palermo 90127, Italy.
Tel.: 0039 091 6552987
Fax: 0039 091 6552986
Email: gabriele.diorenzo@unipa.it

Accepted for publication 4 December 2016

DOI:10.1111/aji.13104

Edited by: Thomas Biele

Abstract

Background: Guidelines and position papers indicate that allergen immunotherapy (AIT) is the only disease-modifying treatment, including prevention of the onset of new allergen sensitizations. However, this preventive effect was shown by only a few observational studies. Our aim was to systematically review the efficacy of AIT in preventing the onset of new allergen sensitizations.

Methods: Computerized bibliographic searches of Medline, EMBASE, and the Cochrane Library (through June 2015) were supplemented with manual searches of reference lists. Observational studies or randomized controlled trials with a long-term observation period were included. Paired reviewers extracted data about study characteristics and assessed biases. The end point was the risk difference in the onset of new allergen sensitizations between patients treated with AIT and pharmacotherapy. The strength of the evidence was graded based on the risk of bias, consistency, and magnitude of effect, according to the GRADE Working Group's guide.

Results: Eighteen studies (1049 children, 10 057 adults) met the inclusion criteria. The risk of bias was high in all but one study. Low evidence supports the position that AIT prevents the onset of new allergen sensitizations, with 10 of 18 studies reporting a reduction in the onset of new sensitizations in patients treated with AIT vs placebo. Small studies and studies with a shorter follow-up showed the highest benefit of AIT.

Conclusions: The overall evidence provides a low-grade level of the evidence supporting the efficacy of AIT in preventing the onset of new allergen sensitizations, but high-quality studies could change this estimate.

Allergen immunotherapy (AIT) has been proven effective, with variable clinical benefit, in reducing symptoms and the use of antisympomatic medications in patients with allergic rhinoconjunctivitis and asthma (1–3). In contrast to antisympomatic medications, AIT, administered by the subcutaneous (SCIT) or sublingual (SLIT) route in clinical practice, may have persisting effects after its discontinuation, as it acts through a modification of the immune response. Among these persisting effects, the ability to reduce the likelihood of developing new allergen sensitizations in mono- or polysensitized patients has been shown (2).

The preventive effect of AIT on the onset of new allergen sensitizations was reported in many reviews, position

papers, and consensus conference (4–13). However, to support this conclusion the findings from only a few observational studies performed on children and adults were examined in these reports, and an extensive review of the literature has not been conducted, yet (14). Therefore, the primary objective of this study was to evaluate the strength of the evidence of the effect of AIT on prevention of new allergen sensitizations in children and adults. We reviewed the quality of the available studies using the GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development, and Evaluation) approach and the Cochrane Risk of Bias Assessment Tool for Non-randomized and Randomized Studies (15–17).

Di Bona D et al. Efficacy of allergen immunotherapy in reducing the likelihood of developing new allergen sensitizations: a systematic review. *Allergy* 2017; 72(5): 691_704.

Hodnoceno 18 studií (RCT i CBA, min. 3-letých) tj. 1049 dětí + 10.057 dospělých.

**RESUMÉ: prevence spreadingu
zaléčením SAIT má málo důkazů !**

**.. 8 z 18 studií neprokázalo vůbec benefit
.. AIT prospěch je jen v malých studiích
/ <100 pac./ a při krátkém follow up / do 3 let/**

TRAVINY

..individuální alergenový profil

PYL TRAVIN

POOIDEAE: CRD

APCS code	ph 8 0.35	rPh p 1	rPh p 2	rPh p 4	rPh p 5	rPh p 6	rPh p 7	rPh p 11	rPh p 12	n pos. mol.	n	%	cum. %
128	10000000	•								1	36	20,8	21
248	11111000	•	•	•	•	•				5	21	12,1	33
160	10100000	•		•						2	10	5,8	39
184	10111000	•		•	•	•				4	8	4,6	43
186	10111010	•		•	•	•		•		5	8	4,6	48
251	11111011	•	•	•	•	•		•	•	7	8	4,6	53
192	11000000	•	•							2	7	4,0	57
216	11011000	•	•		•	•				4	7	4,0	61
249	11111001	•	•	•	•	•			•	6	7	4,0	65
250	11111010	•	•	•	•	•		•		6	7	4,0	69
32	100000			•						1	5	2,9	72
224	11100000	•	•	•						3	5	2,9	75
152	10011000				•	•				3	4	2,3	77
185	10111001	•		•	•	•			•	5	4	2,3	79
208	11010000	•	•		•					3	3	1,7	81
218	11011010	•	•		•	•		•		5	3	1,7	83
48	110000			•	•					2	2	1,2	84
64	1000000		•							1	2	1,2	85
144	10010000	•			•					2	2	1,2	86
162	10100010	•		•				•		3	2	1,2	87
187	10111011	•		•	•	•		•	•	6	2	1,2	88
193	11000001	•	•						•	3	2	1,2	90
217	11011001	•	•		•	•			•	5	2	1,2	91
225	11100001	•	•	•					•	4	2	1,2	92
16	10000				•					1	1	0,6	92
34	100010			•				•		2	1	0,6	93
58	111010			•	•	•		•		4	1	0,6	94
96	1100000		•	•						2	1	0,6	94
129	10000001	•							•	2	1	0,6	95
130	10000010	•						•		2	1	0,6	95
132	10000100	•					•			2	1	0,6	96
156	10011100	•			•	•	•			4	1	0,6	97
188	10111100	•		•	•	•	•			5	1	0,6	97
194	11000010	•	•					•		3	1	0,6	98
232	11101000	•	•	•		•				4	1	0,6	98
240	11110000	•	•	•	•					4	1	0,6	99
254	11111110	•	•	•	•	•	•	•		7	1	0,6	99
255	11111111	•	•	•	•	•	•	•	•	8	1	0,6	100
0	0									0	3	1,7	

