

«Аллергические заболевания: из детства во взрослую жизнь»

Нижний Новгород, 3 октября 2018 года



ИНСТИТУТ ИММУНОЛОГИИ
ФМБА РОССИИ
ОСНОВАН В 1983 ГОДУ

«За пределами клинических испытаний». BREATH: исследования в реальной практике. Часть 2.

Павлова Ксения Сергеевна

Старший научный сотрудник, к.м.н., врач аллерголог-иммунолог отделения Бронхиальной астмы

Информация о финансовой заинтересованности

Настоящим лектор подтверждает, что получает гонорары за консультационные услуги в области научной и педагогической деятельности (образовательные услуги, научные статьи, участие в экспертных советах, участие в исследованиях и др.) от следующих компаний: Abbot, Astra Zeneca, ALK-Abello, Beringer, Dr Reddis, Gedeon Richter, GSK, Johnson & Johnson, Zambon, Leti, MEDA, MSD, Novartis, Sandoz, Sanofi-Aventis, Stallergenes & Greer, Takeda, TEVA, UCB.

АЛЛЕРГЕН-СПЕЦИФИЧЕСКАЯ ИММУНОТЕРАПИЯ -

**снижение чувствительности организма к
причинно-значимому аллергену путем
введения постепенно возрастающих доз
аллергенов.**

В результате лечения в иммунной системе происходят изменения в представительстве Т-лимфоцитов, которые влекут за собой переключение иммунного ответа с патологического IgE-ответа на «нормальный» IgG-ответ и к развитию Т-лимфоцитарной толерантности

Программа BREATH: расширение доказательной базы АСИТ в реальной клинической практике

5

ИССЛЕДОВАНИЙ
3 из них завершены

3

ОСНОВНЫЕ АЛЛЕРГЕНЫ
аллергены КДП, пыльцы трав и деревьев



Обширная база
ДАННЫХ



>150 000
ПАЦИЕНТОВ



Разработана и одобрена
**НАУЧНЫМИ
СООБЩЕСТВАМИ**

8

ЛЕТ
наблюдений



**ДЛИТЕЛЬНЫЙ
КОНТРОЛЬ**
симптомов АР и/или БА

1я

**ГЛОБАЛЬНАЯ
ПРОГРАММА ПО
АСИТ**
Исследования в
реальной клинической
практике



МАНИФЕСТАЦИЯ
астмы



Включены в
РУКОВОДСТВО ПО АСИТ ЕААСІ 2017



Accepted: 27 May 2017

DOI: 10.1111/all.13213

ORIGINAL ARTICLE

Airway Diseases

WILEY **Allergy** EUROPEAN JOURNAL OF ALLERGY
AND CLINICAL IMMUNOLOGY 

Sublingual immunotherapy provides long-term relief in allergic rhinitis and reduces the risk of asthma: A retrospective, real-world database analysis

S. Zielen¹ | P. Devillier² | J. Heinrich³ | H. Richter⁴  | U. Wahn⁵



СТЕФАН ЦИЛЕН (STEFAN
ZIELEN)
ГЕРМАНИЯ

Отделение аллергологии,
пульмонологии и
муковисцидоза, Клиника
Института Гете, Франкфурт,
Германия



УЛЬРИХ ВАНН (ULRICH
WANH)
ГЕРМАНИЯ

Отделение педиатрической
пульмонологии и иммунологии,
Медицинский университет
Шарите, Берлин, Германия



ФИЛИПП ДЕВИЛЬЕ (PHILIPPE
DEVILLIER)
ФРАНЦИЯ

Клиника Фох, Университет
Версаль Сен Квентин, Сюрен,
Франция



ИОАХИМ ХАЙНРИХ (JOACHIM
HEINRICH)
ГЕРМАНИЯ

Немецкий исследовательский
центр изучения влияния
окружающей среды на
здравоохранения ГмбХ, Институт
эпидемиологии, Нюрнберг,
Германия

ОЦЕНКА БАЗЫ ДАННЫХ IMS HEALTH®

- Общенациональные центр сбора данных из аптек
- Данные по назначениям всем пациентам Германии в системе страхования здоровья
- 60% - охват всех назначений в рамках государственной программы страхования



ИМЕЮЩИЕСЯ НА 2008 ГОД ДАННЫЕ ПОЗВОЛЯЮТ ПРОВЕСТИ ДОЛГОСРОЧНУЮ ОЦЕНКУ ЭФФЕКТИВНОСТИ ТАБЛЕТОК, СОДЕРЖАЩИХ ПЫЛЬЦУ ТРАВ, ПОСТАВЛЯЕМЫХ НА РЫНОК ГЕРМАНИИ

