

СУБЛИНГВАЛЬНАЯ ИММУНОТЕРАПИЯ НАСТОЯЩЕЕ И БУДУЩЕЕ

Джованни Пассалакка

**Отделение аллергических и респираторных заболеваний
Научно исследовательского клинического института
Госпиталя Мартино, Университет г. Генуя, Италия**



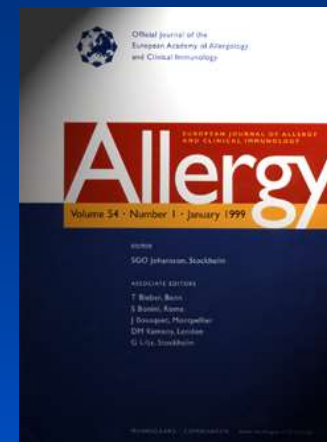
МОСКВА, 19 ФЕВРАЛЯ 2015 г.





**Меморандум ВАО. Терапевтические
вакцины для лечения аллергических
заболеваний
*Allergy, 1998 г.***

**Стандарты для практической
аллергенспецифической
иммунотерапии.
*Allergy, 2006 г.***

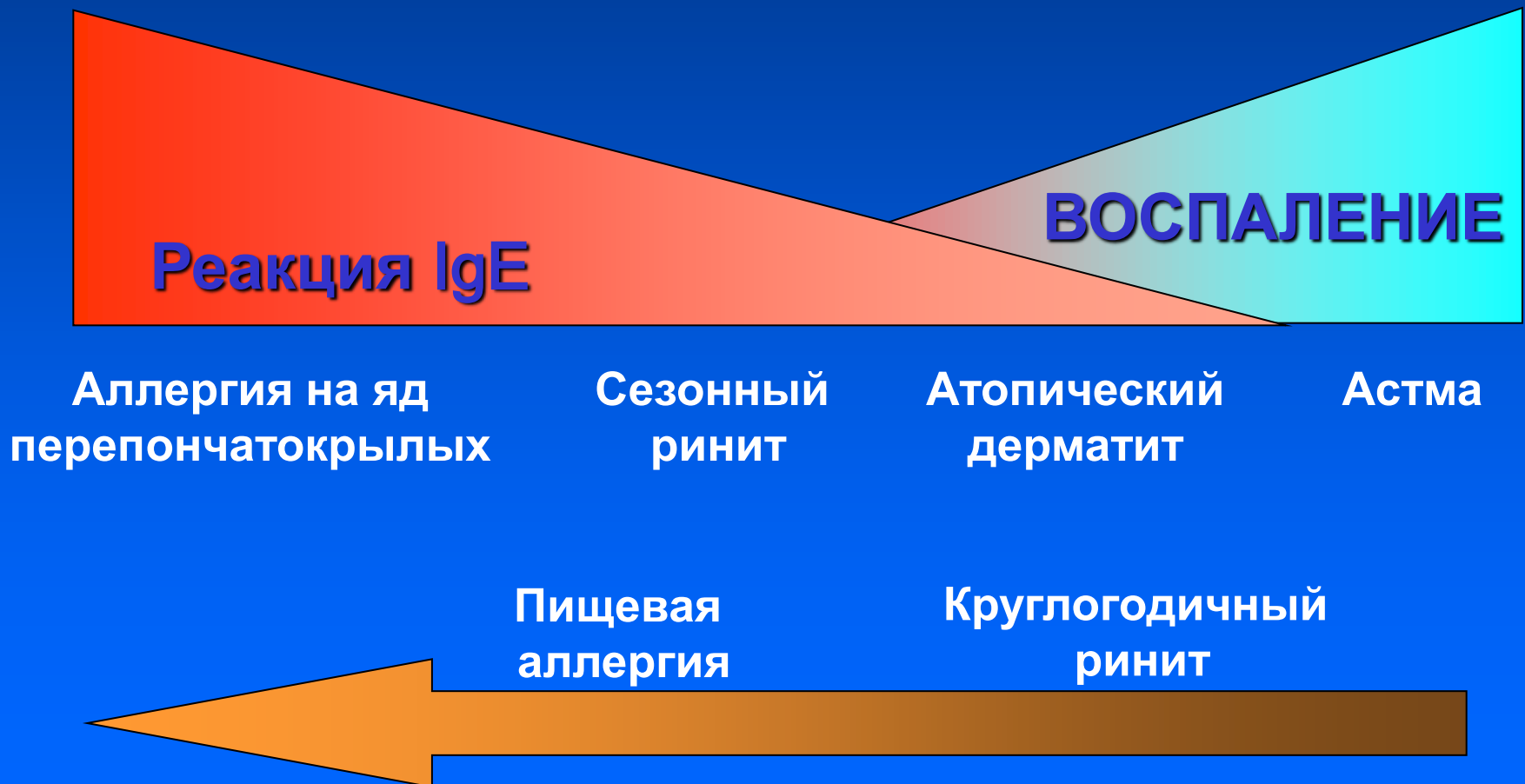


**Аллергенная иммунотерапия:
практические параметры третья
редакция
*JACI 2011***



**Сублингвальная иммунотерапия:
Новости ВАО 2013 год**

Где преимущественно работает иммунотерапия?



Механизмы иммунотерапии аэроаллергенами

Mechanisms of immunotherapy to aeroallergens

M. H. Shamji and S. R. Durham

Специфическая иммунотерапия



СИТ: остаточное действие

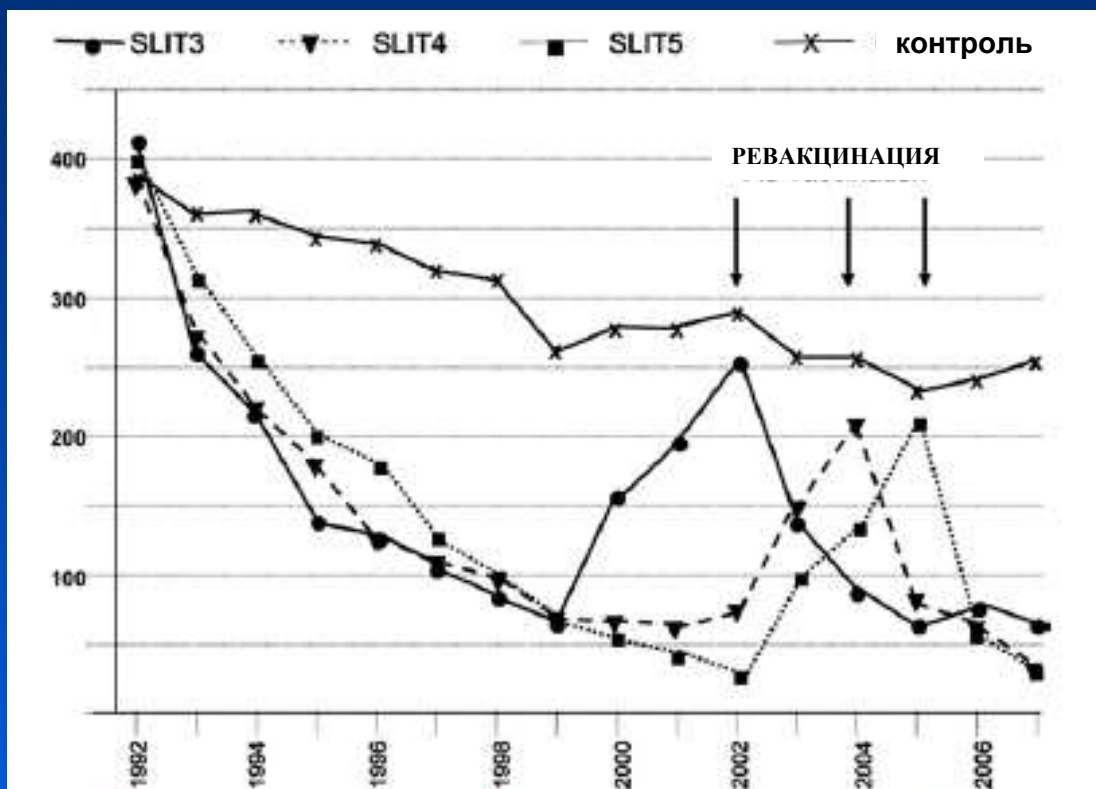


Figure 2. Symptom + medication scores year by year in 4 groups receiving mite SLIT for 3, 4, or 5 years or medications only. The arrows indicate the start of the new course of SLIT when the clinical benefit had vanished (from Marogna et al³⁷).

Рис. 2 Ежегодно измеряемая суммарная величина симптомов и потребности в медикаментах у 4-х групп, получавших СЛИТ против аллергии на клещей домашней пыли в течение 3, 4 или 5 лет или только медикаменты. Стрелки показывают начало нового курса СЛИТ когда клиническое действие закончилось.

Автор, год реф.	Аллерген	Число зарегистрированных пациентов	СИТ	Дизайн исследования	Длительность СИТ	Число прошедших лечение пациентов	Параметры для последующего наблюдения	Результаты последующего наблюдения
Мосбех, 1988	Травы	39	ПКИТ	Р-ДС-К с 2 акт. группами. Открытое ПН 6 лет.	2,5 года	32	Симптомы и потребность в медикаментах в сезон цветения	Клинический эффект ПКИТ сохранялся до 6 лет в обеих группах
Грэммер 1984	Амброзия	63	ПКИТ	Р-ДС-ПК, 2 группы + нелеченная группа. Открытое ПН 2 года.	4 месяца	63	Симптомы и потребность в медикаментах в сезон цветения	У пациентов, получавших во 2-й сезон плацебо, клинический эффект не затухал, так же, как у получавших ПКИТ. Лучший у обеих групп, чем в группе без лечения
Хедлин, 1995	Кошка/собака	32	ПКИТ	Открытое, проспективное. Открытое ПН 5 лет	3 года	30	Специфическая и неспецифическая бронхиальная провокационная проба; субъективная оценка	Устойчивый клинический эффект отмечается в течение 5 лет после окончания ПКИТ. Реакция бронхов приблизилась практически к контрольным значениям.
Дэс Рош, 1996	Клещи	40	ПКИТ	Проспективное контролируемое. Открытое ПН 3 года.	1 - 8 лет	40	Проявления симптомов астмы.	Спустя 3 года большинство лиц оставалось асимптоматичными. Длительность эффекта связана с продолжительностью ПКИТ.
Дюрэм, 1999	Травы	40	ПКИТ	Р-ДС-К 3 или 4 года ПКИТ. Одна группа продолжала на 3 года дольше.	3 – 4 года	32	Величина симптомов и потребности в медикаментах	Спустя 3 года величина симптомов и потребности в медикаментах остались низкими как в группе прекратившей, так и в группе продолжавшей поддерживающую ПКИТ.
Ди Риенцо, 2006	Клещи	60	СЛИТ	Открытое, не Р, контролируемое. Открытое ПН 5 лет.	5 лет	60	Клиническая оценка симптомов астмы.	Эффект СЛИТ на симптомы астмы сохранялся на протяжении 5 лет после прекращения
Энг, 2002	Травы	28	ПКИТ	Р-ДС-ПК Открытое ПН 6 лет.	3 года	23	Величина симптомов и потребности в медикаментах в совокупности и в отдельности	6 лет спустя совокупные величины остались низкими у группы получившей ПКИТ. Нет различия по степени потребности в медикаментах у разных групп
Тахамилер, 2007	Клещи	137	СЛИТ	Р-ДС-К 2 или 3 года СЛИТ. Открытое ПН 3 года	2 – 3 года	137	Величина симптомов и потребности в медикаментах в совокупности и в отдельности, заложенность носа	3 года спустя в обеих группах сохранились улучшения по всем параметрам по отношению к контрольным, с наилучшими показателями у группы получавшей 3 года СЛИТ.
Дюрэм, 2010	Травы	308	СЛИТ	Р-ДС-ПК Открытое ПН 1 год	3 года	257	Степень риноконъюнктивита, потребность в медикаментах.	1 год спустя, разница оставалась в пользу группы получавшей СЛИТ.
Маронья, 2010	Клещи	78	СЛИТ	Открытое, контролируемое, не Р. Открытое ПН до 15 лет	3 года 4 года 5 лет	59	Симптомы, потребность в медикаментах, назальные эозинофилы, бронхиальные тесты	У 3 групп получавших СЛИТ значительные улучшения по сравнению с контрольными. Клинический эффект сохранялся на протяжении 7 лет у групп, лечившихся 4 или 5 лет, и на протяжении 5 лет у группы, лечившейся 3 года.
Мусарра, 2010	Постенница	57	СЛИТ	Открытое, контролируемое, не Р. Открытое ПН 5 лет	3 года	57	Величина симптомов по визуальной аналоговой шкале. Тяжесть астмы/ринита.	Клинические улучшения устойчивы на протяжении 5 лет после прекращения СЛИТ, согласно ВАШ и оценки степени тяжести астмы/ринита.

Specific immunotherapy: beyond the clinical scores

Giovanni Passalacqua, MD*

AAAAI 2011

Специфическая иммунотерапия: оценка клинических результатов

Джованни Пассалаквa, д.м.н.

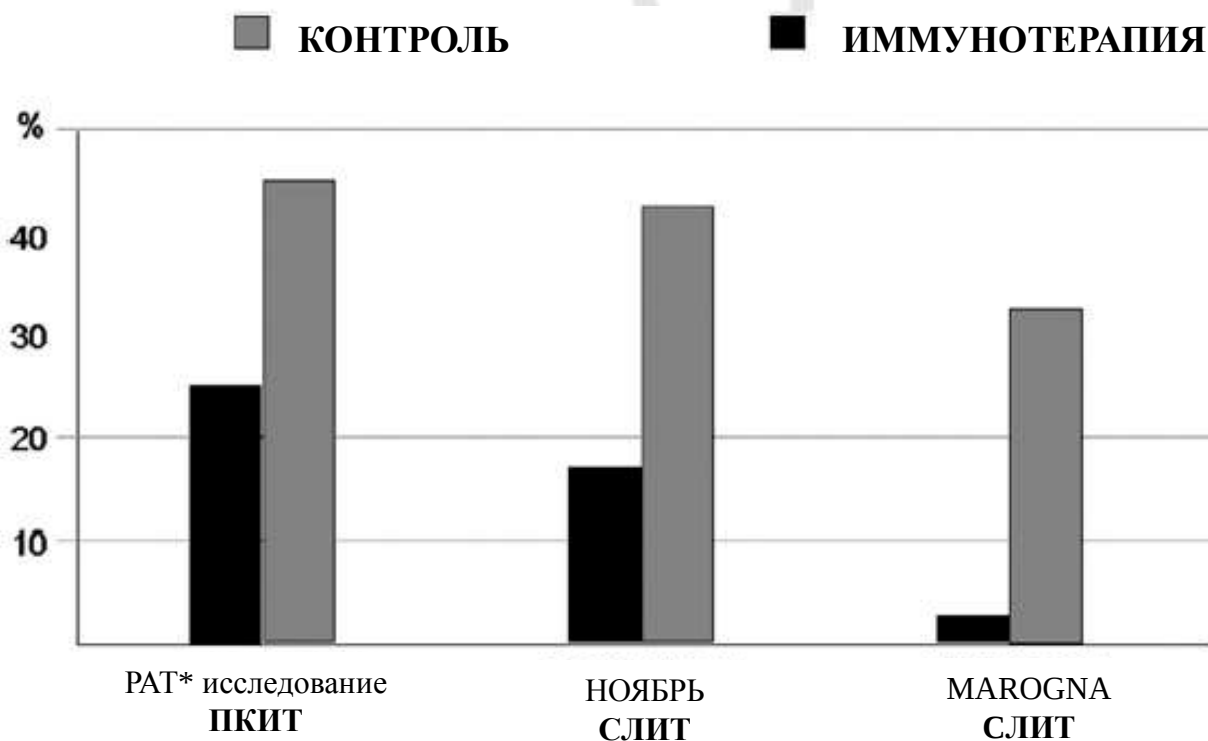


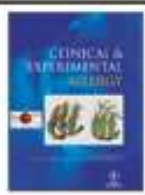
Figure 1. Percentage of children in the immunotherapy and control groups who developed asthma after 3 years, in the 3 available trials. In the study by Marogna et al,³⁷ the development of persistent asthma was assessed.

Рисунок 1 Число детей (%) в группах получавших иммунотерапию и контрольной, у которых через 3 года развилась астма, согласно 3 опубликованным исследованиям. В исследовании Марогна с соавт. оценивалось развитие персистирующей астмы

*PAT - Preventive Allergy Treatment study
(Профилактическое лечение аллергии)

1986

Скальдинг с соавт.
1-ое ДСПК
исследование



1997

Тари с соавт.
1-ое
педиатрическое
исследование

Баньяско с соавт.
Абсорбция и
кинетика
радиоактивно
меченных
аллергенов

1998 *Пассалакка с
соавт.* 1-ое
исследование
действия
аллергоидов в
таблетках



2001

*ARIA – Боскет с
соавт.* СЛИТ для
взрослых и детей



1998

ВОЗ разрешил
СЛИТ для
взрослых



1998

*Ломбарди с соавт., ДиРиенцо с
соавт.* Постмаркетинговые
исследования безопасности СЛИТ
взрослых и детей

2004

Уилсон с соавт.
1-ый Мета-анализ



2004

Новэмбер с соавт.
Профилактический
эффект



2005-2006

*Косми с соавт., Дьюрэм с
соавт., Боле с соавт.*
Механизмы СЛИТ



2006

Кокс с соавт.
1-ый обзор в
США



2006-2008

Пенагос с соавт.
Мета-анализ
результатов
СЛИТ детей



2005-2007

*ДиРьенцо с соавт., Фьоччи с соавт.,
Агостинис с соавт.* Безопасность
СЛИТ детей младше 5 лет

2006-2009 Большое Европейское рандомизированное контролируемое исследование
СЛИТ таблетированными аллергоидами пыльцы трав и регистрация в ЕС

Плацебо-контролируемые исследования СЛИТ , выполненные с 2009 г.