Profil IgE senzibilizace
na 8 molekul bojínku
u 176 (173) dětí s pozit. sIgE
seřazeno podle klesající frekvence (n)

- Phl p1: 36 pac. .. 20.8%
- Phl p1+: 124 pac. .. 71.7%
- nonPhl p1: 13 pac. .. 7.5%
- nonPhl p1/5: 9 pac. .. 5.2%
- nonPhl p5: 78 pac. .. 45.1%

Kazuistika – CRD (alergenový profil)

Pacientka r.1976 (potíže od cca 2000 /24 let/)

× Anamnéza:

- sezona: pol.III-VIII, max.VI-VII.
- potíže: typu sezonní RK /perzistující středně těžká, vystačí s H1A tbl./
- + od roku 2013 AB /od roku 2014 konverze až na perzistující těžký typ - nutno zavést IKS/LABA, mimo sezonu potíže jen za resp. infekce/.

× Testy:

- SPT: 5 travin, bříza, pelyněk, ambrosie, merlík, plísně Alternaria
- slgE (extrakty): bojínek 37.91 kU/l, bříza 5.65, ambrosie 3.26, alternaria 0.50 kU/l.

× Intervenční:

- SLIT 5 travin (Oralair) na sezonu 2014+2015, bez efektu
- SLIT 1 travina (Grazax) na sezonu 2016+2017, bez efektu

Kazuistika – CRD (alergenový profil)

slgE vč. CRD (ImunoCAP):

- **slgE (extrakty): polysenzibilizace** – „nárůst titrů ad 2014“ /jiná laboratoř/
bojínek 37.91 .. nad 100 kU/l, kopřiva x .. 75.10, merlík x .. 33.20, jitrocel x .. 35.10, bříza 5.65 .. 30.70, ambrosie 3.26 .. 9.59, pelyněk 0 .. 1.80 kU/l.
- **pyly travin** – „nepříznivá“ **CRD polysenzibilizace** (bojínek nad 100.0, **Phl p4 85.44.**, **Phl p7 24.2**, Phl p5b 19.0, Phl p1 12.3, Phl p2 5.40 kU/l x negativní Phl p11 a Phl p12)



**NEPOKRAČOVAT
v SALT traviny**

TRAVINY

..pylová homologie

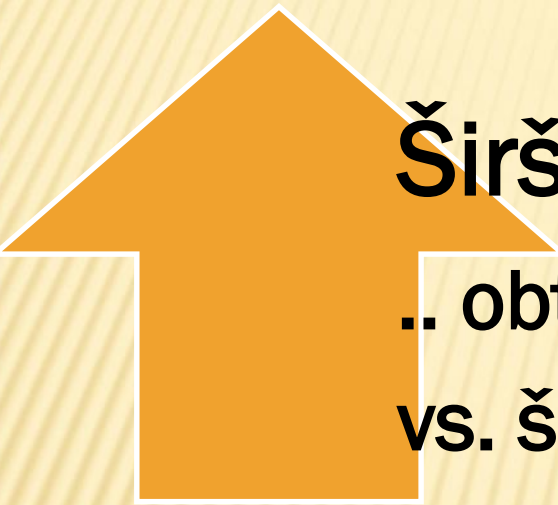
TRAVINY: HOMOLOGIE

Pooideae (traviny mírného pásma)