ДВЕ ОБШИРНЫЕ КОГОРТЫ ПАЦИЕНТОВ С АЛЛЕРГИЧЕСКИМ РИНИТОМ УМЕРЕННОЙ ИЛИ ТЯЖЕЛОЙ СТЕПЕНИ ТЯЖЕСТИ, ПРОВОЦИРУЕМЫМ ПЫЛЬЦОЙ ТРАВ

ГРУППА ПАЦИЕНТОВ,
ПОЛУЧАВШИХ СЛИТ
n = 105 069

КРИТЕРИИ ВКЛЮЧЕНИЯ

Пациенты:

- ≥ 5 лет
- > 1 назначения СЛИТ таблетки, содержащей пыльцу трав, с 2009 по 2012 год

КРИТЕРИИ ИСКЛЮЧЕНИЯ

Пациенты:

- Получали СЛИТ таблетки до наступления индексной даты
- Получали любые другие АСИТ в анамнезе
- Страдали персистирующей и/или тяжелой формой бронхиальной астмы

ПОПУЛЯЦИЯ ПАЦИЕНТОВ, НЕ
ПОЛУЧАВШИХ АСИТ
n = 15 552 229

КРИТЕРИИ ВКЛЮЧЕНИЯ

Пациенты:

- ≥ 5 лет
- ≥ 1 назначения ИнГКС в сезон пыления злаковых трав, с 2009 по 2012 год

КРИТЕРИИ ИСКЛЮЧЕНИЯ

Пациенты:

- Получали любые другие АСИТ в анамнезе
- Страдали персистирующей и/или тяжелой формой бронхиальной астмы

ГРУППА АКТИВНОЙ ТЕРАПИИ n = 2 851
n = 1 466 [таблетки, содержащие пыльцу 5 трав] / n =
1385 [таблетки, содержащие пыльцу 1 травы]

КОНТРОЛЬНАЯ ГРУППА
n = 71 275

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРИ ЛЕЧЕНИИ И ПОСЛЕ ПРЕКРАЩЕНИЯ ЛЕЧЕНИЯ



Продолжительность лечения использовалась в качестве ковариаты для коррекции результатов исследования.

Accepted: 27 May 2017

DOI: 10.1111/all.13213

ORIGINAL ARTICLE

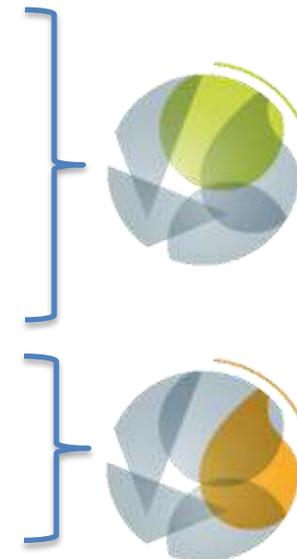
Airway Diseases

WILEY **Allergy** INTERNATIONAL JOURNAL OF ALLERGY AND CLINICAL IMMUNOLOGY **Sublingual immunotherapy provides long-term relief in allergic rhinitis and reduces the risk of asthma: A retrospective, real-world database analysis**S. Zielen¹ | P. Devillier² | J. Heinrich³ | H. Richter⁴  | U. Wahn⁵

Результаты исследования показали, что проведение СЛИТ приводит к улучшению течения АР и уменьшению потребности в фармакотерапии АР и БА на 20%, снижение частоты развития БА на 30% во время периода активного лечения и на 40% после окончания проведения СЛИТ в сравнении с контрольной группой. Также было показано долгосрочное сохранение контроля АР и БА после прекращения СЛИТ

Программа BREATH включает 5 исследований в настоящее время

- 1 Оценка таблетированных аллергенов трав для АСИТ в Германии**
....○ Ретроспективный анализ на основе базы данных IMS
- 2 Оценка таблетированных аллергенов трав для АСИТ во Франции**
....○ Ретроспективный анализ на основе базы данных IMS
- 3 Оценка аллергенов из пыльцы семейства березовых для АСИТ в Германии**
....○ Ретроспективный анализ на основе базы данных IMS
- 4 Оценка СЛИТ аллергенами КДП у детей и взрослых во Франции**
....○ Проспективное обсервационное исследование
- 5 Оценка СЛИТ аллергеном КДП (капли подъязычные) у детей во Франции**
....○ Проспективное обсервационное исследование