Автор, год	Возраст (лет)	Число зарегистрированных пациентов	Выбыло (лечение/плацебо)	Аллерген	Длительность	Доза и способ введения	Заболевание	Производитель	Основной положительный результат	Отрицательный результат
Хорак, 2009	18-50	45/44	¾	Травы	4 мес.	20 мкг. Phl p 5/день Таблетки	РК	STA	Значительное уменьшение проявлений РК в «Венской камере для провокации реакции» на 4 мес. в группе получавшей СЛИТ по сравнению с первоначальным уровнем и плацебо. Уменьшение на 29 % по сравнению с плацебо. Возрастание IgE и IgG4.	Назальное дыхание. Объем секрети. Активация базофилов
Сконер, 2010	18-50	39 ср. 36 высок. 40 плацебо	4 5 3	Амброзия	6 мес.	4,8 или 48 мкг Аmb a 1/день Дозировалось насосом	РК	GRE	Уровень симптомов/потребности в медикаментах в совокупности и потребности в медикаментах в отдельности по отношению к плацебо.	Назальные провокационные пробы, IgE. Уровень симптомов во время сезона цветения
Кортеллини, 2010	16-44	15/12	0/1	<i>Alternaria</i>	10 мес.	60 мкг Alt a 1 всего 6 мкг/мес. Капли	PKA	ANA	Значительное уменьшение совокупных показателей (-38% по сравнению с плацебо). Значительное уменьшение кожной реакции	Специфические IgE и IgG4.
Паницо, 2010	18-65	52/26	2/1	Травы	5 мес.	25 мкг. Phl p 5/день Таблетки	РК	ALK	Увеличение IgE, IgG4 и IgE блокирующей активности только в группе, получавшей терапию	
Йонекура, 2010	7-15	20/11	½	Клещи	1 год	0,5 мкг Der f 1 1 раз в неделю	РК	TOR	Значительное уменьшение величины симптомов и совокупных показателей на 0-3 нед. и 37-40 нед. только в СЛИТ группе.	Потребность в медикаментах.
Блэйс, 2011	5-17	349/358	33/30	Травы	6 мес.	450 мкг Phl p 5/мес.	РК	STA	Значительное уменьшение совокупных показателей (-26%) по сравнению с плацебо. Улучшение качества жизни на 38 % по сравнению с плацебо.	Симптомы астмы.
Нельсон, 2011	18-63	213/225	33/33	Травы	10 мес.	450 мкг. Phl p 5/мес. Таблетки	PKA	STA	Значительное уменьшение совокупных показателей (-20%) и отдельно потребности в медикаментах (-20%) по сравнению с плацебо.	Ежедневная потребность в медикаментах.
Буш, 2011	18-50	высок. 10 низк. 10 плацебо 11	2 3 5	Клещ (Der f)	18 мес.	70 или 1 мкг. Der f 1 в 1 дозе Капли	РА	GRE	Значительное уменьшение специфической бронхимальной реактивности. Возрастание IgG4.	Величина симптомов и потребности в медикаментах.
Стельмах, 2012	6-18	Непрерывное лечение 20 Предсезонно - сезонное 20 плацебо 20	3 1 2	Травы	2 года	Кумулятивно 7,3 и 3,6 мкг Phl p 5 Капли	PKA	ALK	Значительное улучшение показателей величины потребности в медикаментах/симптомов при обеих схемах лечения: непрерывной и пред/сезонной. Уменьшение в FeNO.	Величина симптомов Степень потребности в медикаментах Легочная функция

Автор, год	Возраст (лет)	Число зарегистрированных пациентов	Выбыло (лечение/плацебо)	Аллерген	Длительность	Доза и способ введения	Заболевание	Производитель	Основной положительный результат	Отрицательный результат
Де Бот, 2012	6-18	126/125	15/17	Клещи	2 года	4,06 мкг Der p 1/нед. Капли	PK	ART		Величина симптомов, QoL, степень потребности в медикаментах, дни хорошего самочувствия
Ахмадиасфшар 2012	5-18	12/12	2/2	Травы	6 мес.	Кумулятивно: около 6,000 IR Спрей	PK	STA	Значительные улучшения показателей величины симптомов и потребности в медикаментах; уменьшение диаметра кожной аллергической папулы	
Ван, 2012	4-12	158/49	26/2	Травы	8 мес.	Кумулятивно: 7,2 – 8,4 мг группа 5 Капли	PK	ALL	Значительное снижение, по сравнению с плацебо, величины симптомов/потребности в медикаментах в совокупности, а также в отдельности	
Кокс, 2012	18-65	233/240	26/17	Травы	6 мес.	Кумулятивно: около 3,6 мг группа 5 аллерген Таблетки	PK	STA	Значительное снижение совокупных величин симптомов/потребности в медикаментах (-28% по сравнению с плацебо) и в целом улучшение качества жизни	Величина симптома «зуд в носу» по сравнению с плацебо
Бозек, 2013	60-75	51/57	7/9	Клещи	3 года	Не указано	PK	STA	Суммарно величина назальных симптомов уменьшилась на 44% по сравнению с первоначальными у СЛИТ группы и на 6 % у группы плацебо. Степень потребности в медикаментах уменьшилась у СЛИТ группы на 35 % по сравнению с первоначальными.	Величина симптомов после специфической назальной провокации по сравнению с плацебо
Ванг, 2013	4-65	60/60	12/23	Клещи	6 мес.	Не указано	PK	ZHE	Значительное уменьшение всех симптомов ринита каждого в отдельности по сравнению с плацебо, начиная с 14 недели.	Нет изменения по сравнению с плацебо степени потребности в медикаментах
Нольте, 2013	19-50	высок. 187 низк. 188 плацебо 190	142 все	Амброзия	1 год	6 или 12 мкг Amb A 1 Ежедн. таблетка	PKA	MSD	Значительное уменьшение величины симптомов/потребности в медикаментах в совокупности в обеих группах по сравнению с плацебо (27% и 21 %)	
Кретикос, 2013	18-50	низк. 197 средн. 195 высок. 194 плацебо 198	40/ 43/ 57/ 38	Амброзия	1 год	Суммарная доза: 4,38 мг Amb a 1 Таблетки	PKA	MSD	Только большие дозы ежедневно снижают уровни симптомов, потребности в медикаментах, в отдельности и в совокупности, в пик сезона цветения по сравнению с плацебо.	Низкие дозы в целом менее эффективны, чем 2 другие дозы в отношении величины симптомов/потребности в медикаментах в пик сезона цветения и во время всего сезона

Автор, год	Возраст (лет)	Число зарегистрированных пациентов	Выбыло (лечение/п/п/п/п)	Аллерген	Длительность	Доза и способ введения	Заболевание	Производитель	Основной положительный результат	Отрицательный результат
Айдоган, 2013	5-10	10/18	2 активн.	Клещи	1 год	Суммарная доза: 11,7 мкг Der p 1 28 мкг. Der F	РК	STA	Значительное уменьшение папулы при кожных тестах с аллергенами клещей по сравнению с плацебо.	Нет изменений величины симптомов, потребности в медикаментах в совокупности и отдельно
		высок. 150 плацебо 163	высок. 34 плацебо 17	Клещи	1 год + 1 год последующего наблюдения	Кумулятивно: высок. Der p 1 11мг; низк. Der p 1 5,8 мг. Таблетки	РК	STA	Показатели величины симптомов/потребности в медикаментах уменьшились в обеих группах по сравнению с плацебо (17 % и 20%). Уменьшение диаметра аллергической папулы.	Нет значительных изменений в IgE, но существенное увеличение IgG4.
Кретикос, 2014	18-55	акт. 218 плацебо 211	акт. 27 плацебо 21	Амброзия	3 мес.	Не указано	PKA	GRE	Значительное уменьшение суммарных показателей по сравнению с плацебо (43%). Увеличение IgG4.	
Малони, 2014	5-65			Травы	5 мес.	Не указано	PKA	ALK	Уменьшение величины симптомов на 29 % в пик сезона цветения, на 21 % за весь сезон.	

Сокращения: А/П – активная (лечение)/плацебо; РК – риноконъюнктивит; PKA – риноконъюнктивит/астма; STA – Stallergenes; GRE – Greer; ANA – Anallergo; ALL – Allergopharma; ALK – ALK-Abello; MSD – Merck Sharp and Dom; TOR – Torii Pharmaceuticals; ZHE – Zheng Wolwo Bio Pharm

1-ый меморандум ВАО (2009 г.): 60 исследований

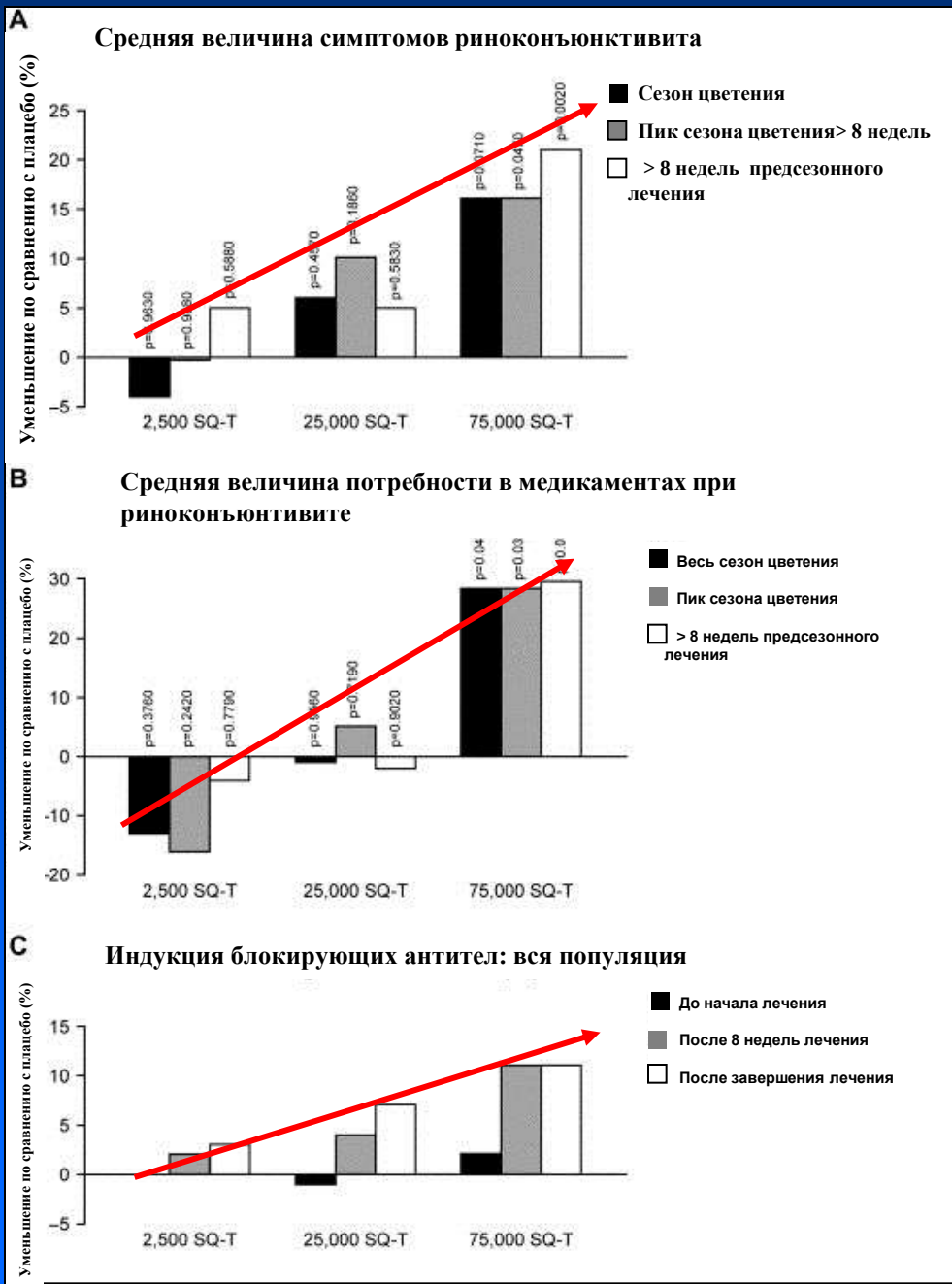
2-ой меморандум ВАО (2013 г.): 77 исследований

После 2013 г.: 82 исследования

9/22 крупномасштабных исследований было проведено в США

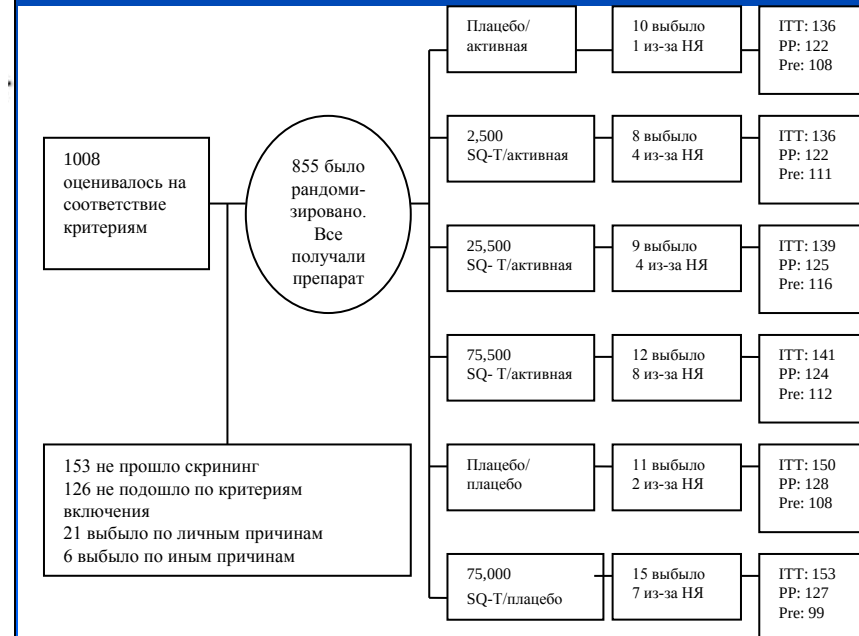
**Улучшения по сравнению с плацебо,
согласно крупномасштабным исследованиям СЛИТ**

Автор	Пац.	Аллерген	Симптомы	Медикам.
Frew 2005	350	Травы	-29%	-32%
Dahl 2006	634	Травы	-30%	-38%
Durham 2006	855	Травы	-21%	-28%
Didier 2007	628	Травы	-28%	-32%
Ott 2008	211	Травы	-33%	
Wahn 2009	278	Травы	-28%	-24%
Bufe 2009	253	Травы	-24%	-34%
Blaiss 2011	707	Травы	-26 %	
Nelson 2011	438	Травы	-20%	-20%
Wahn 2012	207	Травы	-24%	-26%
Cox 2012	273	Травы	-28%	
Nolte 2013	565	Клещи	-27%	
Creticos 2013	784	Амброзия	-22%	-18%
Bergmann 2014	509	Клещи	-21%	
Creticos 2014	429	Амброзия	-40%	

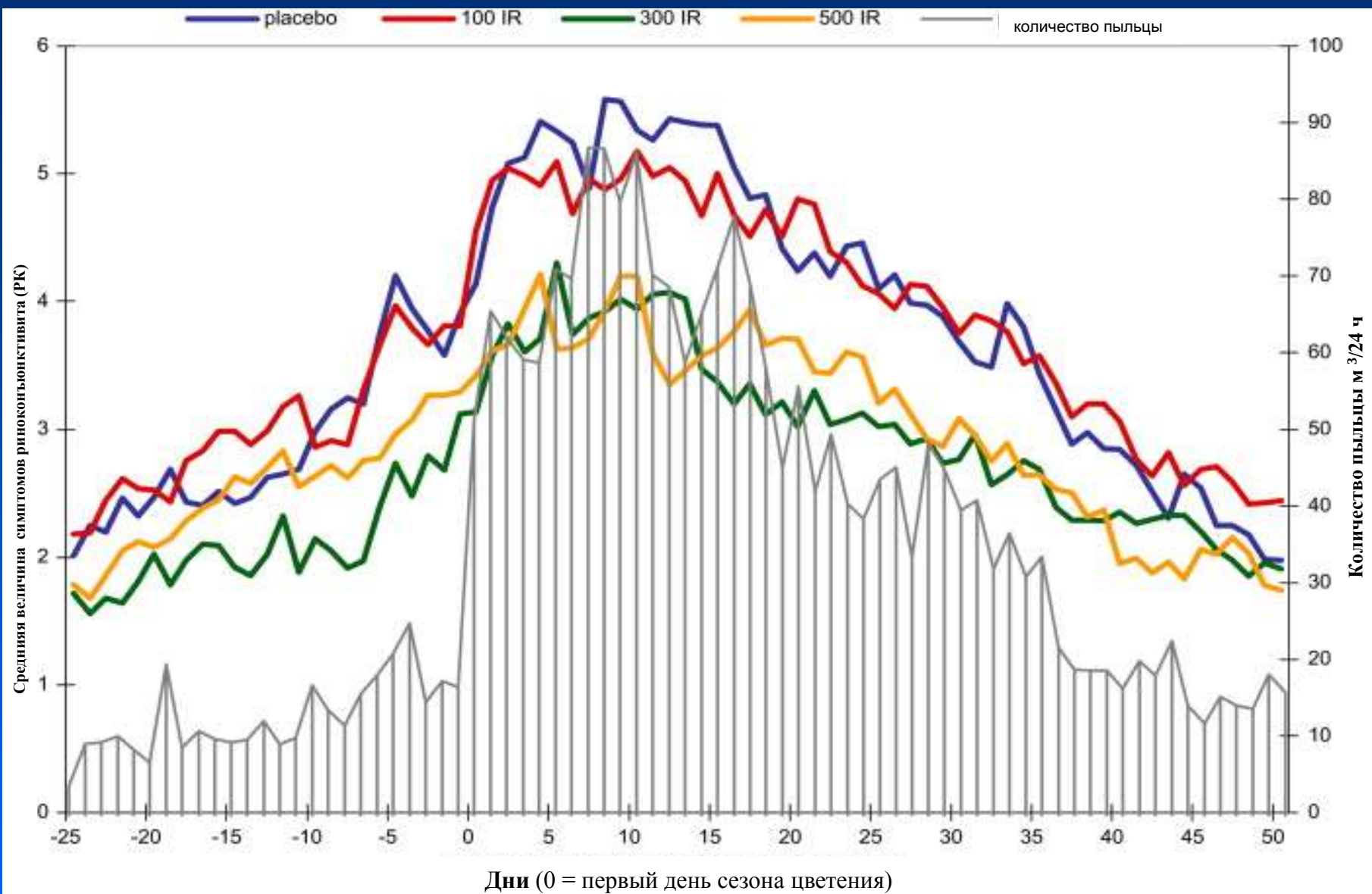


Сублингвальная иммунотерапия с ежедневным приемом таблеток аллергенов трав: Рандомизированное контролируемое лечение сезонного аллергического риноконъюнктивита

Durham SR, JACI 2006 г.