Pooideae									
Timothy grass		Orchard grass		Kentucky bluegrass		Perennial rye		Sweet vernal grass	
	<i>Phleum pratense</i> Native to Europe, cultivated for pasture and hay globally Pollinating May-August		<i>Dactylis</i>		<i>Poa pratensis</i>		<i>Lolium</i>		<i>Anthoxanthum odoratum</i> Native to Europe and Asia Cultivated for lawn Pollinating May-July
Ryegrass (<i>Lolium perenne</i>)  (Pooideae) Lol p 1 Bermuda grass (<i>Cynodon dactylon</i>)  (Chloridoideae) Cyn d 1 Timothy grass (<i>Phleum pratense</i>)  Phl p 1 Bahia grass (<i>Paspalum notatum</i>)  Pas n 1 (Panicoideae)									
Bahia grass  Na A sc Ah sig Pollinating most of the year peaking late spring through to autumn									
Chloridoideae grass <i>Cynodon dactylon</i>, native to south east Asia and Australia, widespread globally cultivated as urban lawn. Pollinating most of the year peaking late summer through to autumn									

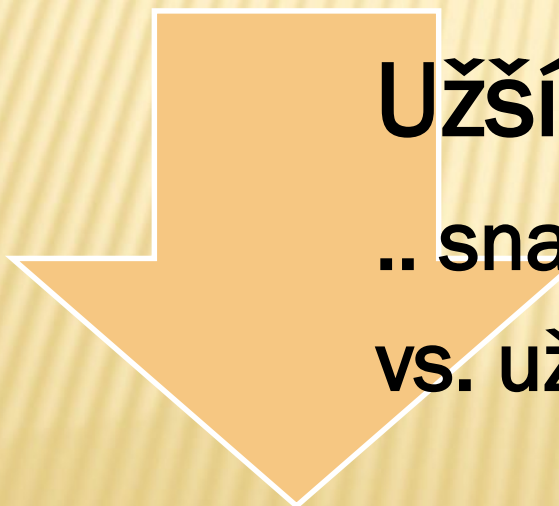
„NONPooideae“ (traviny „jižní“)

SAIT: INDIKACE - **PYL TRAVIN**



Širší přístup (5 travin)

.. obtížnější standardizace
vs. širší záběr ?



Užší přístup (1 travina)

.. snadnější standardizace
vs. užší záběr ?

TRAVINY CZ : HOMOLOGIE

- více než 250 druhů travin a obilovin – **podčeleď pooidae**.
- **silná vzájemná zkřížená reaktivita (vysoká homologie).**

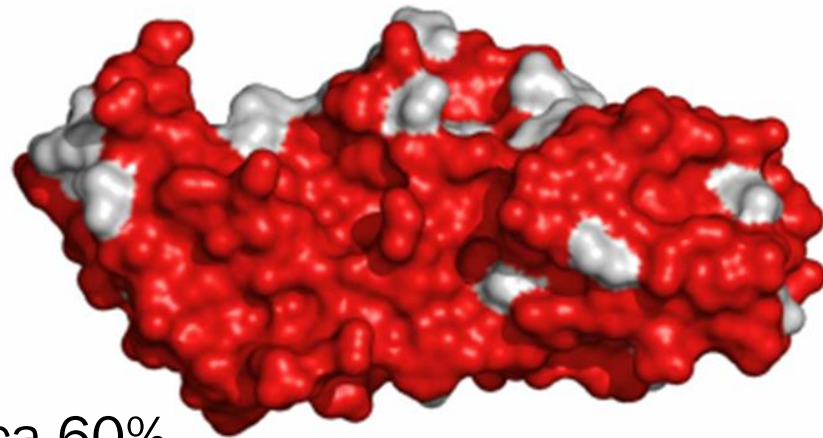
Hlavní alergeny:

- Skupina 1 (Phl p1, ..) cca 90%
- Skupina 5 (Phl p5, ..) cca 85%

Homologie molekulárního povrchu travin mírného pásma:

M. Hrabina, Molecular Immunology of grass pollen allergens, Scientific Matters, Exp 26, 2006

- Guideline on Allergen Products: Production and Quality Issues, dostupné na www.ema.europa.eu
- Jörg Kleine-Tebbe, Global Atlas of Allergy, EAACI, 2014
- EAACI Molecular Allergology User's Guide, 2016



Vedlejší alergeny: cca 60%

Červená barva označuje pozice shodné u >90% sekvencí Pooideae skupiny 1

Phleum pratense alone is sufficient for allergen-specific immunotherapy against allergy to Pooideae grass pollens

C. Hejl*, P. A. Wurtzen*, J. Kleine-Tebbe[†], N. Johansen*, L. Broge* and H. Ipsen*

*ALK-Abelló A/S, Hørsholm, Denmark and [†]Allergy and Asthma Center Westend, Berlin, Germany