КРИТЕРИИ ОТБОРА: BREATH - БЕРЕЗА

АСИТ

КОНТРОЛЬ



КРИТЕРИИ ВКЛЮЧЕНИЯ

- АСИТ в течение ≥ 2 последовательных сезонов пыления березы
- Начало лечения: июнь 2009 года - май 2013 года
- ≥ 2 года наблюдения после прекращения лечения
- ≥ 1 рецепта для лечения АР за 365 дней до индексной даты

И/ИЛИ

- ≥ 2 рецептов для лечения астмы в течение 2 последовательных сезонов пыления березы



КРИТЕРИИ ИСКЛЮЧЕНИЯ

- АСИТ исследуемым препаратом в период сезона палинации до индексной даты
- АСИТ более чем одним исследуемым препаратом, исходя из анализа всей базы данных
- АСИТ каким-либо другим препаратом
- Пациенты с тяжелой формой астмы
- Пациенты с круглогодичной бронхиальной астмой без обострений в течение указанного сезона



КРИТЕРИИ ВКЛЮЧЕНИЯ

- ≥ 3 рецепта для лечения АР в 3 последовательных сезонах пыления березы

И/ИЛИ

- ≥ 3 рецепта для лечения астмы в 3 последовательных сезонах пыления березы
- ≥ 2 года последующего наблюдения после прекращения лечения



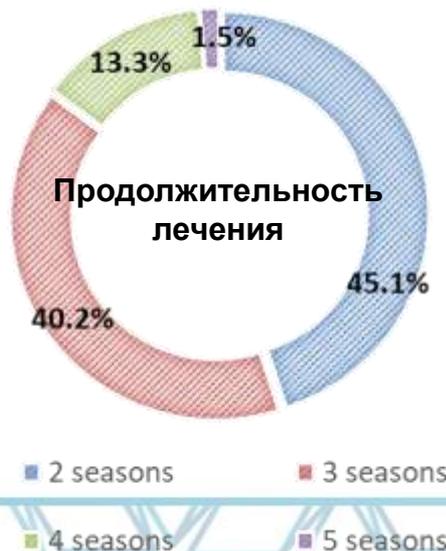
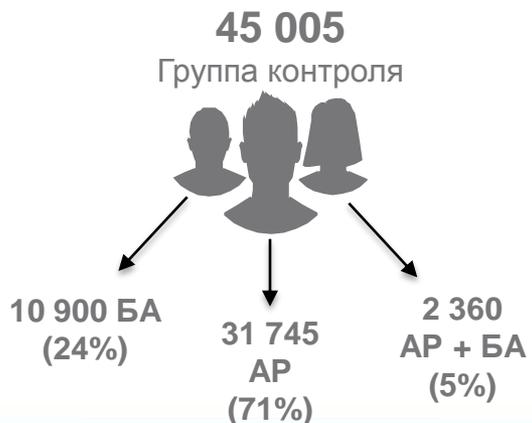
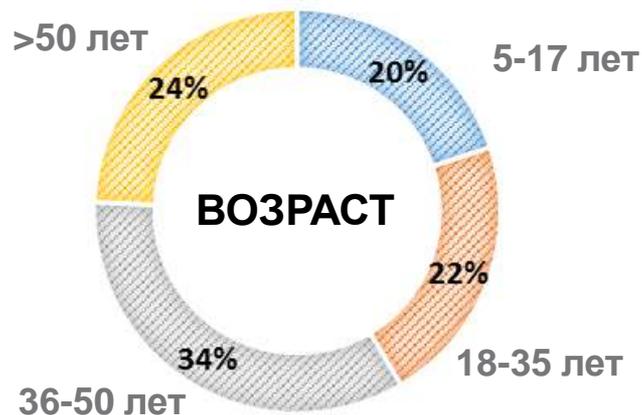
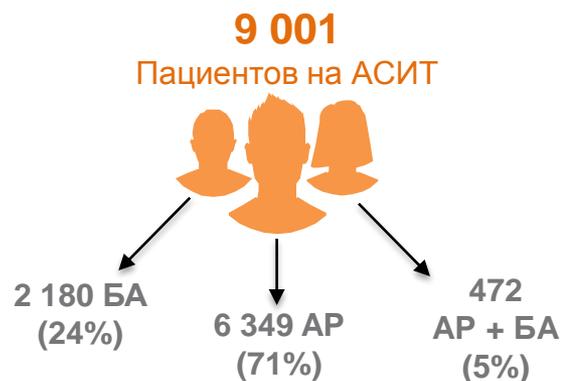
КРИТЕРИИ ИСКЛЮЧЕНИЯ