ITT - Intention to treat analysis set (число рандомизированных участников исследования);
PP - per protocol analysis set, (число пациентов закончивших лечение);
Pre - preseasonal analysis set (число пациентов прошедших межсезонный анализ , спустя 8 недель с момента начала лечения)



Средняя величина симптомов ежедневно проецировалась на кривую группы лечения, что соответствует шкале левой вертикальной оси
Среднее количество пыльцы трав ежедневно отмечалось вертикальными линиями, что соответствует шкале правой вертикальной оси

Таблица 1. Первичные характеристики (FAS_{1 год})

	Плацебо (n=163)	300 IR (n=153)	500 IR (n=150)
Возраст (л)	30,0 (8,96)	29,0 (8,52)	30,1 (8,43)
Женщины кол-во (%)	80 (49,1)	85 (55,6)	77 (51,3)
Длит-ть заболев. (л)	10,5 (8,49)	10,1 (8,62)	10,6 (8,57)
FEV ₁ (прогноз. %)	99,3 (13,04)	100,3 (11,01)	97,9 (13,44)
ARTSS*	6,79 (1,456)	6,94 (1,491)	7,26 (1,655)
Астма	47 (28,8 %)	49 (32,0 %)	43 (28,7 %)
Полисенсibilизация**	88 (54,0%)	74 (48,4%)	82 (54,7 %)

Непрерывные переменные, выражены средними значениями (SD).

Дискретные переменные, выражены как количество участников и процентное отношение к количеству участников в FAS с непущенными данными.

* ARTSS на начальном этапе основано на 7-ми дневном наблюдении 4 симптомов ринита; применение лекарственных препаратов не допускалось.

** Сенсibilизация к аллергенам клещей домашней пыли и, по крайней мере, еще к одному аллергену, подтвержденная тестами.

Таблица 2. AAdSS в течение 1 года (FAS_{year 1})

Лечение	Участники (n)	LS среднее (SE)
Плацебо	153	3,87 (0,217)
300 IR	141	3,18 (0,224)
500 IR	136	3,09 (0,230)

Разница среднеквадратичных величин LS

Сравнение	Точечная оценка	95 % CI	значение P	Относит-ая разница (%)
500 IR vs плацебо	-0,78	-1,34 до -0,22	0,0066	-20,2
500 IR vs плацебо	-0,69	-1,25 до 0,14	0,0150	-17,9
500 IR vs 300 IR	-0,09	-0,66 до 0,49	0,7638	--

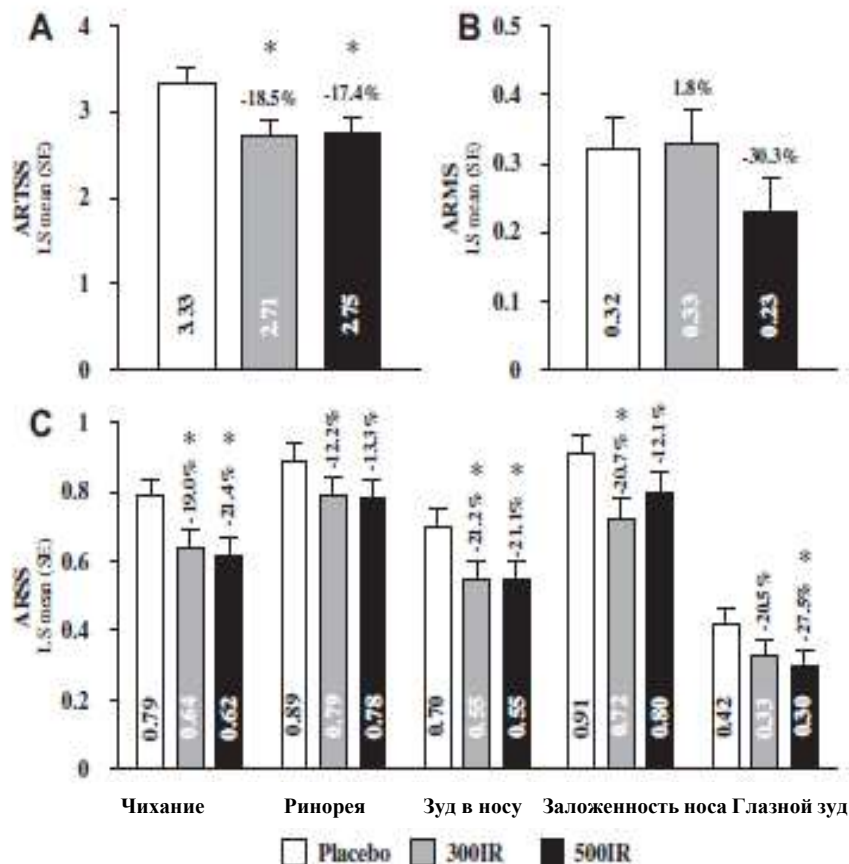


Рис. 1. Оценка величины симптомов и потребности в медикаментах (FAS год 1), ARTSS (A), ARMS (B) и ARSS (C). Оценка всех параметров была возможна у 136 участников из 500 IR группы, у 141 участника из 300 IR группы и у 153 участников из группы плацебо, кроме глазного зуда (131, 139 и 148 участника соответственно).

* P < 0,05 (ковариационный анализ, каждая из 2 исследуемых групп vs плацебо)

ARTSS = Average Rhinitis Total Symptom Score (Средняя величина симптомов ринита в целом)

ARMS= Average Rescue Medication Score (Средняя величина потребности в медикаментах)

ARSS = Average Rhinitis Symptom Score (Средняя величина симптомов ринита)

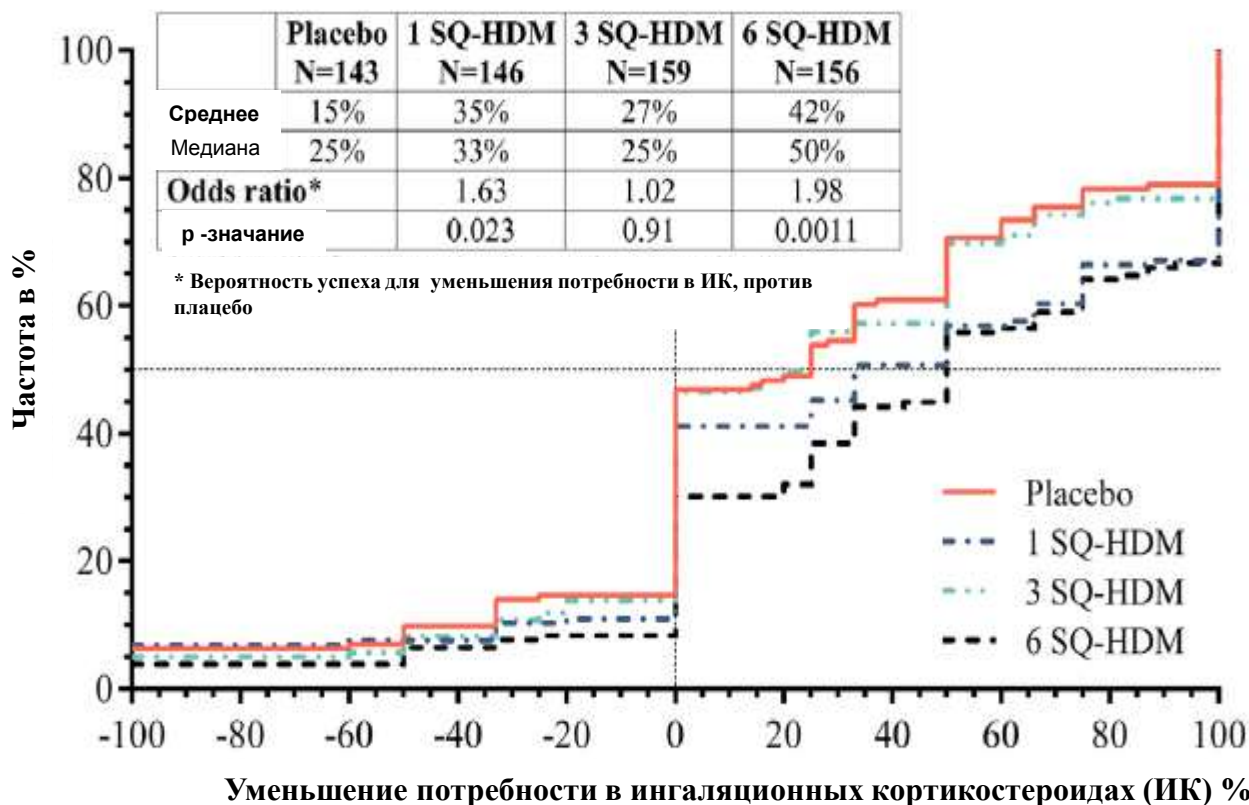
AAdSS = Average Adjusted Symptom Score (Средняя Скорректированная величина симптомов)

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

Holger Mosbech, MD,^a Regina Deckelmann, MD,^b Frédéric de Blay, MD,^c Elide Anna Pastorello, MD,^d Ewa Trebas-Pietras, MD,^e Luis Prieto Andres, MD,^f Inga Malmus, MD,^g Christian Ljørring, MSc,^h and Giorgio Walter Canonica, MDⁱ
Gentofte, Denmark, Leipzig, Germany, Strasbourg, France, Milan and Genoa, Italy, Lublin, Poland, Valencia, Spain, Malmö, Sweden, and Hørsholm, Denmark

604 пациента
1 год

Сублингвальная иммунотерапия аллергии на клещей домашней пыли (HDM) таблетками (ALK) стандартизованного качества (SQ) уменьшает потребность в ингаляционных кортикостероидах при сохранении контроля над астмой: рандомизированное, двойное-слепое, плацебо-контролируемое исследование



ОПТИМАЛЬНЫЕ ДОЗЫ (исследование по подбору доз)

DURHAM 2006: 15 мкг PhI p 5/день

DIDIER 2007: 20 мкг Группа 5 /день

CRETICOS 2013: 12 мкг Amb a 1/день

BERGMANN 2014: 28/120 Der p 1/Der f 1/день

MOSBECH 2014: 6 SQ/ день (70 мкг день?)

Update on allergy immunotherapy: American Academy of Allergy, Asthma & Immunology/European Academy of Allergy and Clinical Immunology/PRACTALL consensus report

A. Wesley Burks, MD,^a Moises A. Calderon, MD, PhD,^b Thomas Casale, MD,^c Linda Cox, MD,^d Pascal Demoly, MD, PhD,^e Marek Jutel, MD,^f Harold Nelson, MD,^g and Cezmi A. Akdis, MD^h Chapel Hill, NC, London, United Kingdom, Omaha, Neb, Davie, Fla, Montpellier, France, Wroclaw, Poland, Denver, Colo, and Davos, Switzerland

Новости аллергенспецифической иммунотерапии : Американская академия аллергии, астмы и иммунологии / Европейская академия аллергии и клинической иммунологии/ отчет о консенсусе PRACTALL

Таблица 1. Оценка симптомов

Участники							
Заболевание	Автор	Исследования (число)	Контингент	Терапия (число)	Плацебо (число)	Величина эффекта, SMD (95% CI)*	Гетерогенность (I ²)**
ПКИТ							
Риниты	Кальдерон, 2007	15	Взрослые	597	466	- 0,73 (-0,97 до – 0,50)	63%
Астма	Абрамсон, 2010	34	Взрослые и дети	727	557	-,0,59 (-0,83 до - 0,35)	73%
СЛИТ							
Риниты	Вильсон, 2003	21	Взрослые и дети	484	475	- 0,42 (-0,69 до - 0,15)	73%
Риниты	Пенагос, 2008	10		245	239	- 0,56 (-1,01 до – 1,10)	81%
Риниты	Радулович, 2011	49	Взрослые и дети	2333	2256	- 0,49 (-0,64 до - 0,34)	81%
Астма	Каламита, 2006	9	Взрослые и дети	150	153	- 0,38 (-0,79 до -0,03)	64%
Астма	Пенагос, 2008	9		232	209	-1,14 (-2,10 до – 0,18)	94%
Конъюнктивиты	Кальдерон, 2011	36	Взрослые и дети	1725	1674	- 0,41 (-0,53 до -0,28)	59%
Аллергия на клещей домашней пыли	Компалати, 2009	8	Взрослые и дети	194	188	- 0,95 (-1,77 до -0,14)	92%
Поллиноз	Ди Бона, 2010	19	Взрослые и дети	1518	1453	- 0,32 (-0,44 до -0,21)	65%

* Величина эффекта (SMD): слабый < -0,20; средний - 0,50; высокий > -0,80

** Гетерогенность (I²) = от 0% до 40% незначительная; от 30% до 60% умеренная; от 50% до 90% существенная; от 75% до 100% значительная

REVIEW ARTICLE

Sublingual allergen immunotherapy: mode of action and its relationship with the safety profile

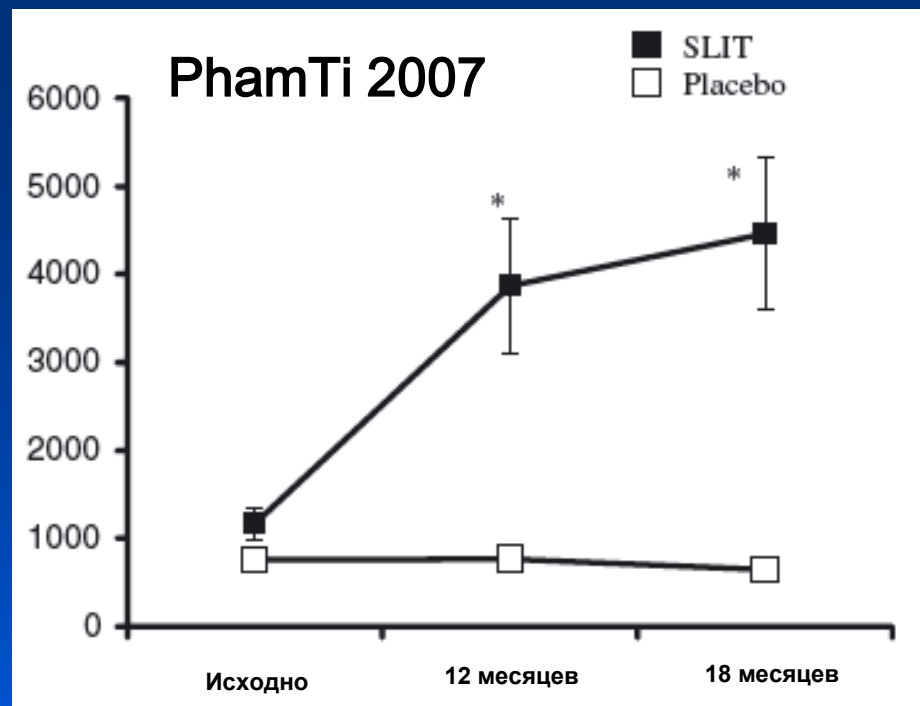
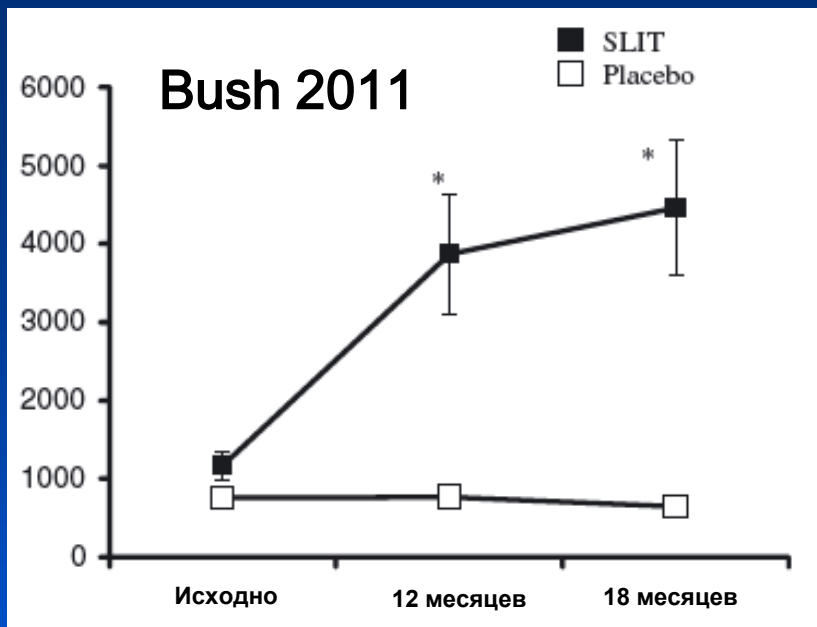
M. A. Calderón¹, F. E. R. Simons², H.-J. Malling³, R. F. Lockey⁴, P. Moingeon⁵ & P. Demoly⁶

Сублингвальная аллергенспецифическая иммунотерапия: механизм действия и профиль безопасности