BOJÍNEK: HOMOLOGIE - NEKLINICKÁ DATA

Přidání extraktu bojínku k mixům travin mírného pásma

- Mix 1: Avena elatior + Phleum pratense + Dactylis glomerata + Festuca pratensis + Poa pratensis + Lolium perenne + Secale cereale
 - Mix 2: Anthoxanthum odoratum + Phleum pratense + Dactylis glomerata + Poa pratensis + Lolium perenne („5 trav“)
 - Mix 3: Holcus lanatus + Phleum pratense + Dactylis glomerata + Festuca pratensis + Poa pratensis + Lolium perenne
 - Mix 4: Agrostis stolonifera + Avena elatior + Phleum pratense + Dactylis glomerata + Festuca pratensis + Poa pratensis + Lolium perenne + Secale cereale + Anthoxanthum odoratum.
-
- Bojínek (Phl p), Jílek (Lol p), Srha (Dac g), Lipnice (Poa p), Tomka (Ant o)
 - Kostrava (Fes p), Psineček (Agr s), Medyněk (Hol l)
 - Žito (Sec c), Oves (Hor v)

Phleum pratense alone is sufficient for allergen-specific immunotherapy against allergy to Pooideae grass pollens

C. Hejl*, P. A. Wurtzen*, J. Kleine-Tebbe†, N. Johansen*, L. Broge* and H. Ipsen*

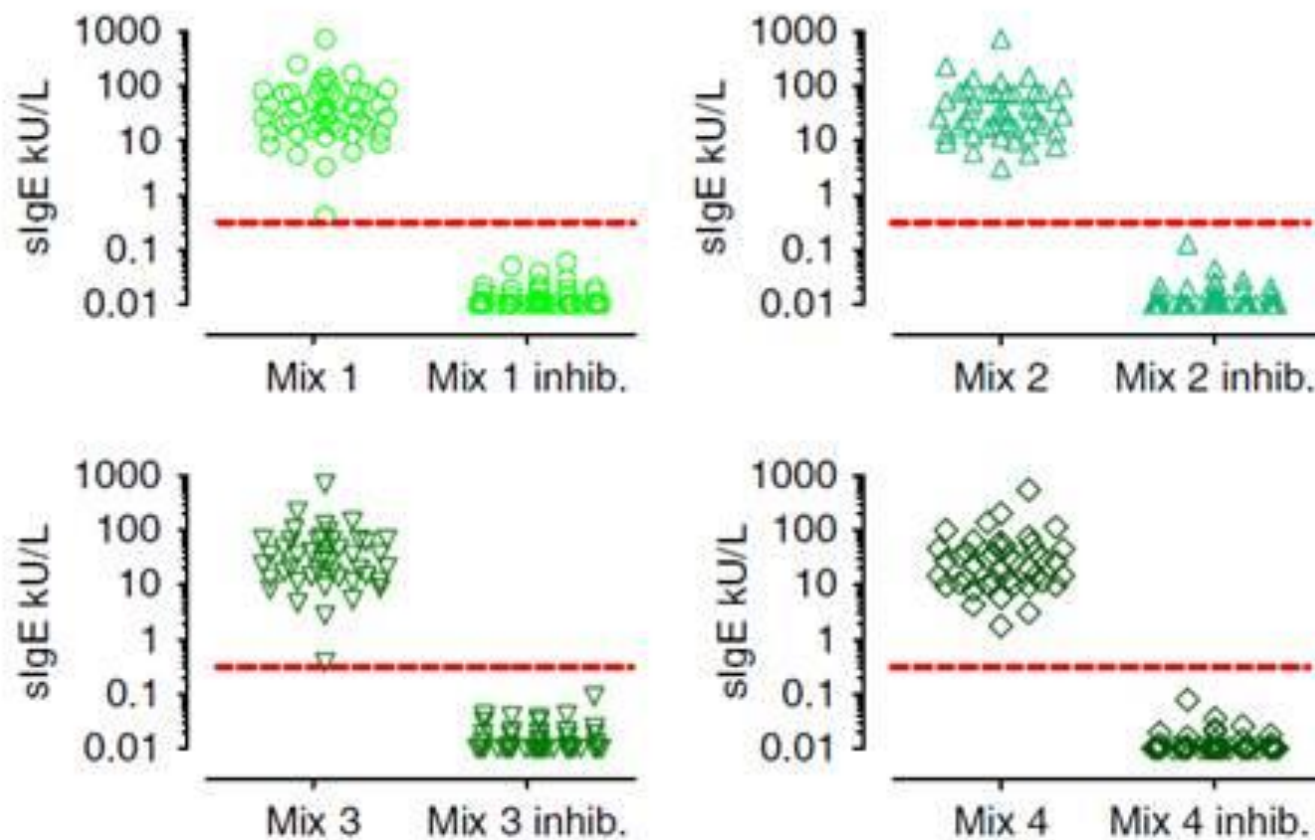
*ALK-Abelló A/S, Hørsholm, Denmark and †Allergy and Asthma Center Westend, Berlin, Germany

BOJÍNEK: HOMOLOGIE

- NEKLINICKÁ DATA

Extrakt bojínku vs. mixy travin mírného pásma

- pokles specifických IgE vazeb (skřížená reaktivita)