- АСИТ любым препаратом из анализа всей базы данных когда-либо
- Пациенты с тяжелой формой астмы
- Пациенты с круглогодичной бронхиальной астмой без обострений в течение указанного сезона

* Для лечения АР: назальные КС, пероральные/системные антигистаминные препараты. Для лечения БА: пероральные/системные и ингаляционные бета-2-адреномиметики кратковременного действия (КДБА), ингаляционные кортикостероиды (ИГКС), комбинация ИГКС и бета-2-адреномиметиком длительного действия (ДДБА)

Большая популяционная выборка в исследовании

Более 50 000 пациентов, включенных в исследование



**ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТЬ
НАБЛЮДЕНИЯ ПОСЛЕ
ПРЕКРАЩЕНИЯ АСИТ:**

Среднее: 4,4 года

Мин: 2 года

Макс: 6,6 года

Исследование в реальной клинической практике у пациентов с аллергией на пыльцу берёзы

6 препаратов для АСИТ,
назначаемых пациентам с
аллергией на пыльцу берёзы



**Натуральный экстракт
СЛИТ**

Сталораль®

Аллергоиды ПКИТ
(4 препарата)

Натуральный экстракт ПКИТ
(1 препарат)

Контрольная группа без АСИТ

пациенты с АР и/или БА с аллергией к пыльце берёзы лечились только симптоматическими препаратами

**ВЛИЯНИЕ
НА**

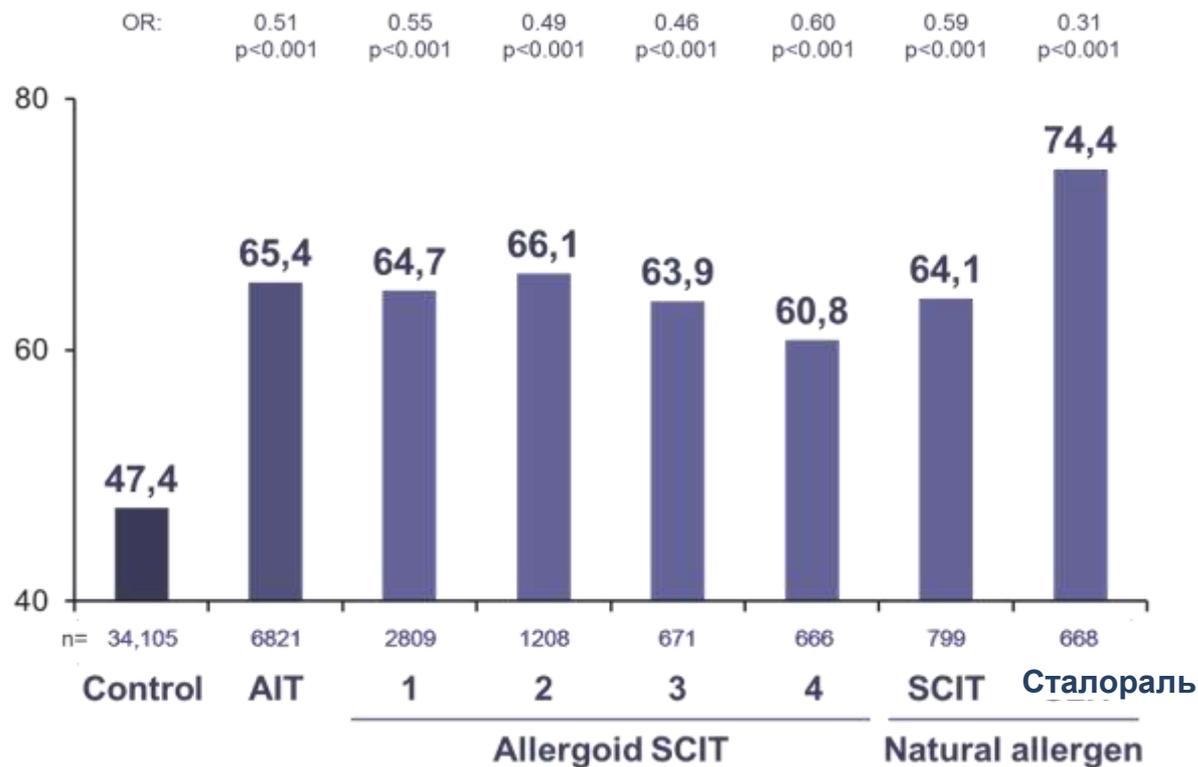
Прогрессирование
**аллергического
ринита (АР)** после
прекращения лечения