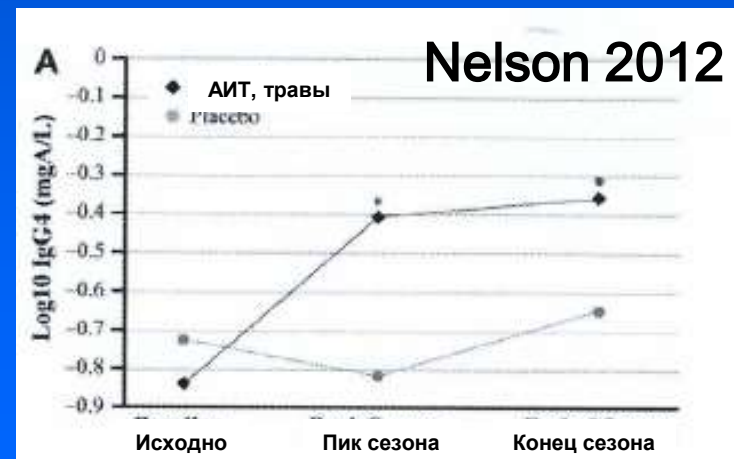
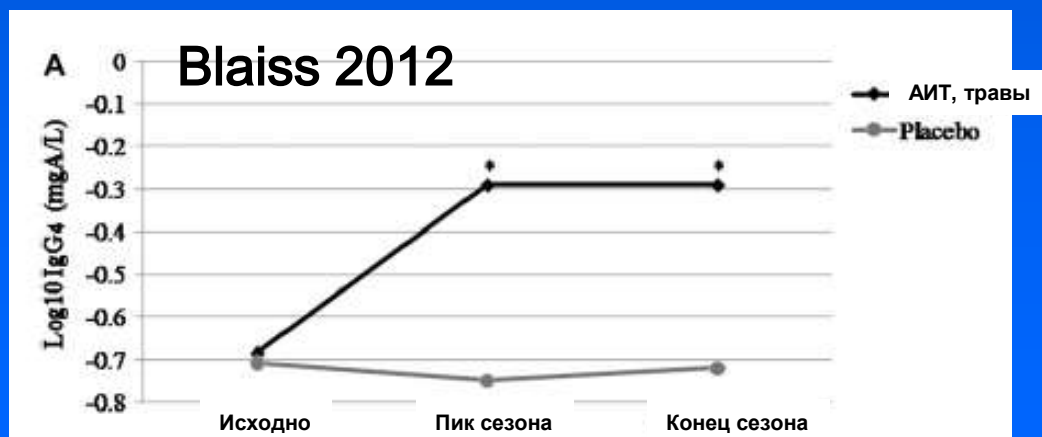
Таблица 1 Клиническая эффективность СЛИТ и ПКИТ в сравнительных исследованиях

Автор	Год	Исследование	Количество пациентов (n)	Возрастной диапазон пациентов	Аллергенный экстракт	Продолжительность лечения	СЛИТ доза аллергенов (-кратная дозе ПКИТ)	Выводы об эффективности
Бернардис и др. (9)	1996	Открытое, не плацебо-контролируемое	23	5-26	Alt t	2 года	x3.6	СЛИТ > ПКИТ
Квирино и др. (10)	1996	РКИ, с двойной маскировкой, без плацебо	20	13-39	Смесь 5 трав	1 год	x2.4	СЛИТ = ПКИТ
Мунган и др. (11)	1999	РКИ, одинарное слепое, плацебо-контролируемое	36	18-46	Der p, Der f	1 год	x80	СЛИТ = ПКИТ
Кинчи и др. (12)	2004	РКИ, с двойной маскировкой, плацебо-контролируемое	58	20-58	Береза	2 года	x210	СЛИТ = ПКИТ
Геришер (13)	2006	Обследование пациентов	328	3-71	Смесь аллергенных экстрактов	Обычно 9-18 мес.	x5-10	СЛИТ = ПКИТ
Мауро и др. (14)	2007	РКИ не плацебо-контролируемое	47	18-59	Aln I, Bet a и Cor a	Не установлено	x92	СЛИТ = ПКИТ

РКИ – рандомизированное контролируемое исследование



Аллергенспецифичный IgG4



Можно ли улучшить «традиционную» СЛИТ?

Monomeric chemically modified allergens: immunologic and physicochemical characterization.

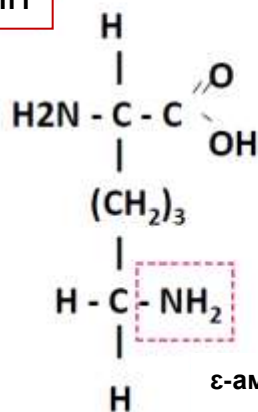
Mistrello G, Brenna O, Roncarolo D, Zanoni D, Gentili M, Falagiani P.

Allergy 1996

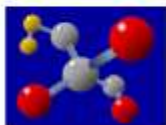
Мономерные химически модифицированные аллергены: иммунологические и физико-химические характеристики

Модификация аллергена путем специфической реакции с цианатом калия

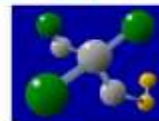
ЛИЗИН



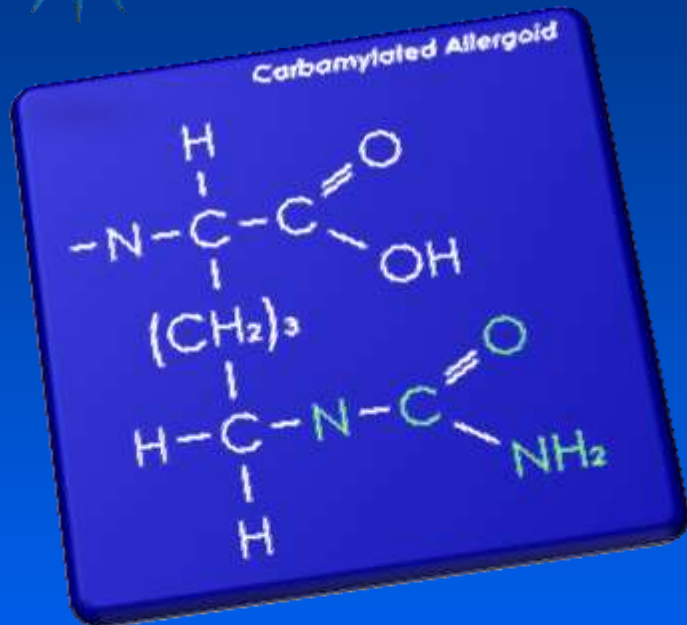
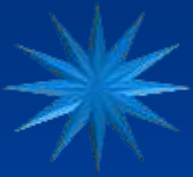
гомоцитруллин



«карбамилирование»



Последствия химической модификации



1

СОХРАНЕНИЕ
молекулярных размеров
-мономерность-

2

Резкое СОКРАЩЕНИЕ
взаимодействий со
специфическими IgE **-уменьшение
аллергенности**

3

НЕТ
изменения Т-эпитопов
-сохранение иммуногенности-

4

УСТОЙЧИВОСТЬ
к энзимотическому расщеплению
-высокая биодоступность-

Allergen identification and characterisation of lysine modification in monomeric allergoids

Waschl, CC¹; Steiner, M¹; Mistrello, G²; Briza, P¹; Ferreira-Briza, F¹; Himly, M¹

¹Molecular Biology, Paris Lodron University of Salzburg, Salzburg, Austria; ²Lofarma spa, Research and Development, Milan, Austria

Идентификация аллергенов и характеристика модификации лизина у мономерных аллергоидов

Жидкостная хроматография в тандеме с масс-спектрометрией



Большинство остатков лизина модифицированных экстрактов были карбамилированы



Береза плакучая
и черная ольха



*Bet v1, Aln g1,
Bet v2, Bet v 6, Bet v7*



Тимофеевка луговая,
Бухарник шерстистый,
Мятлик луговой



*Phl p1-2-4-5-6-7-11-12-13
Hol l 1-5; Poa p1-5*

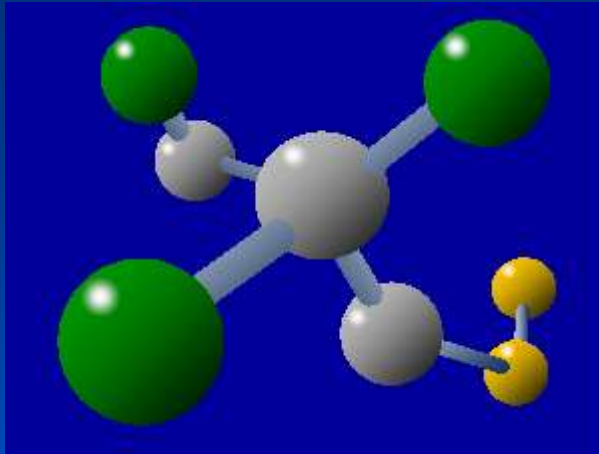


Смесь клещей
домашней пыли



*Der f 1-2-3-7-10-11-14-18
Der p 1-2-3-7-9-10-11*

Аллергены обнаруженные после модификации



Мономерный аллергоид:

**Сохранившиеся
иммунологические
характеристики**

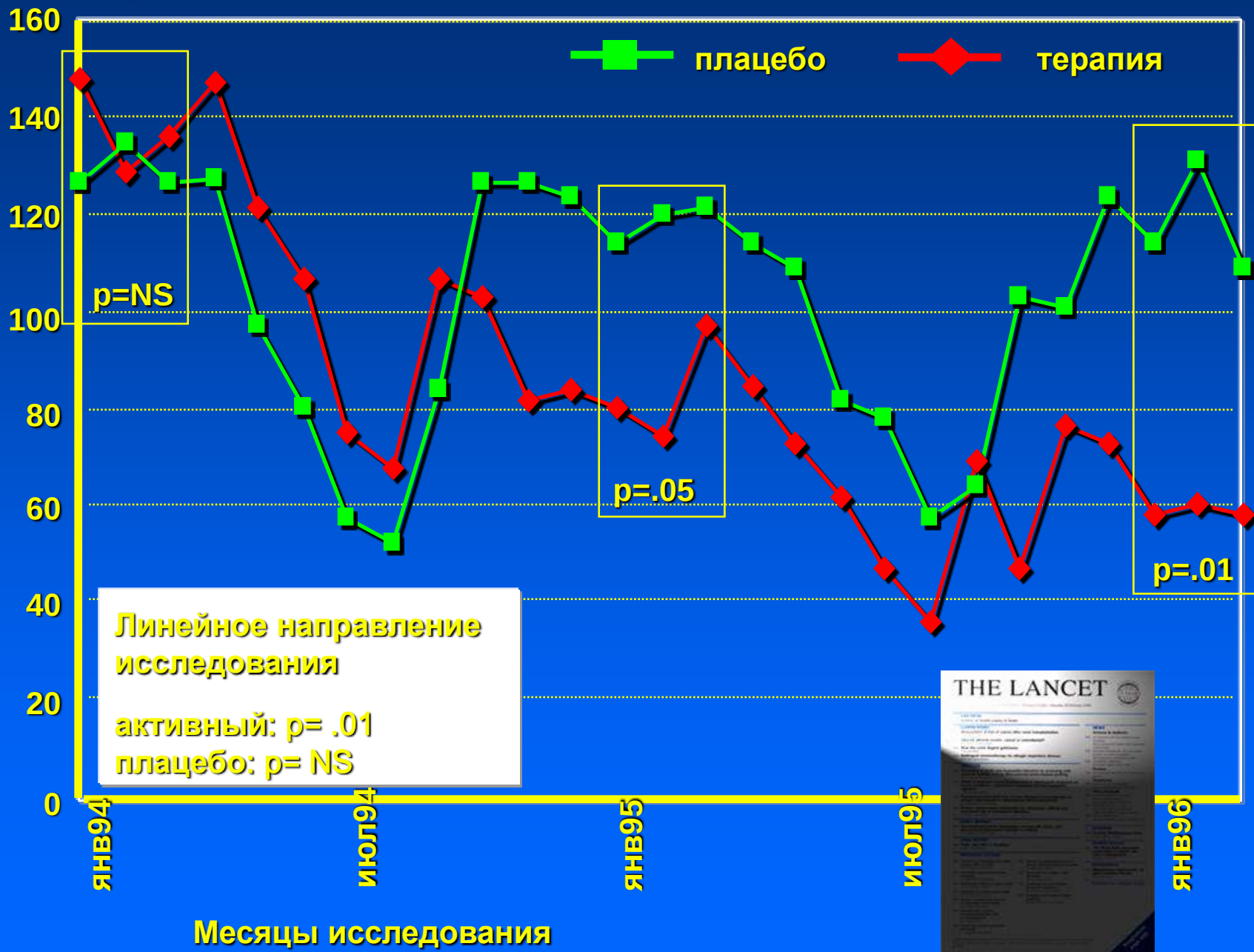
**Карбамилирование,
используемое для
получения аллергоида, не
меняет молекулярный вес
и размеры нативного
аллергена.**

(Mistrello et al, Allergy 1996)



ЭФФЕКТ

ОЦЕНКА ВЕЛИЧИНЫ СИМПТОМОВ



ЭВОЛЮЦИЯ ТРАДИЦИОННОЙ СЛИТ

Лайс Аллергоид СЛИТ

Аллерген	Исслед.	Патология	Пациенты	Кол-во медикаментов	Кол-во симптомов	Публикации
Травы Bordignon 1994	DBPC	SAR	60 7 - 21 лет	$p < 0.05$	$p < 0.05$	GIAIC
Травы Caffarelli 2000	DBPC	SAR / AA	48 4 - 14 лет	$p < 0.05$	$p < 0.05$	Allergy
Травы Cavagni 1996	DBPC	SAR	51 4 - 14 лет	--	$p < 0.01$	Not.All.
Травы Lombardi 2001	Open	AA	51 15 - 48 лет	$p < 0.01$	$p = 0.01$ Mch BHR	J.Inv.All.
Травы Palma Carlos 2006	DBPC	SAR / AA	33 19 - 43 лет	$p < 0.02$	$p < 0.03$ Mch BHR	All.et Imm.
Постенница (Parietaria) Ariano 1998	DBPC	SAR / AA	30 14 - 60 лет	$p < 0.01$	$p < 0.05$	J.Inv.All.
Амброзия (Ambrosia) Mezei 1996	DBPC	SAR	60 6 - 60 лет	$p < 0.01$	$p < 0.05$	Not.All.

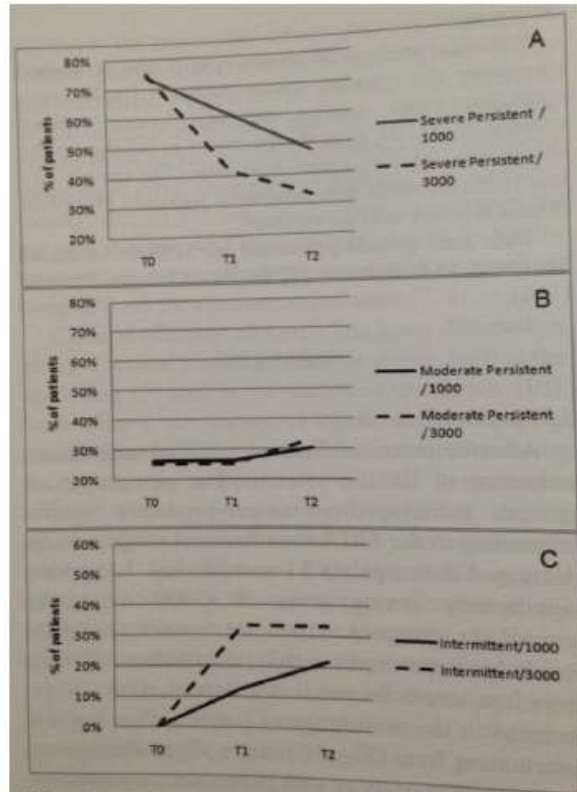
ЭВОЛЮЦИЯ ТРАДИЦИОННОЙ СЛИТ

Лайс Аллергоид СЛИТ

Аллерген	Исслед.	Патология	Пациенты	Кол-во медикамент ов	Кол-во симптомов	Публикации
Клещи Cosmi 2006	Открытое	AR / AA	25 20 - 45 лет	p<0.05	p<0.05	Clin.Exp.All.
Клещи La Rosa 1996	Открытое vs ПКИТ	AA	57 4 - 16 лет	ns vs SCIT	ns vs SCIT	Not.All.
Клещи Passalacqua 1998	DBPC	AR / AA	20 15 - 46 лет	--	p<0.05	THE LANCET
Клещи Passalacqua 2006	DBPC	AR / AA	68 15 - 48 лет	p<0.03	p<0.05	Allergy
Клещи и постенница La Grutta 2007	Перспек- тивное	AR	56 6 - 26 лет	p<0.001	p<0.01	Eur.Ann.All.

Dose-dependent clinical and immunological efficacy of sublingual immunotherapy with mite monomeric allergoid.

Di Gioacchino M, Cavallucci E, Ballone E, Cervone M, Di Rocco P, Piunti E, Filardo GS, Turi MC, Mangifesta R, Quecchia C, Mistrello G, Braga M, Petrarca C.



Рандомизированное распределение на группы:

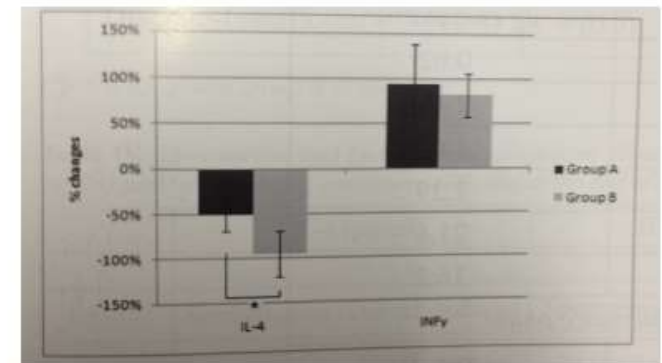
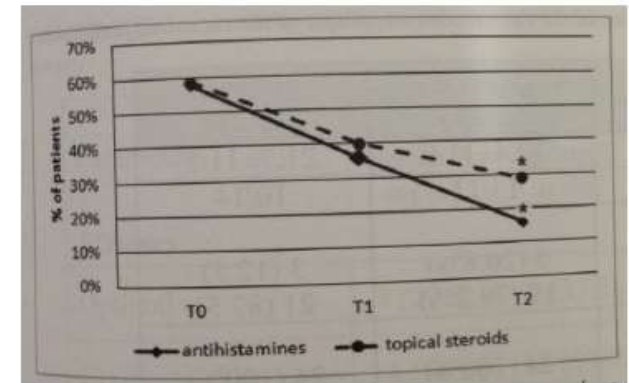
группа А (n=24): 1000 АЕ

группа В (n=24): 3000 АЕ

еженедельно в течение
1 года поддерживающая
терапия

T1 = 6 месяцев

T2 = 12 месяцев



Sublingual immunotherapy with a carbamylated monomeric allergoid in cat-allergic patients suffering from rhinoconjunctivitis and/or allergic asthma.