Phleum pratense alone is sufficient for allergen-specific immunotherapy against allergy to Pooideae grass pollens, Hejl, 2009)

Phleum pratense alone is sufficient for allergen-specific immunotherapy against allergy to Pooideae grass pollens

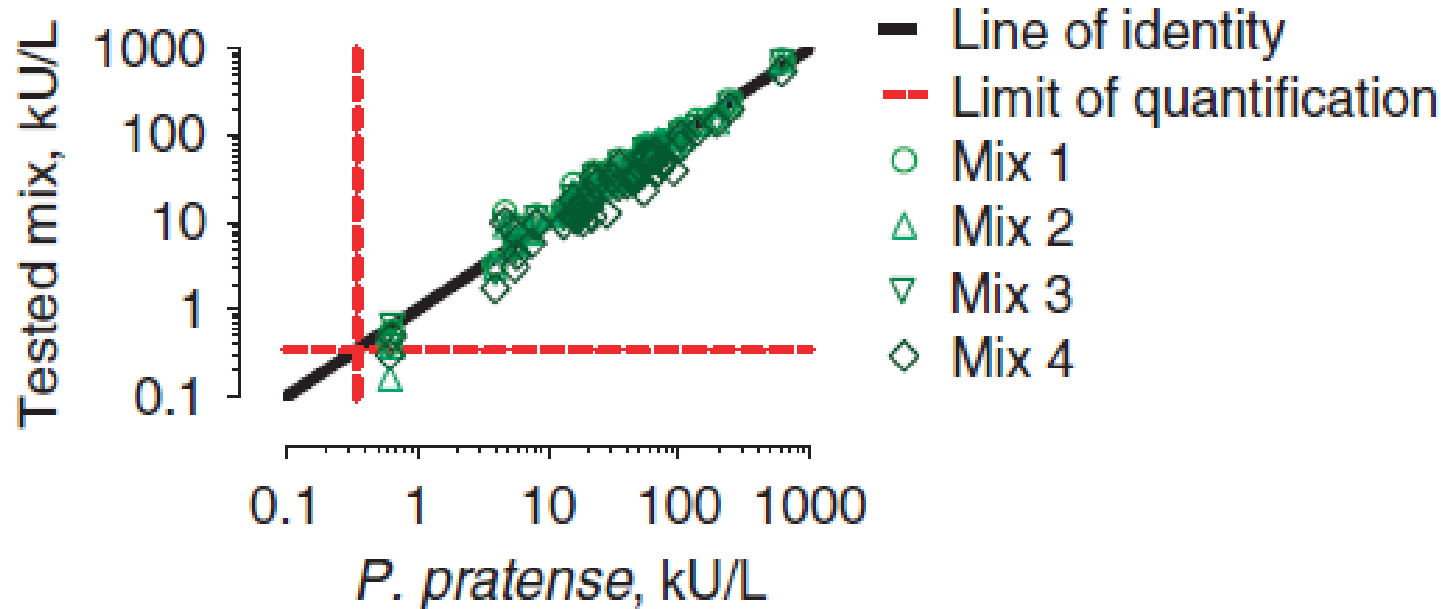
C. Hejl*, P. A. Wurtzen*, J. Kleine-Tebbe†, N. Johansen*, L. Broge* and H. Ipsen*

*ALK-Abelló A/S, Hørsholm, Denmark and †Allergy and Asthma Center Westend, Berlin, Germany

BOJÍNEK: HOMOLOGIE

- NEKLINICKÁ DATA

- Extrakt bojínku vs. mixy travin mírného pásma
- korelace specifických IgE vazeb (skřížená reaktivita)



Phleum pratense alone is sufficient for allergen-specific immunotherapy against allergy to Pooideae grass pollens