Манифестацию
**бронхиальной астмы
(БА)** во время АСИТ и
после её прекращения

Прогрессирование **БА**
после прекращения
лечения

1. ТЕЧЕНИЕ АЛЛЕРГИЧЕСКОГО РИНИТА

Доля пациентов
(%), не
использовавших
симптоматическую
терапию для
лечения АР в
период
последующего
наблюдения

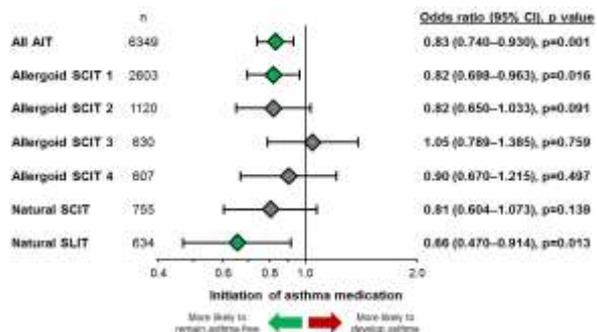


2. НАЧАЛО ПРИМЕНЕНИЯ ПРЕПАРАТОВ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ

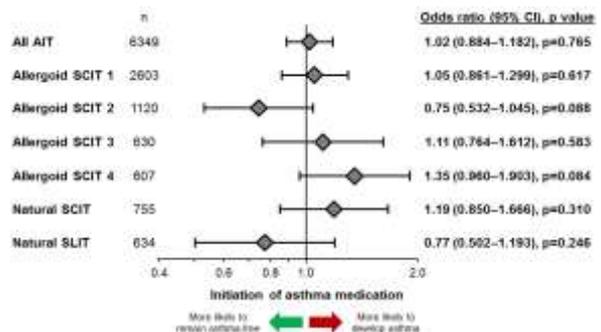
Каждый конкретный препарат сравнивался с группой, не получавшей АСИТ