A multicenter, cross-sectional survey.

Hauswald B.¹, Nguyen T.N.², Shah-Hosseini K.², Zadoyan G.², Eberle P.³, Mösges R.²

¹Clinic and Polyclinic for Ear, Nose and Throat Medicine, University Hospital Carl Gustav Carus Dresden, Germany

²Institute of Medical Statistics, Informatics and Epidemiology (IMSIE), University Hospital of Cologne, Germany

³MD Pediatrician, Allergist, Kassel Germany

Сублингвальная иммунотерапия карбамилированным мономерным аллергоидом пациентов с аллергией на кошку, страдающих от риноконъюнктивита и/или аллергической астмы.
Мультицентровое, перекрестное исследование.

Ретроспективное, мультицентровое, наблюдательное, перекрестное исследование 70 пациентов, страдающих аллергией на кошку, в 20 немецких центрах с ноября 2006 года по декабрь 2013 года



Без летальных исходов, без анафилактических реакций, без адреналина, без системных нежелательных реакций 7 местных побочных реакций



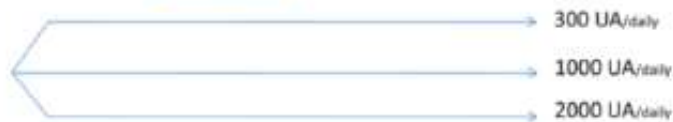
University
Hospital of
Cologne

Institute of Medical Statistics,
Informatics and Epidemiology
(IMSIE)

EFFICACY AND SAFETY OF SPECIFIC SUBLINGUAL IMMUNOTHERAPY WITH CARBAMYLATED ALLERGOID TABLETS OF RAGWEED POLLEN: a dose-ranging study

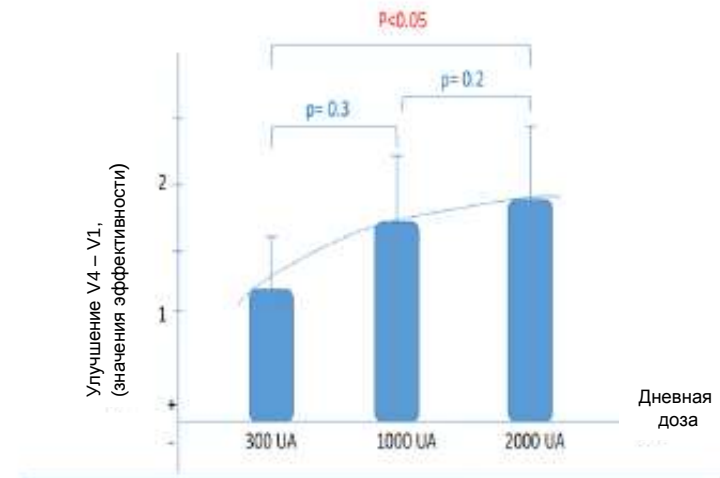
Pastorello E, Moscato G, Berra D, Tosi A, Mauro M, Compalati E, Ortolani C

Дизайн исследования



Результаты – **эффективность** – клиническая оценка ответа на Назальный провокационный тест (NPT)

Клинические показатели улучшаются к концу исследования



ответ NPT считался положительным, если разница суммарной величины симптомов до и после провокации - 25 или если NPIF снижено > 40%

Клинические Формы Лайс®

- Регистрационные исследования -



СПЛИТ

Ни одного летального исхода
не зарегистрировано с 1986 г.
(14 случаев анафилаксии)

Характеристика зарегистрированных системных побочных эффектов 298 пациентов, 1 - 3 года СЛИТ

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ	ЧИСЛО СЛУЧАЕВ	% ПАЦИЕНТОВ	СТЕПЕНЬ	ВРЕМЯ ПОЯВЛЕНИЯ
Конъюнктивит	1	0.5	Умеренный	45 мин
Жалобы на ЖКТ	3	1.5	Легкий	30-120 мин
Ринит	7	3.5	Легкий	< 60 мин
Крапивница	3	1.5	2 легких 1 умеренный	> 30, <60 мин
Зуд в области рта	3	1.5	Легкий	< 30 мин
Ангиоэдема	0	-	-	-
Астма	0	-	-	-
Анафилаксия	0	-	-	-
ИТОГО	17	8.6	15 легких 2 умеренных	-

Lombardi et al. Allergy 2001

СЛИТ: Постмаркетинговые исследования

Автор	Кол-во пациентов	Возраст	Наблюдение	Сумма НЯ % пациентов	Сумма НЯ/1000 доз	Местные НЯ % пациентов
Di Rienzo	268	2 - 15	3 года	3%	0,083	7%
Lombardi	198	18 - 65	3 года	5,5%	0,5	1,5%
Pajno	354	5 - 15	3 - 4 года	6%	0,15	Не установлено
Fiocchi	65	3 - 7	1 год	15%	Не установлено	6%
Drachenberg	159	6 - 60	< 1 года	6,3%	Не установлено	5%
Agostinis	36	3 - 5	2 года	5%	0,07	Не установлено
Di Rienzo	128	3 - 5	2 года	5,6%	0,2	1,5%
Rodriguez	43	8 - 20	1 год	11,6%	0,3	46%
Agostinis	433	3 - 18	1 год	41%	4,4	32%
Lombardi	159	16 - 59	1 год	63%	6,5	41%

Changing the route of immunotherapy administration: An 18-year survey in pediatric patients with allergic rhinitis and asthma

Giovanni Pajno, M.D.,¹ Lucia Caminiti, M.D.,¹ and Giovanni Passalacqua, M.D.²

Изменение способа применения иммунотерапии: 18-летнее исследование детей с аллергическим ринитом и астмой

Таблица 2. Замена СЛИТ на ПКИТ и наоборот

	ПКИТ на СЛИТ (n = 54/168)	СЛИТ на ПКИТ (n = 340/4285)	<i>p</i> x ²
%	8,3	7,9	H3
Не соблюдение режима	5 (8,25%)	48 (14,12%)	H3
Побочные эффекты	49 (90,75%)	0	<0,001
Неэффективность	0	292 (85,88%)	<0,001
Постенница	29 (4,47%)*	184 (4,29%)*	H3
Травы	18 (2,77%)*	110 (2,56%)*	H3
Пылевые клещи	5 (0,77%)	41 (0,95%)	H3
Олива	2 (0,30)	5 (0,11%)	H3

Число, проценты и причины для изменения схемы приема.

*ПКИТ для каждого аллергена: постенница 10,62%, и травы 8,32%

*СЛИТ для каждого аллергена: постенница 11,73%, и травы 8,95%

H3 – не значимо; ПКИТ – подкожная иммунотерапия; СЛИТ – сублингвальная иммунотерапия

Allergy Asthma
Proceedings
2013

Нежелательные явления (НЯ) связанные с лечением

НЯ обычно непродолжительные и проходят вскоре после появления

	Длительность^а (минуты) медиана (P25%-P75%)	Регрессия^б (дни) медиана (P25%-P75%)
Зуд во рту	8.5 мин (3.0 - 29.0)	5.5 дней (2.0 - 16.0)
Отек слизистой рта	46.0 мин (25.0 - 60.0)	1.0 день (0.0 - 7.0)
Зуд в ухе	8.5 мин (3.0 - 29.0)	5.5 дней (2.0 - 16.0)
Першение в горле	10.0 мин (5.0 - 20.5)	13.5 дней (0.5 - 22.0)

а. Длительность нежелательного явления после приема

б. Регрессия выражает число дней с момента первого приема и до момента, когда НЯ больше не возникает

БЕЗОПАСНОСТЬ:

Ни одного летального исхода не было зарегистрировано более чем за 20 лет

Побочные эффекты, после приема первых доз, в основном местные, одиночные и кратковременные

Безопасность СЛИТ превосходит безопасность ПКИТ по всем параметрам

Для описания и ранжирования системных и местных побочных эффектов необходима единая система классификации

СЛУЧАИ АНАФИЛАКСИИ ВЫЗВАННЫЕ СЛИТ

АВТОР	ПОЛ	ВОЗРАСТ	АЛЛЕРГ.	АДРЕНАЛИН
Antico	М	36	Латекс	?
Dunsky	Ж	31	Микс	Нет
Eifan	Ж	11	Микс	Нет
Blazowski	Ж	16	Клещи	Да
Rodriguez	М	11	Клещи	Нет
De Groot	М	13	Травы	Да
De Groot	Ж	27	Травы	Да
Buyukozurk	М	28	Латекс	Да
Buyukozurk	М	35	Латекс	Да
Rodriguez	М	27	Клещи	Да
Rodriguez	Ж	7	Клещи	Да
VanDyken	Ж	21	Клещи	Да

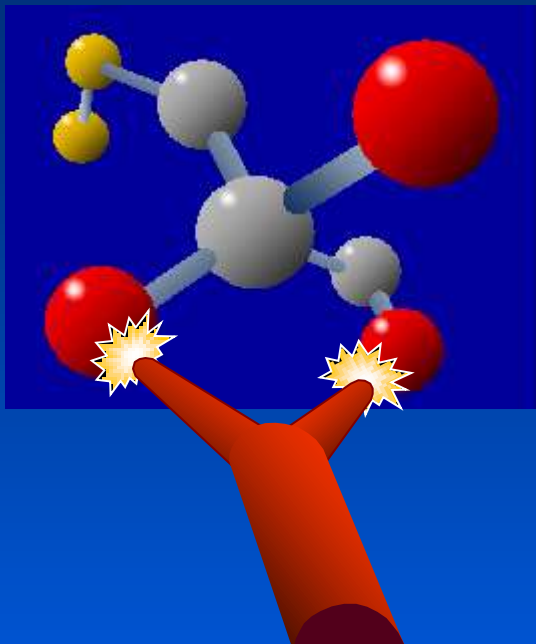
Grading local side effects of sublingual immunotherapy for respiratory allergy: Speaking the same language

Giovanni Passalacqua, MD,^a Carlos E. Baena-Cagnani, MD,^b Jean Bousquet, MD,^c Giorgio Walter Canonica, MD,^a Thomas B. Casale, MD,^d Linda Cox, MD,^e Stephen R. Durham, MD,^f Desirée Larenas-Linnemann, MD,^g Dennis Ledford, MD,^h Ruby Pawankar, MD,ⁱ Paul Potter, MD,^j Nelson Rosario, MD,^k Dana Wallace, MD,^l and Richard F. Lockey, MD^h *Genoa, Italy, Cordoba, Argentina, Montpellier, France, Omaha, Neb, Ft Lauderdale and Tampa, Fla, London, United Kingdom, Mexico City, Mexico, Tokyo, Japan, Groote Schuur, South Africa, Curitiba, Brazil, and Arlington Heights, Ill*

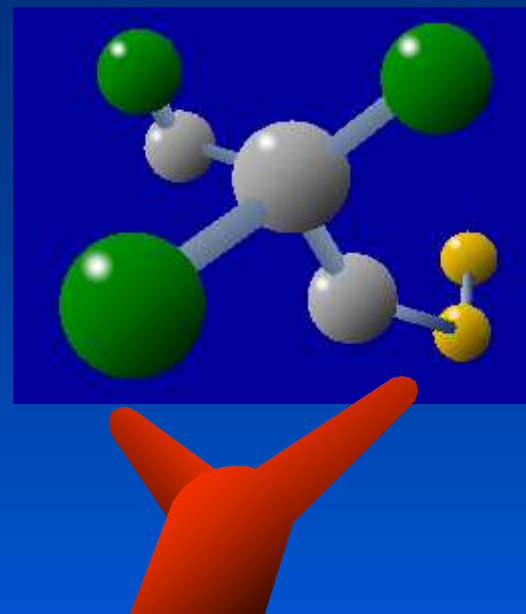
Классификация местных побочных эффектов сублингвальной иммунотерапии респираторной аллергии: говорим на одном языке

Таблица 4. Классификация местных НЯ при СЛИТ

Симптом/признак (см. таблицу 1)	Класс 1 - легкие	Класс 2 - умеренные	Класс 3 - серьезные	Неустановленная степень тяжести
Зуд/припухлость в области рта, языка или губ; першение в горле, тошнота, боль в животе, рвота, диарея, изжога или отек языка	- не доставляет неудобства И - не требуется симптоматическое лечение И - нет необходимости прекращения СЛИТ из-за местных побочных эффектов	- доставляет неудобства ИЛИ - необходимо симптоматическое лечение И - нет необходимости прекращения СЛИТ из-за местных побочных эффектов	- Класс 2 И - СЛИТ прекращают из-за местных побочных эффектов	Лечение прервано, но отсутствуют субъективные, объективные, или оба описания степени тяжести от пациента/врача



Нативный **Аллерген**
распознается и
связывается
специфическим IgE.



Мономерный Аллергоид НЕ
распознается специфическим IgE:
карбамирование сильно снижает
способность вступать в реакцию с
IgE антителами.

БЕЗОПАСНОСТЬ

Safety of SLIT with a monomeric allergoid in very young children

*F. Agostinis, L. Tellarini, G.W. Canonica, G. Passalacqua
Bergamo and Genoa*

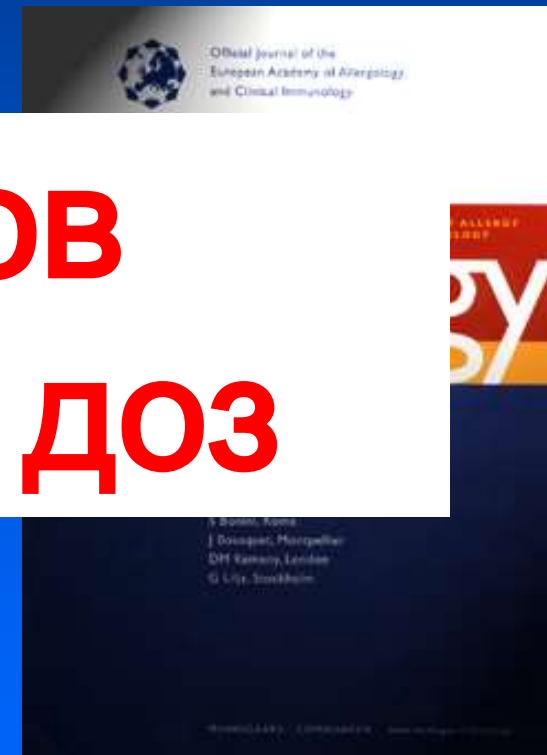
Безопасность СЛИТ мономерным
аллергоидом для очень маленьких детей

**5% пациентов
0.071 на 1,000 доз**

Средний возраст: 3 года

8 РК, 4 А, 26 РК+А

20 СЛИТ (клещи) + 18 СЛИТ (травы)



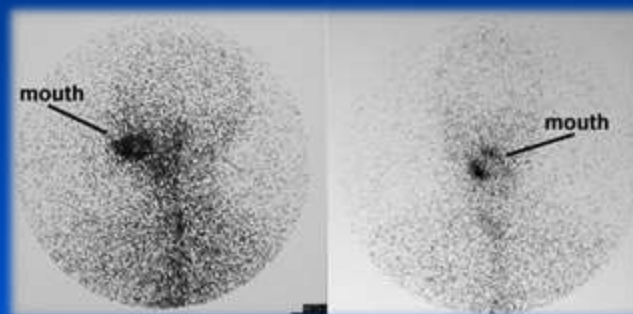
Pharmacokinetics of an allergen and a monomeric allergoid for oromucosal immunotherapy in allergic volunteers.

Bagnasco M, Passalacqua G, Villa G, Augeri C, Flamigni G, Borini E, Falagiani P, Mistrello G, Canonica GW, Mariani G.

Allergy and Clinical Immunology, Department of Internal Medicine, Genoa, Italy.

Comment in: Clin Exp Allergy. 2001 Jan;31(1):8-10.