C. Hejl*, P. A. Wurtzen*, J. Kleine-Tebbe†, N. Johansen*, L. Broge* and H. Ipsen*

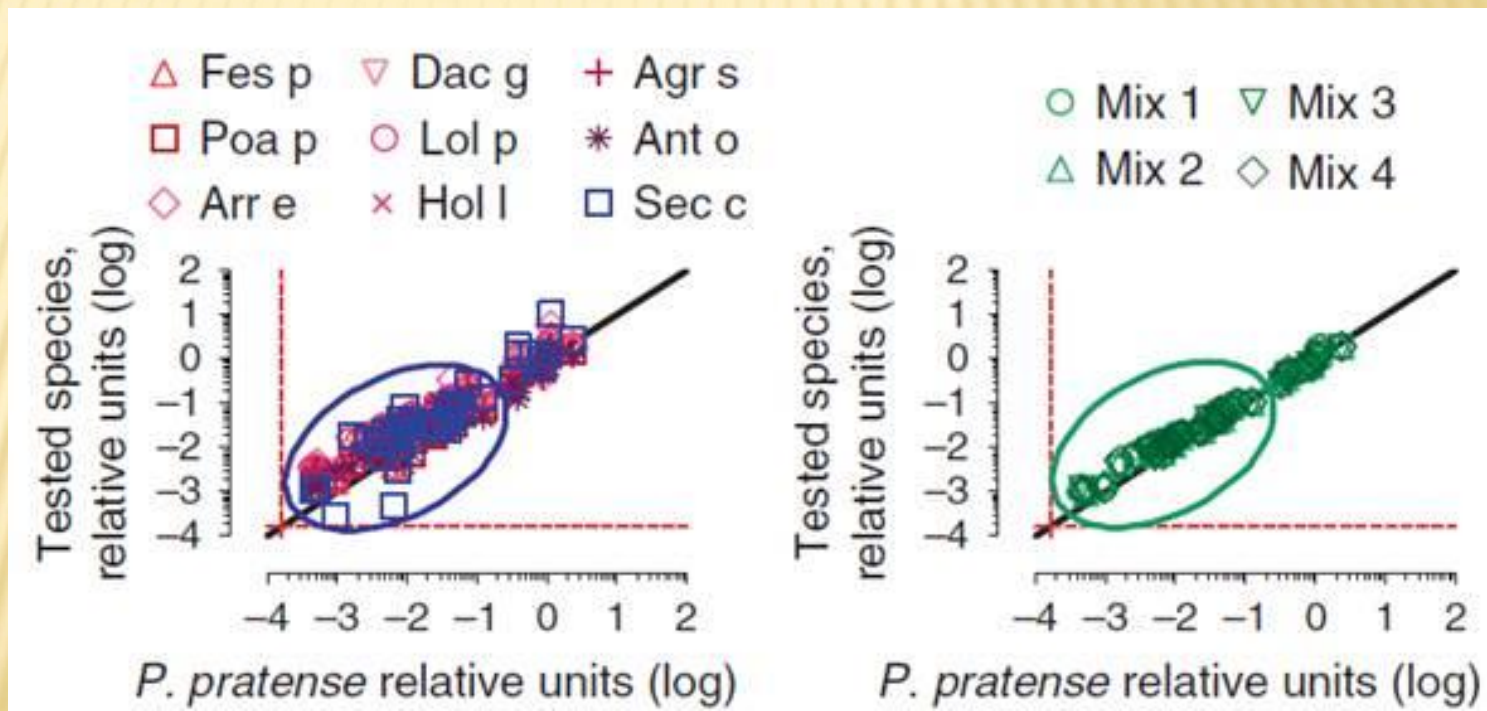
*ALK-Abelló A/S, Hørsholm, Denmark and †Allergy and Asthma Center Westend, Berlin, Germany

BOJÍNEK: HOMOLOGIE

- NEKLINICKÁ DATA

Extrakt bojínku vs. mixy i jednotlivé traviny mírného pásma u pacientů po SAIT

- korelace specifických IgG4 vazeb (skřížená reaktivita)



Phleum pratense alone is sufficient for allergen-specific immunotherapy against allergy to Pooideae grass pollens