Шансы начала применения препаратов для лечения бронхиальной астмы

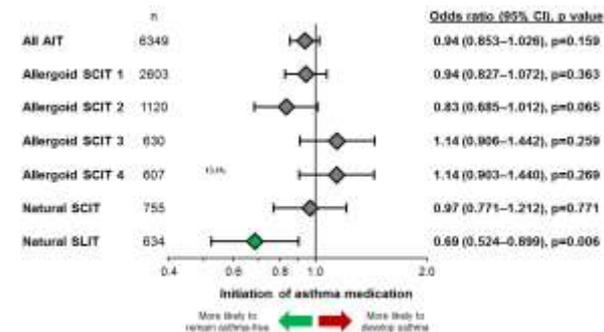
В ХОДЕ ЛЕЧЕНИЯ



ПОСЛЕ ЛЕЧЕНИЯ



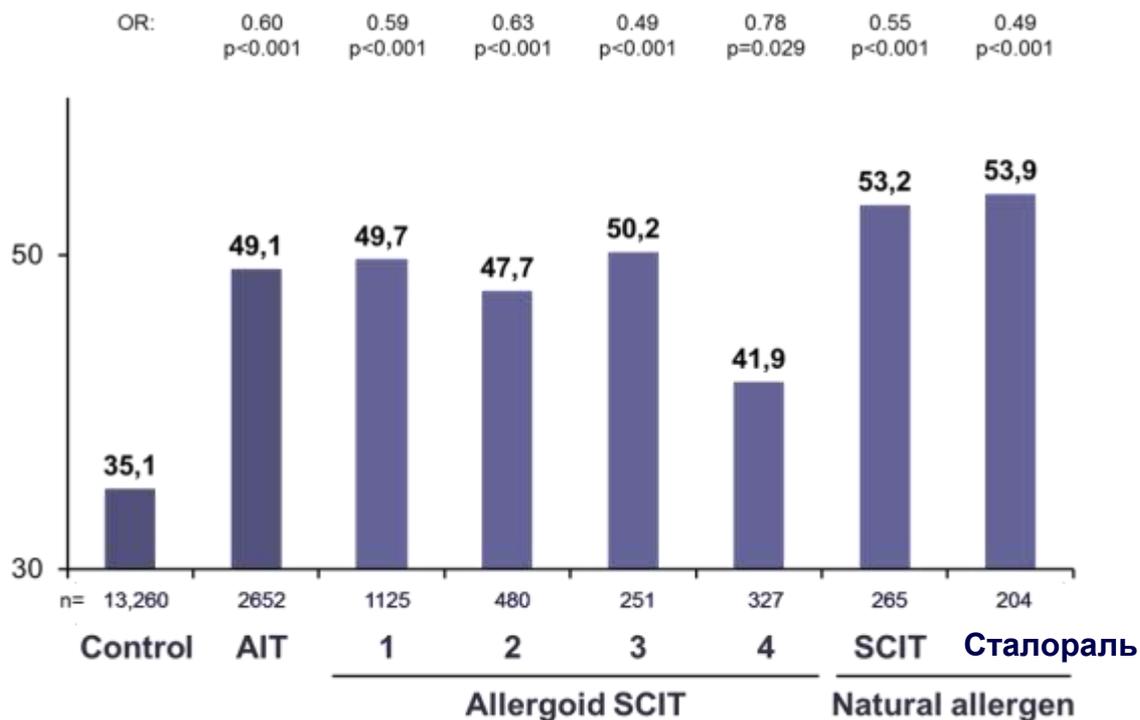
ПОЛНЫЙ АНАЛИЗ



3. ПРОГРЕССИРОВАНИЕ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ

Каждый конкретный препарат сравнивался с группой, не получавшей АСИТ

% пациентов, не использовавших препараты для лечения бронхиальной астмы в период последующего наблюдения.



Результаты исследования в реальной клинической практике у пациентов с респираторной аллергией на пыльцу берёзы

Исследование
в реальной
практике

Долгосрочное исследование – **до 8 лет отслеживания**

Было доказано, что АСИТ **эффективна** в уменьшении прогрессирования АР и астмы в течение лечения и до 6 лет **после прекращения лечения**

Была доказана эффективность АСИТ (Сталораля в том числе) в снижении случаев начала астмы **во время периода лечения**

Эффективность АСИТ **показана как в сравнении с группой контроля, так и в сравнении с подкожной иммунотерапией.**

ПКИТ И СЛИТ МОГУТ ИМЕТЬ СОПОСТАВИМУЮ ЭФФЕКТИВНОСТЬ

[J Allergy Clin Immunol Pract.](#) 2015 Mar-Apr;3(2):256-266.e3. doi: 10.1016/j.jaip.2014.09.018. Epub 2014 Nov 20.

Network meta-analysis shows commercialized subcutaneous and sublingual grass products have comparable efficacy.

Nelson H¹, Cartier S², Allen-Ramey F³, Lawton S⁴, Calderon MA⁵.

⊕ Author information

Abstract

BACKGROUND: Subcutaneous immunotherapy (SCIT) and sublingual immunotherapy (SLIT) have been shown to effectively treat grass pollen allergies, although direct comparisons are sparse.

OBJECTIVE: To estimate the relative efficacy of SLIT tablets compared with SCIT and SLIT drops in commercially available products though network meta-analysis.

METHODS: A literature search of MEDLINE, Embase, and Cochrane Library publications. Randomized, double-blind clinical trials of SCIT, SLIT drops, and SLIT tablets for grass pollen were included. Bayesian network meta-analyses estimated the standardized mean difference (SMD) across 3 immunotherapy modalities on allergic rhinoconjunctivitis symptom and medication score data from publications or received from authors. Both fixed and random effects models were investigated.

RESULTS: Thirty-seven studies were included in meta-analyses for symptom scores and 31 studies for medication scores. In the random effects model, SCIT and SLIT tablets were significantly different from placebo for symptom scores: SMDs (95% CI) of -0.32 (-0.45 to -0.18) and -0.32 (-0.41 to -0.23), respectively. No significant difference was identified for SLIT drops compared with placebo (SMD, -0.17; -0.37 to 0.04). For medication scores, significant differences compared with placebo were observed for SCIT (SMD, -0.33; 95% CI, -0.52 to -0.13), SLIT tablets (SMD, -0.23; 95% CI, -0.29 to -0.17), and SLIT drops (SMD, -0.44; 95% CI, -0.83 to -0.06). Network meta-analysis revealed no significant differences in SMDs (95% credible interval) for symptom scores (0.0145 [-0.19 to 0.23]) or medication scores (0.133 [-0.31 to 0.57]) between SLIT tablets and SCIT, or for symptom scores (-0.175 [-0.37 to 0.02]) and medication scores (0.188 [-0.18 to 0.56]) between SLIT tablets and SLIT drops.