Фармакокинетика аллергена и мономерного аллергоида при оромукозальной иммунотерапии у добровольцев-аллергиков

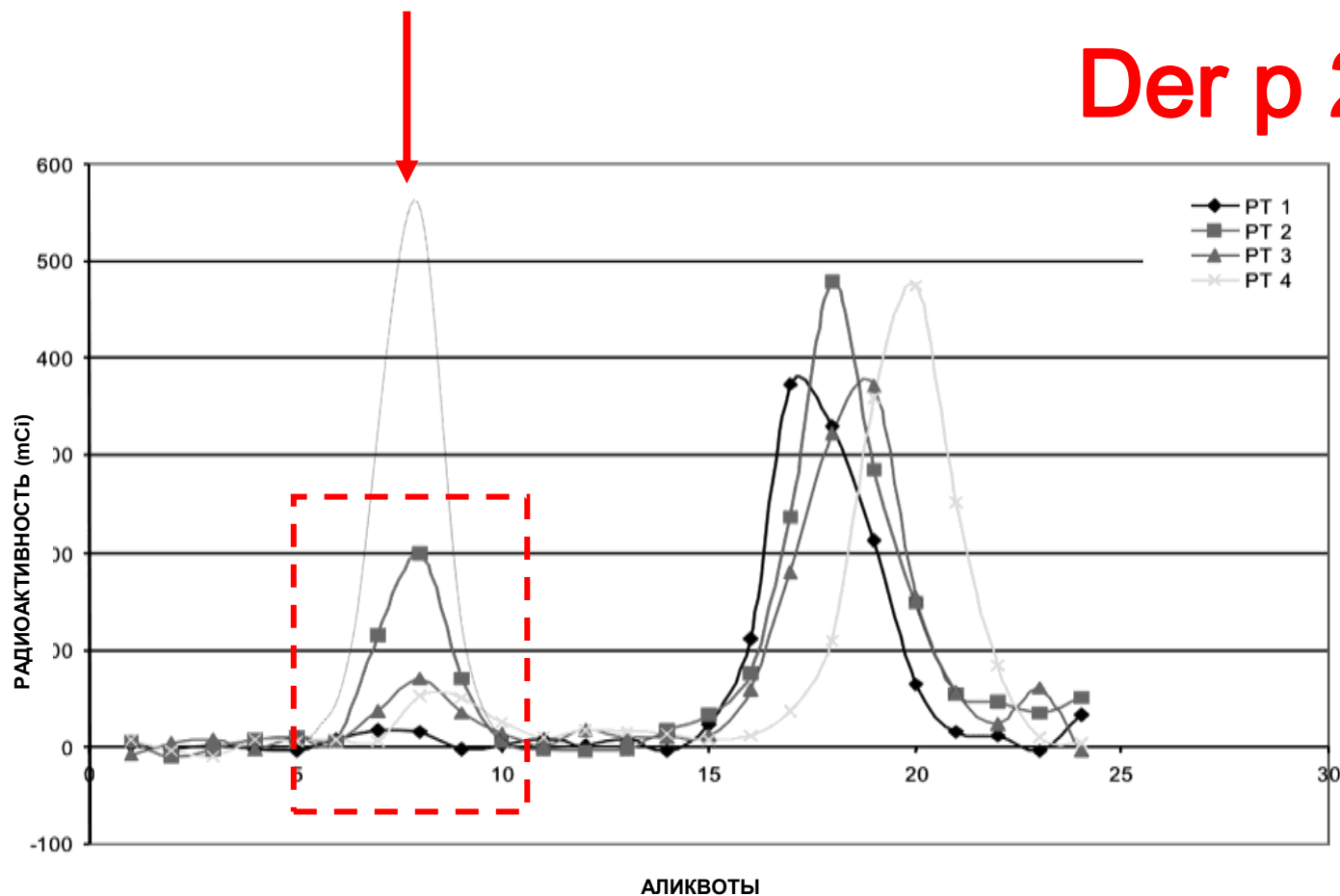


Улучшение
биораспределения



Гель-хроматография плазмы

Der p 2



СНИЖЕНИЕ БИОДЕГРАДАЦИИ В ЖКТ

Adjuvants for allergy vaccines

Philippe Moingeon

Адьюванты для аллерговакцин

Таблица 1. Иммунопотенциаторы аллерговакцин

Иммунопотенциаторы	Статус	Способ	Аллерген	Комментарии
Неорганические адьюванты	Клинический	Подкожно	Различные коммерческие вакцины	В Европе в основном используются для подкожной вакцинации гидроксид алюминия и фосфат кальция. Механизмы действия состоят из двух депо-эффектов (т.е. медленное высвобождение аллергена, формирование аллергена в качестве мишени АПК), а также взаимодействия с врожденной иммунной системой (напр. активация воспалительного процесса)
Пробиотики	Клинический (автономный) или доклинический (адьювант)	Мукозально	OVA, Bet v 1	Мукозальное (т.е. интраназальное или сублингвальное) введение симбиотических бактерий, таких как, <i>Lactococcus lactis</i> , <i>Lactobacillus plantarum</i> или <i>Bifidobacterium bifidum</i> , различным мышинным моделям совместно с аллергенами индуцирует Th1 и/или T регуляторные клетки, а также улучшение состояния астмы. Толерогенные молекулы IL10, индуцируемые пробиотиками, взаимодействуют с DCSign3 и образуют специфические формы тейхоевых кислот в составе клеточных стенок бактерий. Селектированные пробиотики используются в качестве автономной терапии, защищающей детей от экземы, сопровождающейся индукцией Th1 ответов, или от астмы путем интрадермального введения.
Аттенуированные <i>Mycobacteria</i> , бактериальные продукты	Клинический (автономный) или доклинический (адьювант)	Системно /мукозально	Клещи домашней пыли, пыльца трав	Убитые нагреванием, <i>Mycobacterium vaccae</i> индуцируют Treg-клетки мышей, секретирующие IL-10 и TGFβ, и уменьшают воспаление дыхательных путей. Генетически обезвреженные токсины холеры (ТХ) и лимфотоксины (ЛТ) (или В субъединицы без АДФ рибозил трансферазной активности) индуцируют стойкие сывороточный и мукозальные IgA ответы. Аллерген может быть смешан, соединен или химически конъюгирован с частью токсина. Сублингвальное введение аллергена конъюгированного с ТХВ повышает толерантность индукции у мышинных моделей. <i>M. vaccae</i> и BCG дают клинический эффект у детей с атопическим дерматитом или астмой после интрадермального введения.

Лиганды TLR*	Клинический (для CpGs и MPL), доклинический (прочие)	Подкожно, Внутритрожно/Сублингвально	OVA, Amb a 1, пыльца трав	Лиганды для TLR2 (в том числе липопептиды, Pam3Csk4), TLR4 (MPL, RC 529, OM294-BA-MP), TLR7 (имидазохинолин), TLR9 (CpGs) обладают определенной эффективностью для астматических моделей мышей (снижение воспаления дыхательных путей и Th2-ответов, с индукцией Th1 и/или T reg ответов). Внутритрожная иммунизация с Amb a 1 присоединенными к CpG-олигонуклеотидам предотвращает аллерген-индуцированную гиперреактивность мышей. Конъюгированная Amb a 1-CpG вакцина была протестирована у людей, с аллергией на амброзию, путем подкожных инъекций, показав определенный уровень клинической эффективности, а также индукцию Th1 ответов и CD25+ T-Reg клеток. В организме человека лиганд TLR4 монофосфорил липида A (MPL), с или без тирозин-абсорбированными аллергенами пыльцы трав, индуцирует повышение продукции IgG1 и IgG4 антител путем подкожного введения. При последующей СЛИТ у пациентов с аллергией на пыльцу трав, MPL усиливает ответы специфических IgG и снижает реактивность на назальную аллергенную провокацию.
Небольшие Синтетические молекулы	Клинический (флутиказон) доклинический (прочие)	Системно, сублингвально	OVA, пыльца трав	Дигидроксивитамин D3 плюс глюкокортикоиды, ингибиторы кальциневрина (циклоспорин А, FK 506), рапамицин, аспирин и микофенолата мофетил повышают продукцию IL10 CD4+ Т-клетками. Дексаметазон плюс дигидроксивитамин D3 увеличивают эффективность СЛИТ у астматических моделей мышей. При использовании различных способов введения в организм человека, синергии флутиказона и СЛИТ не наблюдалось.

* Toll-like receptor - толл-подобный рецептор

A New Era of Targeting the Ancient Gatekeepers of the Immune System: Toll-Like Agonists in the Treatment of Allergic Rhinitis and Asthma

Zahra Aryan^a Stephen T. Holgate^c Danuta Radzioch^e Nima

Новая эра воздействия на «древних привратников» иммунной системы: toll-подобные агонисты при лечении аллергического ринита и астмы

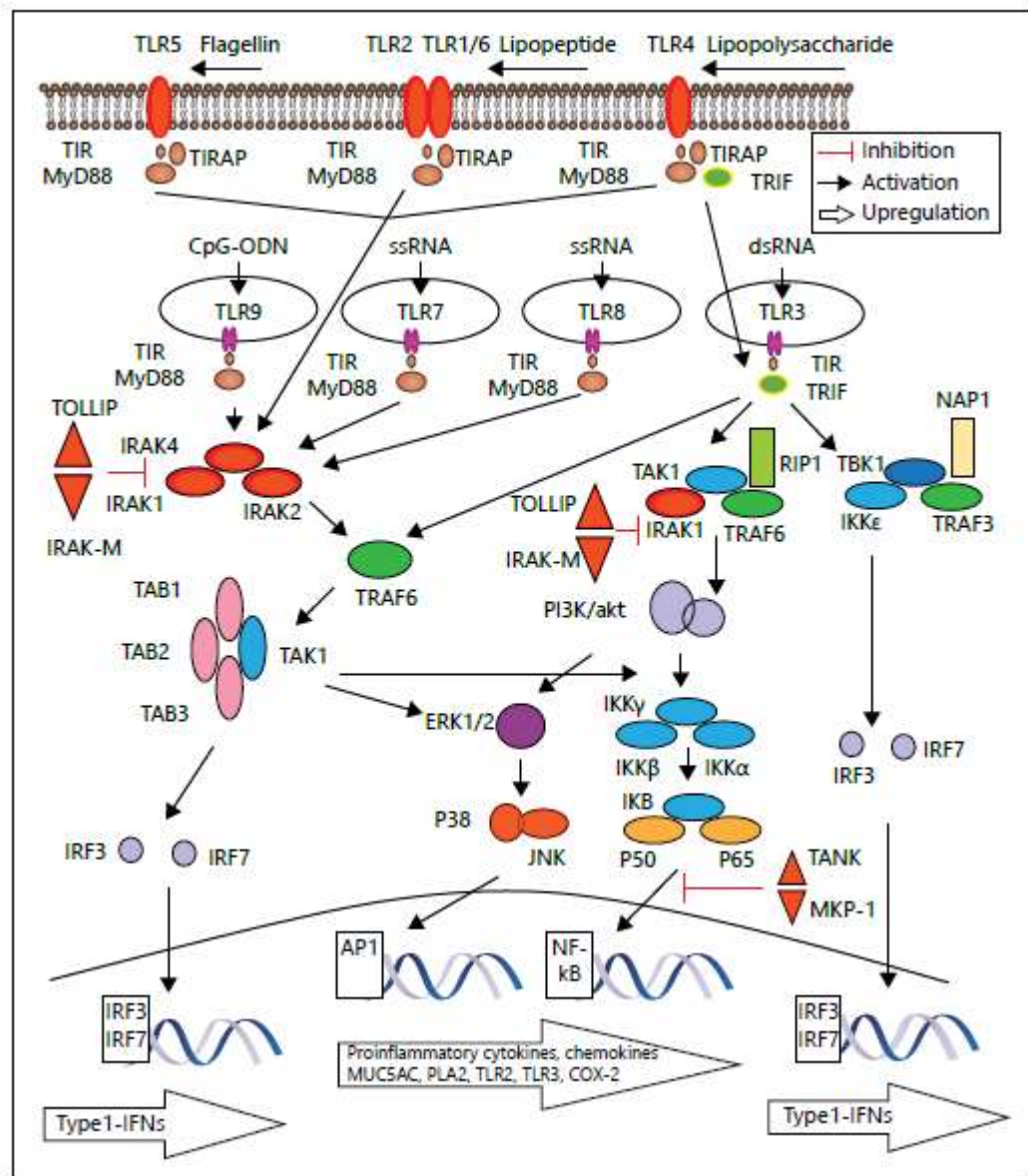


Таблица 2. Клиническая эффективность таргетинга толл-подобных рецепторов

Таргетинг	Исследование	Дизайн	Уровень доказательности	Препарат	Доза препарата	Метод	Участники (актив: плацебо)	Возраст, лет	Симптомы (актив по сравнению с плацебо)	Потребность в медикаментах (актив против плацебо)
TLR4 агонист	DuBusche et al. (135) 2011	Одно-центровое ДСРКИ	Уровень 2	Pollinex Quattro	300-2 000 SU/мл x 4 ультракороткий курс	ПКИТ	Пациенты с АР, сенсibilизацией к пыльце трав, 514:514	Нет данных	Значительное снижение	Значительное снижение
TLR4 агонист	Pfaar et al. (136) 2011	Одно-центровое ДСРКИ	Уровень 2	Pollinex Quattro rPhl p+MPL	9,45 или 19,04 мкг Phl p+ 21 или 52,5 мкг MPL/день за 8 недель	ПКИТ	Пациенты с АР, сенсibilизацией к пыльце трав, 64:16	35,9 (18-64)	Нет данных (суммарное снижение симптомов и потребности в медикаментах)	Нет данных (суммарное снижение симптомов и потребности в медикаментах)
TLR4 агонист	Musarra et al. (64) 2010	Одно-центровое открытое клиническое исслед.	Уровень 2	Pollinex Quattro	300-2 000 SU/мл x 4 ультракороткий курс	ПКИТ	Пациенты с АР/астмой, сенсibilизацией к пыльце трав, 29:28	33,7 (10-59)	Значительное снижение по визуальной аналоговой шкале	Нет данных
TLR4 агонист	Rosewich et al. (66) 2010	Пост-маркетинговое мультицентровое открытое исслед. (когортное)	Уровень 3	Pollinex Quattro	300-2 000 SU/мл x 4 ультракороткий курс	ПКИТ	Пациенты с АР/астмой, сенсibilизацией к пыльце трав, актив 34	10,2 (6-18)	Значительное снижение	Значительное снижение
TLR4 агонист	Rosewich et al. (62) 2010	Пост-маркетинговое мультицентровое открытое исслед. (когортное)	Уровень 3	Pollinex Quattro	300-2 000 SU/мл x 4 ультракороткий курс	ПКИТ	Пациенты с АР/астмой, сенсibilизацией к пыльце трав, актив 421	13,2 (6-18)	Значительное снижение	Значительное снижение
TLR4 агонист	Casale et al. (69) 2006	Одно-центриное ДСРКИ	Уровень 2	CRX-675	2-20-100-200 мкг/пациент	Интраназально	Пациенты с АР, сенсibilизацией к амброзии, 48:16	31,5 (19-50)	Улучшение только с 100 мкг/оценка безопасности	Нет данных
TLR4 агонист	Von Baehr et al. (65) 2005	Одно-центровое РКИ	Уровень 2	Pollinex Quattro	300-2 000 SU/мл x 4 ультракороткий курс	ПКИТ	Пациенты с АР/астмой, сенсibilизацией к пыльце трав/деревьев, 21:14	31,4 (18-61)	Нет данных	Нет данных
TLR4 агонист	Drachenberg et al. (137) 2003	Мульти-центровое открытое исследование	Уровень 2	Pollinex Quattro	300-2 000 SU/мл x 4 ультракороткий курс	ПКИТ	Пациенты с АР/астмой, сенсibilизацией к пыльце трав, 90 (все актив)	12,5 (6-17)	Значительное снижение	Значительное снижение
TLR4 агонист	Mothes et al. (138) 2003	Одно-центровое ДСРКИ	Уровень 2	Pollinex Quattro	300-2 000 SU/мл x 4 ультракороткий курс	ПКИТ	Пациенты с АР, сенсibilизацией к пыльце, 11:9	Нет данных	Значительное снижение	Значительное снижение
TLR4 агонист	Drachenberg et al. (139) 2001	Мульти-центровое ДСРКИ	Уровень 2	Pollinex Quattro	300-2 000 SU/мл x 4 ультракороткий курс	ПКИТ	Пациенты с АР/астмой, сенсibilизацией к пыльце трав, 90 (актив), 81:60	28,2 (18-60)	Значительное снижение	Не значимо
TLR7 агонист	Greiff et al. (106) 2012	Одно-центровое ДСРКИ	Уровень 2	AZD8848	60 мкг/неделя x 5	Интраназально	Пациенты с АР, сенсibilизацией к пыльце трав, 34:34	27 (18-46)	Значительное снижение	Значительное снижение
TLR8 агонист	Horak et al. (107) 2011 (тезисы)	Одно-центровое ДСРКИ	Уровень 2	VTX-1463	0,25, 0,50, 0,75 и 1,0 или 62,5 мкг/неделя x 4	Интраназально	Пациенты с АР, сенсibilизированные к пыльце трав, 80:NA	Нет данных	Значительное снижение	Значительное снижение
TLR9 агонист	Klimek et al. (132) 2011	Мульти-центровое ДСРКИ	Уровень 2	CYT003-QbG10	0,5 или 1 мг/неделя x 6	ПКИТ	Пациенты с АР, сенсibilизированные к клещам домашней пыли, 99:35	31,2 (18-64)	Значительное снижение	Значительное снижение
TLR9 агонист	Senti et al. (133) 2009	Одно-центровое открытое	Уровень 3	QbG10	300 мкг/неделя x 6	ПКИТ	Пациенты с АР, сенсibilизированные к клещам домашней пыли, 20:0	34,0 (18-56)	Значительное снижение	Значительное снижение
TLR9 агонист	Creticos et al. (127) 2006	Одно-центровое ДСРКИ	Уровень 2	Amb a1-1018 ISS (AIC)	0,06-12 мкг/неделя x 6	ПКИТ	Пациенты с АР, сенсibilизированные к амброзии, 14:11	39,4 (23-60)	Значительное снижение	Значительное снижение
TLR9 агонист	Nayak et al. (130) 2006 (тезисы)	Одно-центровое РКИ	Уровень 2	Amb a1-1018 ISS (AIC)	0,06-12 мкг/неделя x 6	ПКИТ	Пациенты с астмой, сенсibilизированные к амброзии, 18:6	Нет данных (6-17)	Не значимо	Не значимо
TLR9 агонист	Gauvreau et al. (131) 2006	Одно-центровое ДСРКИ	Уровень 2	1018 ISS	36 мг/неделя x 4	Ингаляция	Пациенты с atopической астмой, 21:19	24,8 (18-55)	Не значимо	Не значимо
TLR9 агонист	Tulic et al. (129) 2004	Одно-центровое ДСРКИ	Уровень 2	Amb a1-1018 ISS (AIC)	0,06-12 мкг/неделя x 6	ПКИТ	Пациенты с АР, сенсibilизированные к амброзии, 28:29	39,9 (27-55)	Значительное снижение (второй год)	Значительное снижение

Sublingual Allergen-Specific Immunotherapy Adjuvanted with Monophosphoryl Lipid A: A Phase I/IIa Study

Oliver Pfaar^{a, b} Christine Barth^{a, b} Christine Jaschke^{a, b} Karl Hörmann^b
Ludger Klimek^{a, b}

Адьювантная сублингвальная аллергенспецифическая иммунотерапия с монофосфорил липидом А: исследование I/IIa фаза А

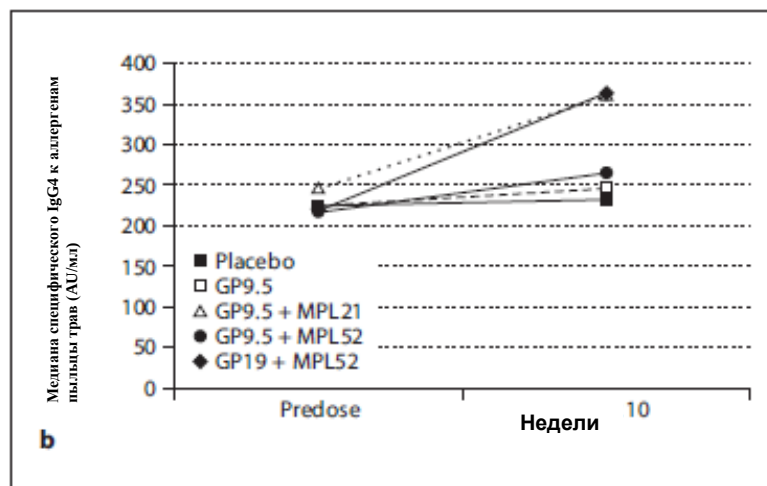
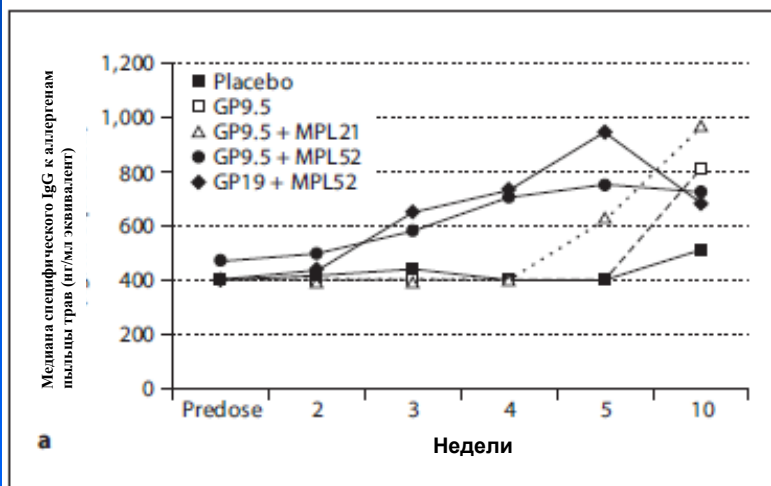


График 2. А. Изменения медианы уровней специфического IgG.