C. Hejl*, P. A. Wurtzen*, J. Kleine-Tebbe†, N. Johansen*, L. Broge* and H. Ipsen*

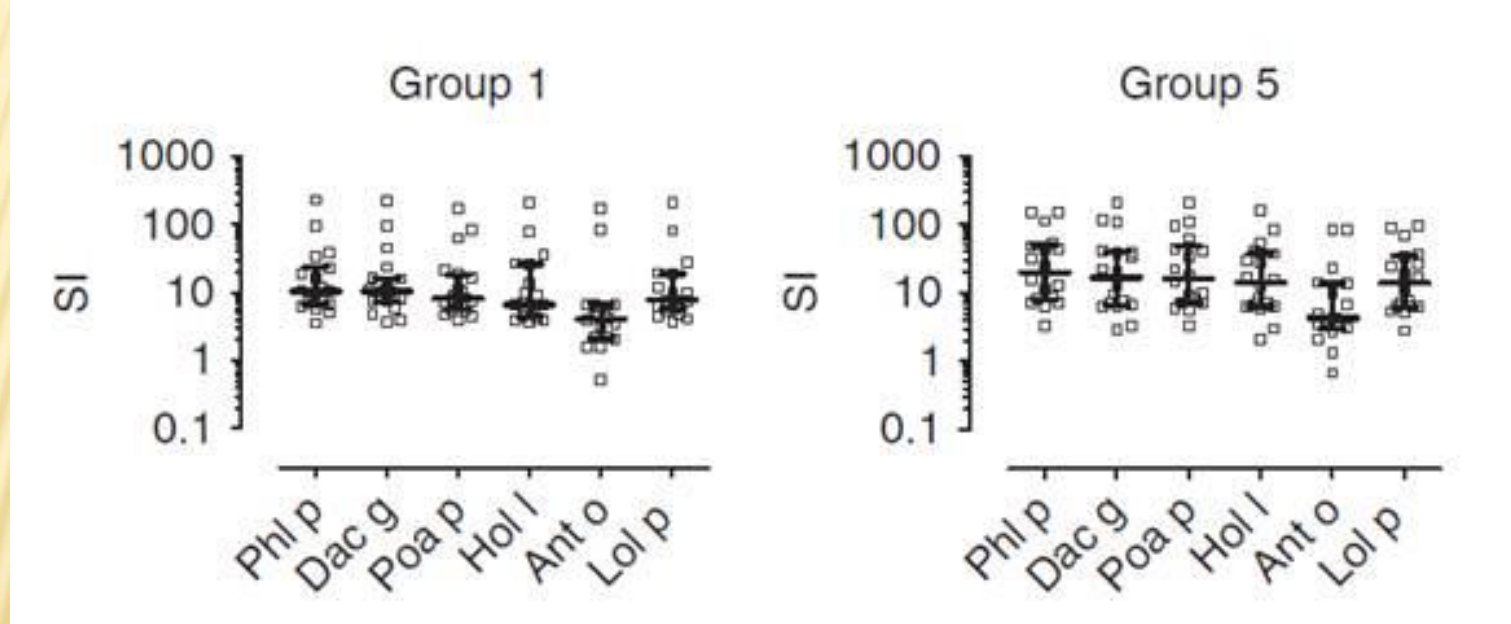
*ALK-Abelló A/S, Hørsholm, Denmark and †Allergy and Asthma Center Westend, Berlin, Germany

BOJÍNEK: HOMOLOGIE

- NEKLINICKÁ DATA

Extrakt bojínku vs. jiné traviny mírného pásma

- stimulace bojínkových T buněčných linií dalšími travami



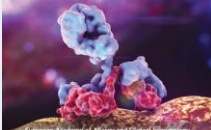
GRAZAX: HOMOLOGIE - KLINICKÁ DATA

Study (First author, year, country)	Allergen(s) type							Allergen no.		Compar- ator		AIT Protocol											Short-term effective- ness			Long-term effective- ness			Safety	Quality of life	
	Grass pollen(s)	Tree pollen(s)	Weed(s)	Mold(s)	House dust mite	Cat	Dog	Other(s)	Single	Multiple	Placebo	Routine care	Active	Pre-seasonal	Co-seasonal	Continuous	Conventional	Cluster	Semi-nu3	Ru3	Ultra-nu3	Rx duration	Product type/Name (manufacturer)	Symptom score	Medication score	Combined score	Symptom score	Medication score			Combined score
Dahl, 2006, Denmark, Germany, Italy, the Netherlands, Sweden, Austria, Spain & UK	X								X		X			X	X							1 y	Grass pollen allergen tablet (GRAZAX) (75,000 SQ-T; 15 mg major allergen <i>Phleum p 5</i>)	X	X					X	
Dahl, 2006, Denmark & Sweden	X								X		X			X	X									Orodispersible grass allergen tablet (GRAZAX; approximately 15 mg major allergen <i>Phleum pratense</i> (75 000 SQ-T)	X	X					X
Bufe, 2009, Germany	X								X		X			X	X							8-23 w	Orodispersible, fast-dissolving, SQ-standardized grass allergen tablet w (Gra3ax; ALK, Hørsholm, Denmark; 75,000 SQ-T/2800 bioequivalent allergen units, approximately 15 mg Phl p 5, <i>Phleum pratense</i> major allergen 5)	X	X					X	
Durham, 2012, UK, Austria, Germany, the Netherlands, Sweden & Denmark, Results of 2 y follow-up of Dahl 2006 trial	X								X		X			X	X							3 y	SQ-standardized grass allergy tablet (Gra3ax)					X		X	



Allergen Immunotherapy Guidelines
Part 1: Systematic reviews

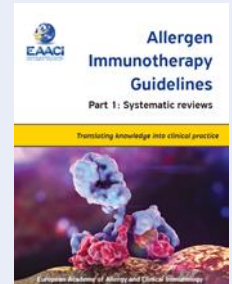
Translating knowledge into clinical practice