ДОЗО-ЗАВИСИМЫЙ ЭФФЕКТ АСИТ

ORIGINAL ARTICLE

AIRWAY DISEASES

European Academy of Allergy and Clinical Immunology task force report on 'dose-response relationship in allergen-specific immunotherapy'

M. A. Calderón¹, D. Larenas², J. Kleine-Tebbe³, L. Jacobsen⁴, G. Passalacqua⁵, P. A. Eng⁶, E. M. Varga⁷, E. Valovirta⁸, C. Moreno⁹, H. J. Malling¹⁰, E. Alvarez-Cuesta¹¹, S. Durham¹ & P. Demoly¹²

¹National Heart and Lung Institute, Imperial College London, London, UK; ²Hospital Médica Sur, Mexico City, Mexico; ³Allergy & Asthma Center Westend, Berlin, Germany; ⁴Research Centre for Prevention and Health, Glostrup University Hospital, Glostrup, Denmark; ⁵Allergy and Respiratory Diseases, DIMI, Department of Internal Medicine, Genoa, Italy; ⁶Section of Allergy and Pulmonology, Children's Hospital Aarau and Lucerne, Switzerland; ⁷Department of Paediatrics, Respiratory and Allergic Disease Division, Medical University Graz, Graz, Austria; ⁸Suomen Terveystalo Allergy Clinic, Turku, Finland; ⁹Seccion de Alergia, Hospital Reina Sofia, Cordoba, Spain; ¹⁰Allergy Unit, University Hospital, Copenhagen, Denmark; ¹¹Allergy Division, Ramon & Cajal University Hospital, Alcala de Henares University, Madrid, Spain; ¹²University Hospital of Montpellier, Montpellier, France

To cite this article: Calderón MA, Larenas D, Kleine-Tebbe J, Jacobsen L, Passalacqua G, Eng PA, Varga EM, Valovirta E, Moreno C, Malling HJ, Alvarez-Cuesta E, Durham S, Demoly P. European Academy of Allergy and Clinical Immunology task force report on 'dose-response relationship in allergen-specific immunotherapy'. *Allergy* 2011; **66**: 1345–1359.

ДОЗО-ЗАВИСИМЫЙ ЭФФЕКТ АСИТ (2)

- При отсутствии выраженных побочных реакций необходимо стремиться к выполнению протокола и достижению максимальной разрешенной дозы
- При выраженных реакциях выбрать оптимально переносимую дозу и продолжить введение этой дозы в качестве поддерживающей

ПРЕДПОЛАГАЕМЫЕ МАРКЕРЫ ОЦЕНКИ ЭФФЕКТИВНОСТИ АСИТ

Allergy. 2017 Aug;72(8):1156-1173. doi: 10.1111/all.13138. Epub 2017 Apr 6.

Biomarkers for monitoring clinical efficacy of allergen immunotherapy for allergic rhinoconjunctivitis and allergic asthma: an EAACI Position Paper.

Shamji MH^{1,2,3}, Kappen JH^{1,2,3,4}, Akdis M⁵, Jensen-Jarolim E^{6,7}, Knol EF⁸, Kleine-Tebbe J⁹, Bohle B¹⁰, Chaker AM^{11,12}, Till SJ^{13,14}, Valenta R¹⁵, Poulsen LK¹⁶, Calderon MA^{1,2,3}, Demoly P¹⁷, Pfaar O^{18,19}, Jacobsen L²⁰, Durham SR^{1,2,3}, Schmidt-Weber CB¹¹.

⊕ Author information

Abstract

BACKGROUND: Allergen immunotherapy (AIT) is an effective treatment for allergic rhinoconjunctivitis (AR) with or without asthma. It is important to note that due to the complex interaction between patient, allergy triggers, symptomatology and vaccines used for AIT, some patients do not respond optimally to the treatment. Furthermore, there are no validated or generally accepted candidate biomarkers that are predictive of the clinical response to AIT. Clinical management of patients receiving AIT and efficacy in randomised controlled trials for drug development could be enhanced by predictive biomarkers.

METHOD: The EAACI taskforce reviewed all candidate biomarkers used in clinical trials of AR patients with/without asthma in a literature review. Biomarkers were grouped into seven domains: (i) IgE (total IgE, specific IgE and sIgE/Total IgE ratio), (ii) IgG-subclasses (sIgG1, sIgG4 including sIgE/IgG4 ratio), (iii) Serum inhibitory activity for IgE (IgE-FAB and IgE-BF), (iv) Basophil activation, (v) Cytokines and Chemokines, (vi) Cellular markers (T regulatory cells, B regulatory cells and dendritic cells) and (vii) In vivo biomarkers (including provocation tests?).