В. Изменения медианы уровней специфического IgG4.

РЕКОМБИНАНТНЫЕ АЛЛЕРГЕНЫ ПРОБЛЕМЫ:

СИТ рекомбинантными аллергенами
работает лучше, чем
СИТ экстрактами аллергенов?

Recombinant allergens for specific immunotherapy

Oliver Cromwell, PhD, Dietrich Häfner, MD, and Andreas Nandy, PhD *Reinbek, Germany*

Рекомбинантные аллергены для специфической иммунотерапии

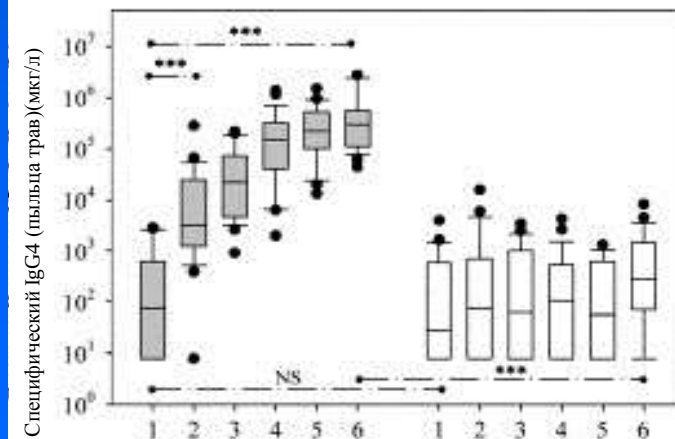
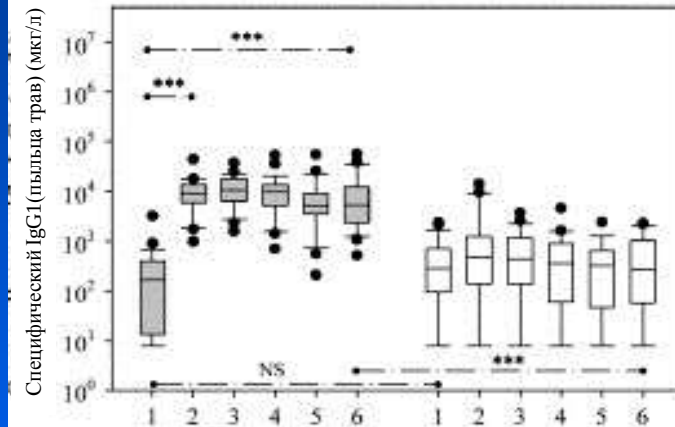
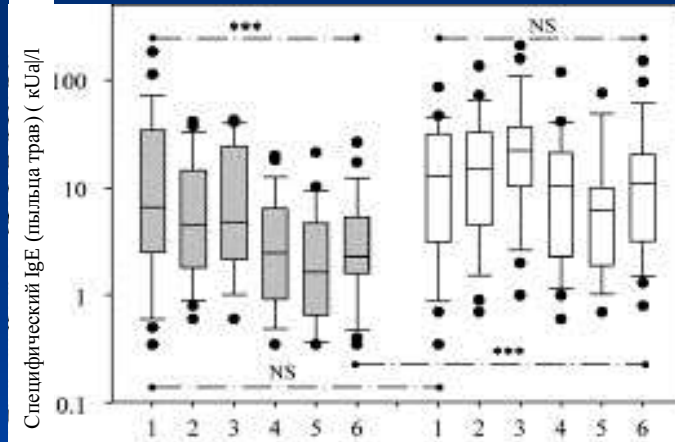
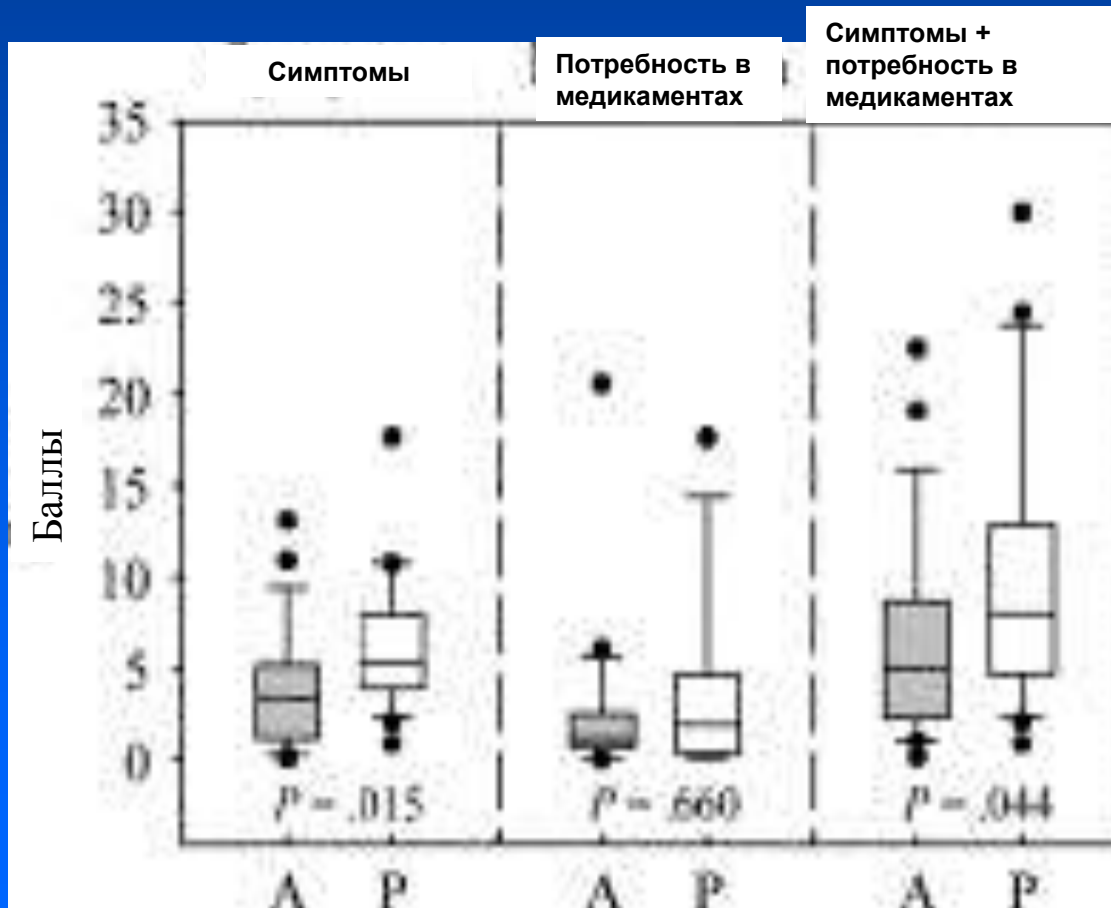
ТАБЛИЦА 3. Зарегистрированные клинические исследования с препаратами рекомбинантных аллергенов

Источник аллергена	Терапия	Дизайн исследования	Ссылки
Пыльца березы	Bet v 1 тример; Bet v 1 фрагменты; Плацебо	ПКИТ; ДСПК	Niederberger et al.; Purohit et al.
Пыльца трав	Phl p 1, 2, 5a,5b и 6; Плацебо	ПКИТ; ДСПК	Jutel et al.
Пыльца березы	Bet v 1 фолдинг вариант; экстракт пыльцы	ПКИТ; открытое контролируемое	NCT00266526
Пыльца березы	Bet v 1; nBet v 1; пыльца березы; плацебо	ПКИТ; ДСПК	NCT00410930; Pauli et al.
Пыльца березы	Bet v 1 фолдинг вариант; плацебо	ПКИТ; ДСПК	NCT 00309062
Пыльца березы	Bet v 1 фолдинг вариант; плацебо	ПКИТ; ДСПК	NCT00554983
Пыльца березы	Bet v 1 фолдинг вариант; плацебо	ПКИТ; иммунологическая и гистологическая оценка	NCT00841516
Пыльца трав	Phl p 1, 2, 5a,5b и 6; Плацебо	ПКИТ; исследование доза-ответ	NCT00666341
Пыльца трав	Phl p 1, 2, 5a,5b и 6; Плацебо	ПКИТ; ДСПК	NCT00309036
Пыльца трав	Phl p 1, 2, 5a,5b и 6; Плацебо	ПКИТ; ДСПК	NCT00671268
Пыльца березы	Bet v 1; плацебо	СЛИТ таблетками; Безопасность и переносимость; Доза от 12,5 до 100 мкг.	NCT00889460; Winther et al.
Пыльца березы	Bet v 1; плацебо	СЛИТ таблетками; Безопасность и переносимость; Доза от 50 до 300 мкг	NCT003396149
Пыльца березы	Bet v 1; плацебо	СЛИТ таблетками; ДСПК	NCT00901914
Кошка	Fel d 1-MAT; плацебо	Область лимфоузлов	Senti et.al
Арахис	Модифицированный Ara h 1,2 и 3 встроенный в <i>E.coli</i>	Ректально	NCT00850668

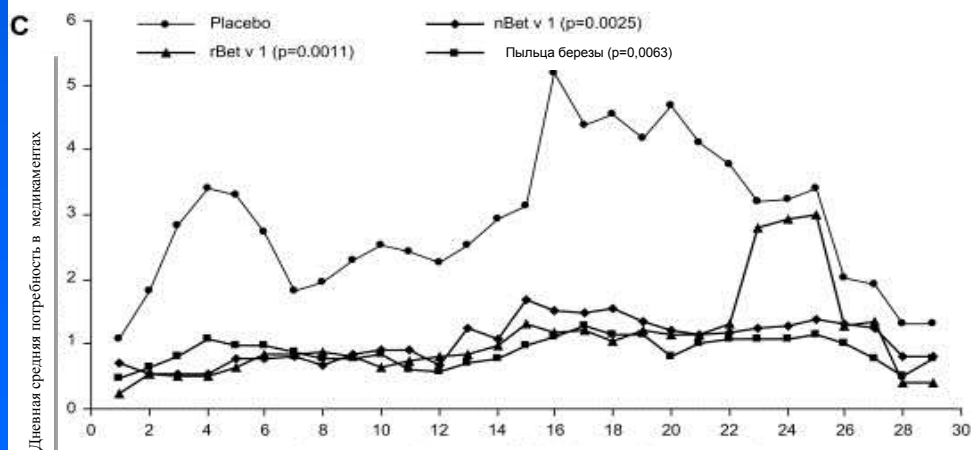
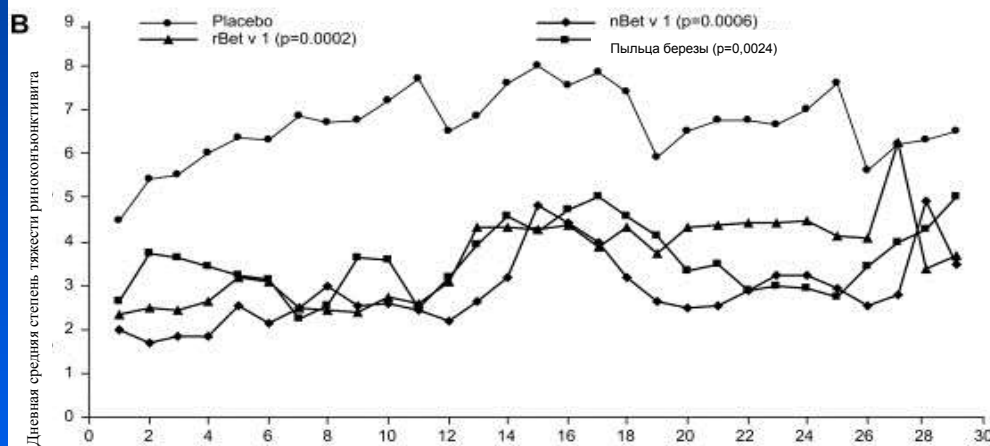
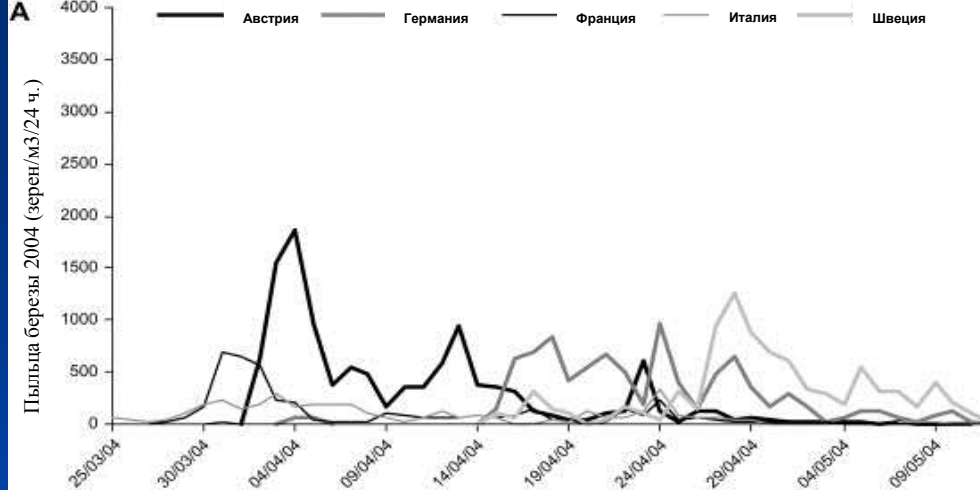
Allergen-specific immunotherapy with recombinant grass pollen allergens.

Jutel et al. JACI 2005

Аллергенспецифическая
иммунотерапия рекомбинантными
аллергенами пыльцы трав



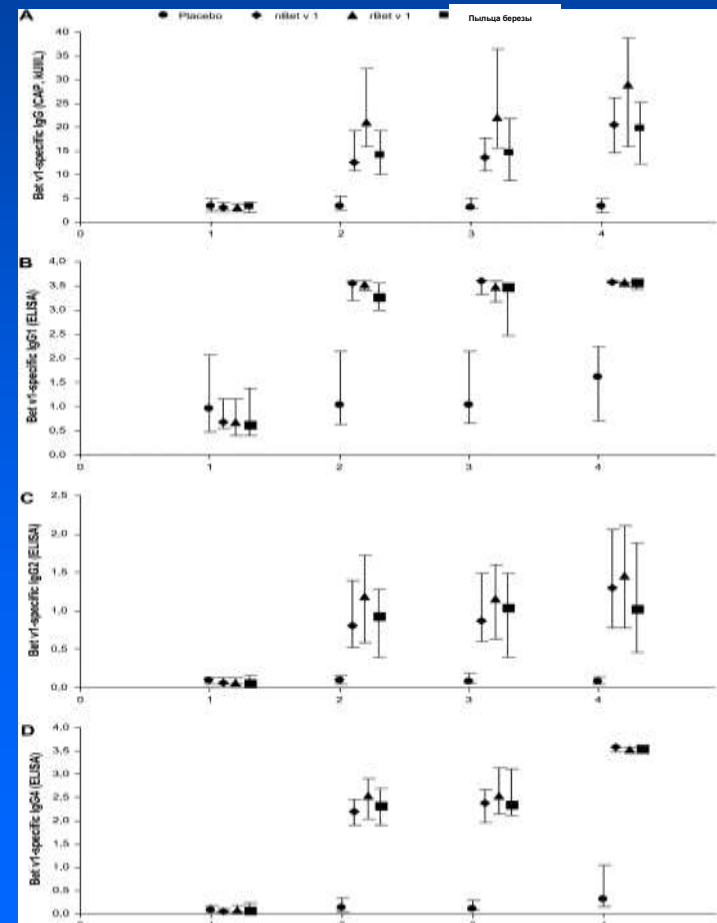
Номер образца крови



Efficacy of recombinant birch pollen vaccine for the treatment of birch-allergic rhinoconjunctivitis

Pauli et al, JACI 2008

Эффективность рекомбинантной аллерговакцины для лечения аллергического риноконъюнктивита на пыльцу березы



Рекомбинантные аллергены для специфической иммунотерапии

Oliver Cromwell, PhD, Dietrich Hafner, MD, and Andreas Nandy, PhD *Райнбек, Германия*

Технология рекомбинантных ДНК позволяет создавать аллергены, эквивалентные их природным аналогам, а также генно-инженерные конструкции со сниженной IgE-связывающей активностью. Белки синтезируются по заданной химической формуле со стабильными структурными и иммунологическими свойствами. На сегодняшний день несколько сотен аллергенов клонированы и экспрессированы в виде рекомбинантных белков, что позволяет проводить детальную диагностику профиля сенсибилизации пациента. В настоящее время разрабатываются программы клинических исследований с целью оценки возможности применения рекомбинантных аллергенов для подкожной и сублингвальной иммунотерапии. Имеют место клинические исследования подкожной иммунотерапии с применением рекомбинантных гипоаллергенных конструкций белков, которые разрабатываются с целью возможности увеличения терапевтических доз, при одновременном снижении рисков возникновения побочных эффектов связанных с лечением. Рекомбинантные аллергены пыльцы трав и березы уже показали клиническую эффективность, продолжают исследования с различными другими аллергенами. **Персонализированная или разработанная для каждого пациента иммунотерапия - это еще очень далекая перспектива, но первые рекомбинантные продукты на основе одного аллергена или смесей с заданными свойствами могут выйти на рынок в ближайшие 5 лет (J Allergy Clin Immunol 2011;127:865-72).**

Используемые аббревиатуры:

DBPC: двойное слепое плацебо-контролируемое (double-blind, placebo-controlled)

SMS: шкала величины симптомов и необходимости потребления медикаментов (symptom-medication score)

материалы. В последнем случае относительные концентрации различных аллергенов продиктованы исходным материалом, за исключением тех случаев, когда осуществляется пост-экстракционная очистка. На практике, как правило, не сложно определить активность аллергенного экстракта в рамках общей IgE-связывающей активности и концентрации 1 мажорного аллергена. Напротив, у рекомбинантных продуктов можно определить концентрацию, активность каждого компонента и оптимальную дозу для применения. Кроме того, рекомбинантные препараты содержат только аллергены и никаких аллергенных белков и полисахаридов, присутствующих в экстрактах природных исходных материалов. Рекомбинантные аллергены позволяют избежать некоторые трудности, связанные с работой с природными исходными материалами, такие как необходимость продемонстрировать отсутствие контаминации пылевых препаратов посторонней пылью или пестицидами. Рекомбинантные формы аллергенов животных, вполне могут найти более широкое применение, чем экстракты природных тканей, тем самым увеличивая практику иммунотерапии, например, аллергии на кошку.