EAACI European Academy of Allergy and Clinical Immunology

GRAZAX: HOMOLOGIE - KLINICKÁ DATA

Author/ year/ country	Number of studies (N) / subjects included(n) / age	Participants: Disease status	Specified primary outcome and secondary outcomes of interest	Comparators (intervention/con- trols)/ route of administration	Type of allergy and allergens used for AIT	Quality	Main outcome/key findings	Comment
Valovirta, multi- national (11 European coun- tries)	n=812 after seven months of screen- ing Age range: 5-12 yrs.	Patients with grass pol- len-induced AR, without asthma, and no overlapping symptomatic allergies.	Time to onset of asthma	SLIT vs. placebo once daily for 3 years, followed by a blinded observational period of 2 years. SQ-standardized grass allergy immunotherapy tablet	Grass.	High	In SLIT group of 398 patients 34 developed asthma and in the control group of 414, 39 developed asthma defined by strict diagnostic criteria including beta-2-reversibil- ity test, no difference demonstrated between groups $P=0.67$. At the end of the five year trial period the number of subjects with asthma symptoms or asthma medication usage in the SLIT group was less than in the placebo group (OR 0.66; $P 0.036$; 95%CI 0.45;0.97).	Not yet published but data available at EudraCT



Lečba alergických příznaků Grazaxem:

- krátkodobé studie prokazující účinnost v jedné pylové sezoně
- déledobé studie prokazující účinnost během 2-3 let léčby

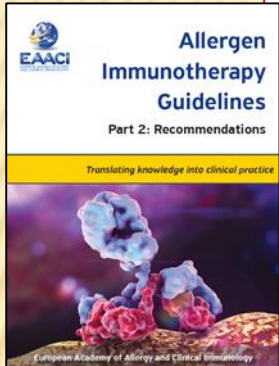
2006
2009

Chorobu modifikují účinek Grazaxu:

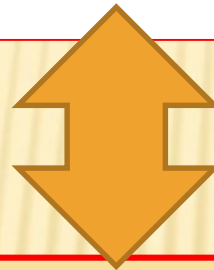
- přetrvávání účinku do dalších let po ukončení léčby
- prevence zhoršování a vzniku průduškového astmatu

2012
2016

TRAVINY CZ: HOMOLOGIE - ZÁVĚR

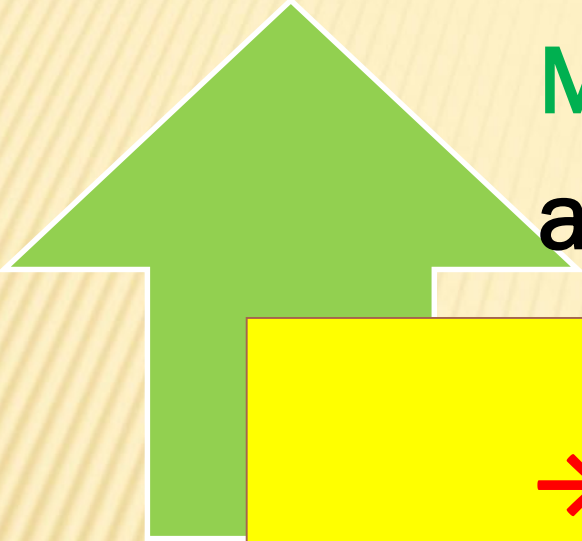


AIT extracts based on a *single allergen* specie is sufficient to cover full range of allergen species from same biological family where homology has been documented.



Léčba alergie na pyl trav lipnicovitých (Pooideae) extraktem jednoho druhu pylu z této podčeledě - bojínek - má potenciál ovlivnit alergii na jakýkoliv pyl trav z této podčeledě.

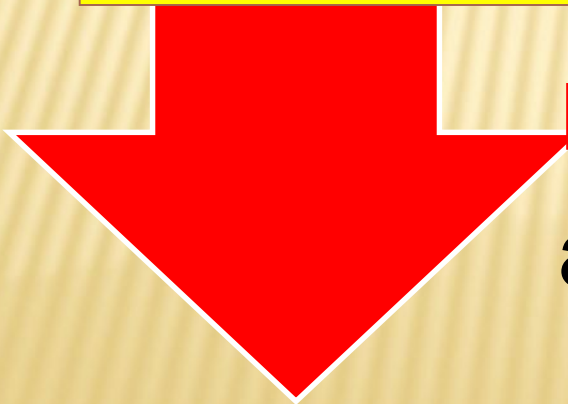
ZÁVĚR: SAIT a zahájení léčby



Monosenzibilizace
a **slabá** IgE odpověď

SAIT indikace:
→ „čím dříve, tím lépe“

- .. kumulativní dávka (monovalentní terapie)
- .. standardizace produktu (hlavní alergen)



Polysenzibilizace
a **silná** IgE odpověď

ZÁVĚR: SAIT pyly travin CZ

Širší přístup (5 travin)

**Volba SAIT pro pyly travin CZ:
→ obecně nevidím prioritu ve volbě v ČR
dostupných preparátů (1 travina vs. 5 trav)**

- .. síla klinických důkazů (léčebný efekt, kauzální efekty)
- .. alergenový profil, mobilita pacienta
- .. dostupnost a cena
- .. dávkovací schéma a uživatelský komfort
- .. servis a zvyklosti indikujícího

Užší přístup (1 travina)