RESULTS: All biomarkers were reviewed in the light of their potential advantages as well as their respective drawbacks. Unmet needs and specific recommendations on all seven domains were addressed.

CONCLUSIONS: It is recommended to explore the use of allergen-specific IgG4 as a biomarker for compliance. sIgE/tIgE and IgE-FAB are considered as potential surrogate candidate biomarkers. Cytokine/chemokines and cellular responses provided insight into the mechanisms of AIT. More studies for confirmation and interpretation of the possible association with the clinical response to AIT are needed.

© 2017 John Wiley & Sons A/S. Published by John Wiley & Sons Ltd.

KEYWORDS: IgE-FAB; IgG4; allergen immunotherapy; basophil activation; biomarkers

PMID: 28152201 DOI: [10.1111/all.13138](https://doi.org/10.1111/all.13138)

7 ДОМЕНОВ ПРЕДПОЛАГАЕМЫХ БИОМАРКЕРОВ

- **1) IgE (уровень общего IgE (tIgE), специфического к аллергену IgE (sIgE) и соотношение sIgE/tIgE);**
- **2) IgG субклассы (специфические к аллергену sIgG1, sIgG4, включая соотношение sIgE/sIgG4);**
- **3) Инактивирующая активность сыворотки для IgE (IgE-FAB и IgE-BF);**
- **4) Активация базофилов;**
- **5) Цитокины и хемокины;**
- **6) Клеточные маркеры (Т регуляторные клетки, В регуляторные клетки, дендритные клетки);**
- **7) In vivo биомаркеры (включая провокационные тесты).**

А) Шкала симптомов

Назальные симптомы	Зуд в полости носа	0 - 3
	Чихание	0 - 3
	Ринорея	0 - 3
	Заложенность носа	0 - 3
Конъюнктивальные симптомы	Зуд / покраснение глаз	0 - 3
	Слезотечение	0 - 3
Средний балл дневных симптомов (dSS)		0 - 3

В) Шкала медикаментов

	Пероральные и/или топические (неседативные H1 антигистаминные (H1A))	1
	Интраназальные кортикостероиды (INS) с/или без H1A	2
	Системные кортикостероиды с/или без INS, с/или без H1A	3
Средний балл дневной потребности в медикаментах (dMS)		0 - 3

С) Комбинированная шкала симптомов и медикаментов

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

КОГДА СЛЕДУЕТ ЗАВЕРШИТЬ АСИТ?

БИОЛОГИЧЕСКИХ МАРКЕРОВ ЭФФЕКТИВНОСТИ АСИТ НЕ СУЩЕСТВУЕТ!

- 1. Симптомы сократились как минимум на 80%**
- 2. Потребление фармакотерапии уменьшилось на 80% и более**
- 3. Качество жизни улучшилось значительно**

можно завершить АСИТ!

ЭФФЕКТИВНОСТЬ АСИТ ЗАВИСИТ ОТ:

- **ПРАВИЛЬНОГО ОПРЕДЕЛЕНИЯ ПОКАЗАНИЙ / ОТСУТСТВИЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЙ К АСИТ;**
- **ПОНИМАНИЯ ПАЦИЕНТОМ ЦЕЛЕЙ И ЗАДАЧ АСИТ;**
- **АКТИВНОГО УЧАСТИЯ ПАЦИЕНТА;**
- **СОТРУДНИЧЕСТВА ВРАЧА И ПАЦИЕНТА**



ПОКАЗАНИЯ К ПРОВЕДЕНИЮ АСИТ

- **анамнез АР (риноконъюнктивита) средней или тяжелой степени проявлений**
- **атопическая БА легкой и среднетяжелой формой, контролируемой на фоне базисной терапии**
- **не менее 2 лет для пыльцевой сенсibilизации и не менее 12 месяцев для круглогодичной сенсibilизации;**
- **четкая связь обострения заболевания с контактом с причинно-значимым аллергеном (сезонные обострения, соответствующие региональному календарю пыления причинно-значимых аллергенов для пыльцевой сенсibilизации);**
- **потребность в симптоматической терапии;**
- **подтвержденная сенсibilизация (положительные результаты кожных проб и/или уровень специфических IgE ≥ 2 класса реакции; $\geq 0,7$ кМЕ/л).**

Спасибо за внимание!



Тел.: +7 (499) 616-49-25
Раб.: +7 (499) 612-86-82
E-mail: instimmun@nrcii.ru
Website: www.nrcii.ru