Recombinant DNA technology provides the means for producing allergens that are equivalent to their natural counterparts and also genetically engineered variants with reduced IgE-binding activity. This protein are produced as clinically defined molecules with consistent structural and immunologic properties. Several hundred allergens have been cloned and expressed as recombinant proteins, and these provide the means for making a very detailed diagnosis of a patient's sensitization profile. Clinical development programs are now in progress to assess the suitability of recombinant allergens for both subcutaneous and sublingual immunotherapy. Recombinant hypohypoallergenic variants, which are developed with the aim of increasing the threshold can be administered while at the same time reducing the risks for the age-associated side effects, are also in clinical trials for subcutaneous immunotherapy. Trials and trials phase studies have been shown to be clinically effective, and studies with various other allergens are in progress. Personalized or patient-tailored immunotherapy is still a very distant prospect, but the first recombinant products, based on single allergens or defined mixtures could reach the market within the next 5 years.

(J Allergy Clin Immunol 2011;127:865-72)

Abstracts used:
DBPC: double-blind, placebo-controlled
SMS: Symptom-medication score

materials. In the latter case the relative concentrations of various allergens are dictated by the source material, except in those instances in which more potent mixtures particularly in sublingual therapy, it is usually only possible to dilute the activity of an allergen source in terms of its total IgE-binding activity and the concentration of 1 major allergen. Recombinant proteins, on the other hand, can be defined with respect to the concentration and activity of each component and the optimal dose for the required application. In addition, recombinant preparations contain only allergens and none of the nonallergenic proteins and polysaccharides present in extracts of natural source materials. Some of the difficulties posed by working with natural source materials, such as the need to demonstrate the lack of contamination of protein preparations with foreign proteins or pesticides, can be avoided. Recombinant forms of defined allergens might, very soon, find general acceptance. First extracts of animal tissues, but also recombinant forms of some substances that are allergens, for ex-

Выводы

- Эти продукты (как диагностические, так и терапевтические - СИТ) должны соответствовать нормативным требованиям фармацевтического сообщества:
 - Производство
 - Клинические исследования
 - Регистрационная документация (MA-marketing authorization)
- Для рекомбинантных молекул (дополнительно)
 - Централизованная процедура регистрации (EMA)

**В КАКИХ НАПРАВЛЕНИЯХ
ДВИЖЕТСЯ АИТ В ДРУГИХ
РЕГИОНАХ МИРА?**



Comparison of allergen immunotherapy practice patterns in the United States and Europe

Linda Cox, MD,* and Lars Jacobsen, MSc†

Повышение медицинской квалификации: обзорная статья
Данная образовательная деятельность проводится при поддержке образовательного гранта ГлаксоСмитКляйн

Сравнение практических схем аллергенной иммунотерапии в США и Европе

Linda Cox, MD and Lars Jacobson, MSc

Таблица 1. Различия аллергенных экстрактов и схем специфической иммунотерапии в США и Европе

Параметры	США	Европа
Регуляторный орган	FDA	EMA
Стандартизация		
Метод	ID ₅₀ EAL	Nordic
Способ применения	Внутрикожно	Подкожно
Конечная концентрация	Разведение экстракта, которое продуцирует размер эритемы 50 мм	Разведение экстракта, которое продуцирует папулу аналогичную контрольной (гистамин)
Определение активности	Сравнение с референс-контролем CBER	Сравнение с внутрифирменным референс-препаратом
Ориентирована на	Аллергенность в целом	Содержание мажорного аллергена
Единицы активности	BAU, вес/объем, PNU, мг мажорного аллергена для амброзии и кошки	Различные: каждая компания предпочитает свои единицы активности, некоторые представляют миллиграммы мажорного аллергена
Приготовление экстракта		
Место	Готовится в кабинете врача	Готовится на производстве
Число аллергенов	Несколько	Как правило один
Типы экстрактов аллергенов	Водные и глицериновые немодифицированные экстракты, преципитированные на алюминии депонированные экстракты	Практически на 100 % депонированные экстракты, 20% алергоиды, < 5% с адъювантами
СЛИТ	Приблизительно 5,9% аллергологов, нет одобренной FDA рецептуры	Приблизительно 45% назначаемой СИТ, в растворах и таблетках, некоторые зарегистрированы
Финансирование	Покрывается как медицинское обслуживание государственными и частными страхователями, цены могут обсуждаться, но частные страхователи часто используют государственные тарифы	Различное, компании, производящие экстракты, обсуждают покрытие с каждой страной

Аббревиатуры: BAU(bioequivalent allergy units) – биозквивалентные аллергенные единицы; CBER (Center for Biologics Evaluation and Research) – Центр оценки и изучения биологических препаратов; EMA (European Medicinal Agency) – Европейское агентство по оценке лекарственных средств; FDA (Food and Drug Administration) – Управление по контролю пищевых продуктов и лекарственных средств; PNU (protein nitrogen units) – единицы содержания белкового азота; SIT, specific immunotherapy – специфическая иммунотерапия; SLIT (sublingual immunotherapy) – сублингвальная иммунотерапия.

PractALL – Вашингтон сентябрь 2014

Как применять и назначать СЛИТ?

СОВЕТ

ЕААСІ

M.Calderon
O.Pfaar
N.Papadopoulos
G.Passalacqua

ААААІ-АСААІ

TB.Casale
D.Bernstein
L.Cox
J.Li

*Эффективность vs ПКИТ
Безопасность
Схемы приема
Пропущенные дозы*

*Выбор пациента
Педиатрические аспекты
Фармакоэкономика
Правовые вопросы*

*Длительность
Премедикация
Приверженность
лечению*

Allergy training and immunotherapy in Latin America: results of a regional overview

Carlos E. Baena-Cagnani, MD^{*}; Désirée Larenas Linnemann, MD[†]; Maximiliano Gómez, MD[‡]; Sandra González Díaz[§]; Dirceu Solé^{||}; Mario Sánchez Borges, MD[†]; Jean Bousquet, MD[#]; Juan Carlos Sisul, MD^{**}; Giorgio Walter Canonica, MD^{††}; José Gereda, MD^{††}; and Giovanni Passalacqua, MD^{††}; on behalf of the SLAAI Immunotherapy Working Group

Тренинг по аллергологии и иммунотерапии в Латинской Америке: результаты регионального обзора

Анкета часть 1: Тренинг аллергологов

1. В моей стране аллергология это:

- ☐ специальность
- ☐ узкая специализация
- ☐ в моей стране нет официального обучения аллергологов

2. Если аллергология считается специальностью в Вашей стране, звание (детского) аллерголога присваивается:

- ☐ университетом
- ☐ научным сообществом
- ☐ другое _____

3. Существует ли профессиональная сертификация аллергологов в Вашей стране? Отметьте наиболее подходящий ответ.

- ☐ нет
- ☐ да, научным сообществом: установленная процедура

оформления

- ☐ да, научным сообществом: сертифицируются только те, кто сдал экзамен

☐ да, научным сообществом с экзаменационной комиссией и обязательной повторной сертификацией через ____ лет

- ☐ да, другим органом: уточните _____

9. Какой вид иммунотерапии применяют в Вашей стране? (отметьте все применяемые)

- ☐ подкожная
- ☐ сублингвальная
- ☐ другое, уточните _____

10. Может ли в Вашей стране аллергенная иммунотерапия проводиться врачом, не специализирующимся на аллергологии?

- ☐ да, сублингвальная и подкожная иммунотерапия
- ☐ да, но только сублингвальная
- ☐ нет, иммунотерапия может применяться только врачом, специализирующимся на аллергологии

11. Есть ли специальная база нормативных документов для осуществления иммунотерапии аллергенами в Вашей стране? (отметьте все подходящие пункты)

- ☐ относительно лица, имеющего право проводить иммунотерапию аллергенами
- ☐ в отношении стандартизации/активности экстрактов аллергенов

11 СТРАН ЛАТИНСКОЙ АМЕРИКИ: Аргентина, Бразилия, Чили, Колумбия, Эквадор, Мексика, Парагвай, Перу, Доминиканская республика, Уругвай, Венесуэла.

Новые подходы иммунотерапии

НОВЫЕ ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

Пищевая аллергия
Латекс
Атопический дерматит
Никель?

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ

Липосомы
Внутрилимфатически (ILIT)
Накожно (EPIT)
Биолистическая инъекция
Мукоадгезивные субстанции

АДЪЮВАНТЫ

Алюм-альгинаты
Производные бактериальной клеточной
стенки
ДНК-адъюванты

РЕКОМБИНАНТ/ ИНЖЕНЕРИЯ

Очищенный рекомбинант
Гипоаллергенные изоформы
Пептиды
Химерные белки (конструкции)

ГЕННАЯ ВАКЦИНАЦИЯ

кДНК
Плазмиды
Репликоны

Sublingual immunotherapy for hazelnut food allergy: A randomized, double-blind, placebo-controlled study with a standardized hazelnut extract

Enrique E et al. JACI 2005

Сублингвальная иммунотерапия пищевой аллергии на лесной орех: рандомизированное, двойное слепое, плацебо-контролируемое исследование со стандартизованным экстрактом лесного ореха.



Randomized double-blind, placebo-controlled trial of sublingual immunotherapy with a Pru p 3 quantified peach extract

Fernandez-Riva, Allergy 2009

Рандомизированное двойное слепое, плацебо-контролируемое исследование сублингвальной иммунотерапии с определенным количественно Pru p 3 экстрактом персика.



Sublingual immunotherapy for peanut allergy: Clinical and immunologic evidence of desensitization.

Kim et al JACI, 2011

Сублингвальная иммунотерапия аллергии на арахис: клинические и иммунологические доказательства десенсибилизации.

Таблица 1. Клинические исследования оральной десенсибилизации при аллергии на коровье молоко

Автор (ссылка)	Дизайн	Кол-во пациентов	Возраст	Длительность индукции	Основные результаты
Patriarca <i>et al</i> (27)	Открытое контролируемое не рандомизированное	6 ОИТ (оральная иммунотерапия), 10 диета	3-14	12 месяцев	Приобрели толерантность все пациенты
Patriarca <i>et al</i> (28)	Открытое контролируемое не рандомизированное	29 ОИТ, 16 без лечения	13 взрослых, 16 детей	4 месяца	5 исключено; 5 вышло из-за серьезных побочных эффектов. 19 пациентов приобрели толерантность. Значительное увеличение IgG4.
Meglio <i>et al</i> (29)	Проспективное не контролируемое	21	6-10	6 месяцев	15/21 полная толерантность; 3/21 частичная толерантность; 3 вышло из-за побочных эффектов. Нет изменений уровня специфических IgE.
Staden <i>et al</i> (30)	Рандомизированное открытое контролируемое	14 ОИТ, 10 диета	1-13	67 дней	Результаты лечения аллергии на коровье молоко и яйца не представлены в отдельности. Полная толерантность - 48%, частичная толерантность - 16%; отсутствие эффекта - 16%
Martorell <i>et al</i> (31)	Проспективное не контролируемое	4	2-5	5 дней	Полная толерантность у всех пациентов (200 мл), сохраняющаяся 3 года. Снижение IgE и кожной реакции
Morriset <i>et al</i> (33)	Рандомизированное открытое контролируемое	30 ОИТ, 27 диета	1,5-6,5	6 месяцев	Простая двойная слепая плацебо контролируемая пищевая провокационная проба положительная после 6 месяцев у 11% пациентов, получавших ОИТ, и 50% пациентов, находящихся на диете
Staden <i>et al</i> (32)	Проспективное не контролируемое	9	3-10	3-7 дней	6/9 полная толерантность (120 мл); 3/9 частичная толерантность, связанная с побочными эффектами
Longo <i>et al</i> (34)	Рандомизированное открытое контролируемое	30 ОИТ, 30 диета	5-17	10 дней (стационар) + 3 месяца (дома)	11/30 полная толерантность (150 мл); 16/30 частичная толерантность (5-150 мл); 3 прекращение лечения из-за длительных побочных эффектов. Существенные различия. Значительная разница между группами при двойной слепой плацебо контролируемой пищевой провокационной пробе.
Skipak <i>et al</i> (35)	Рандомизированное, двойное слепое плацебо контролируемое (РДСПК)	13 ОИТ, 7 плацебо	6-21	23 недели	Значительное увеличение пороговой дозы белка коровьего молока (40 против 8,140 мг) после ОИТ. Нет изменений в группе плацебо. Увеличение IgG4.
Zapatero <i>et al</i> (36)	Проспективное	18	4-8	10-32 недели	16/18 полная толерантность (200 мл); 1/18 частичная толерантность; 1 выбыл. Снижение кожной реакции.
Pajno <i>et al</i> (37**)	Рандомизированное, простое слепое (ПС) контролируемое	15 ОИТ, 15 соевое молоко	4-10	18 недель	2/15 вышло; 2/13 прекратили из-за побочных эффектов; 1/15 частичная толерантность; 10/15 полная толерантность. Значительное увеличение IgG4.
Kaneko <i>et al</i> (38)	Проспективное не контролируемое	10	4-14	200 дней	8/10 полная толерантность (250 мл), 2 остановки из-за побочных эффектов
Martorell <i>et al</i> (39*)	Рандомизированное открытое контролируемое	30 ОИТ, 30 диета	2-3	1 год	Полная толерантность у 90% пациентов ОИТ против 23% в группе контроля. Значительное снижение IgE.

EAACI: A European Declaration on Immunotherapy. Designing the future of allergen specific immunotherapy

Moises A Calderon^{1*}, Pascal Demoly², Roy Gerth van Wijk³, Jean Bousquet⁴, Aziz Sheikh⁵, Anthony Frew⁶, Glenis Scadding⁷, Claus Bachert⁸, Hans J Malling⁹, Rudolph Valenta¹⁰, Beatrice Bilo¹¹, Antonio Nieto¹², Cezmi Akdis¹³, Jocelyne Just¹⁴, Carmen Vidal¹⁵, Eva M Varga¹⁶, Emilio Alvarez-Cuesta¹⁷, Barbara Bohle¹⁸, Albrecht Bufe¹⁹, Walter G Canonica²⁰, Victoria Cardona²¹, Ronald Dahl²², Alain Didier²³, Stephen R Durham²⁴, Peter Eng²⁵, Montserrat Fernandez-Rivas²⁶, Lars Jacobsen²⁷, Marek Jutel²⁸, Jörg Kleine-Tebbe²⁹, Ludger Klimek³⁰, Jan Lötvall³¹, Carmen Moreno³², Ralph Mosges³³, Antonella Muraro³⁴, Bodo Niggemann³⁵, Giovanni Pajno³⁶, Giovanni Passalacqua³⁷, Oliver Pfaar³⁸, Sabina Rak³⁹, Gianenrico Senna⁴⁰, Gabriela Senti⁴¹, Erkki Valovirta⁴², Marianne van Hage⁴³, Johannes C Virchow⁴⁴, Ulrich Wahn⁴⁵ and Nikolaos Papadopoulos⁴⁶



Клиническая и
междисциплинарная аллергология

EAACI: Европейская декларация по иммунотерапии. Моделирование будущего аллергенспецифической иммунотерапии

Мы призываем высокопоставленных должностных лиц Европы скоординировать действия и улучшить состояние здоровья населения в аспекте аллергии путем:

- Повышения степени информированности об эффективности аллергенспецифической иммунотерапии;
- Модернизации политики национального здравоохранения для поддержки аллергенспецифической иммунотерапии;
- Приоритетного финансирования исследований аллергенспецифической иммунотерапии;
- Мониторинга макроэкономики и параметров экономики здравоохранения в аспекте аллергии;
- Улучшения преподавания аллергологии на медицинских направлениях обучения и специализациях

**Несостоятельность направления симптоматического
лечения аллергии**

**Чего может достичь аллергенспецифическая
иммунотерапии**

**Подаваемые надежды и роль аллергенспецифической
иммунотерапии**

Главные вехи аллергенспецифической иммунотерапии

**Стимулирование осведомленности об
аллергенспецифической иммунотерапии**

**Основные препятствия для распространения
аллергенспецифической иммунотерапии**

**Модернизация национальных полисов здравоохранения для
поддержания аллергенспецифической иммунотерапии**

**Приоритетность финансирования исследований
аллергенспецифической иммунотерапии**

Спасибо!!!

passalacqua@unige.it

Giovanni.melioli@ospedale-gaslini.ge.it