



Казанский государственный медицинский университет

Особенности проведения АСИТ у пациента с полисенсibilизацией и полиаллергией

Скороходкина О.В.

заведующий кафедрой клинической иммунологии с аллергологией Казанского ГМУ,
главный внештатный аллерголог-иммунолог РТ и ПФО,
д.м.н., профессор

Казань



Вопросы лекции

- Понятие полисенсibilизации и полиаллергии;
- Обзор данных мировой практики проведения АСИТ у пациентов с полисенсibilизацией и полиаллергией;
- Алгоритм диагностического поиска у пациентов с полисенсibilизацией и полиаллергией;
- Стратегия назначения АСИТ у пациента с полисенсibilизацией и полиаллергией



«Моноенсибилизация», «Моноаллергия»: терминология

Моноенсибилизация - это сенсibilизация к одному аллергену, установленная на данный момент у пациента. Например, сенсibilизация клещу домашней пыли, перхоти кошки, пыльце трав и т.д. (даже если экстракты аллергенов содержат множество различных полипептидов)

Моноаллергия - клинически подтвержденная аллергия на один сенсibilизирующий аллерген (при установленной причинно-следственной связи между воздействием сенсibilизирующего аллергена и клиническими симптомами) [1]



«Полисенсibilизация», «Полиаллергия»: терминология

Полисенсibilизация - сенсibilизация к двум или более аллергенам (согласно результатов стандартизованных кожных проб или исследования специфических IgE)

Полиаллергия - это клинически подтвержденная аллергия к двум или более сенсibilизирующим аллергенам, то есть имеется причинно-следственная взаимосвязь между воздействием 2-х или более аллергенов и клиническими симптомами аллергии



Полисенсibilизация и полиаллергия

Полисенсibilизированный пациент не обязательно страдает полиаллергией, тогда как пациент с *полиаллергией* всегда имеет *полисенсibilизацию*

полисенсibilизация ≠ полиаллергия

полиаллергия = полисенсibilизация

- В рекомендациях GA2LEN/EAACI определено, что количество аллергенов, к которым выявлена сенсibilизация само по себе менее важно, нежели чем **клиническая значимость каждого аллергена в отдельности [1]**



Полисенсibilизация. Полиаллергия

В тоже время полисенсibilизация влияет на характер клинических проявлений заболевания и качество жизни [5]

- Чем больше вариантов сенсibilизации присутствует у пациента, тем более тяжело протекает аллергическое заболевание
- У больных с полисенсibilизацией, астма более вероятно будет связана с аллергическим ринитом (АР), по сравнению с пациентами, имеющими моносенсibilизацию

Множество когортных исследований, проведенных в Германии [1], в Великобритании [2,3] и Швеции [4] показали, что *полисенсibilизация есть фактор риска развития аллергических заболеваний в целом и аллергической астмы в частности* [6]

1. Illi S, von Mutius E, Lau S, Niggemann B, Grüber C, Wahn U, Multicentre Allergy Study (MAS) group. Perennial allergen sensitisation early in life and chronic asthma in children: a birth cohort study. *Lancet*. 2006;368(9537):763-70.
2. Custovic A, Sonntag HJ, Buchan IE, Belgrave D, Simpson A, Prosperi MC. Evolution pathways of IgE responses to grass and mite allergens throughout childhood. *J Allergy Clin Immunol*. 2015;136(6):1645-52.e8.
3. Simpson A, Lazic N, Belgrave DC, Johnson P, Bishop C, et al. Patterns of IgE responses to multiple allergen components and clinical symptoms at age 11 years. *J Allergy Clin Immunol*. 2015;136(5):1224-31.
4. Westman M, Lupinek C, Bousquet J, Andersson N, Pahr S, Baar A, et al. Mechanisms for the development of allergies consortium. Early childhood IgE reactivity to pathogenesis-related class 10 proteins predicts allergic rhinitis in adolescence. *J Allergy Clin Immunol*. 2015;135:1199-206.e1-11.
5. Ciprandi G, Alesina R, Ariano R, Aurnia P, Borrelli P, Cadario G, et al. Characteristics of patients with allergic polysensitization: the POLISMAIL study. *Eur Ann Allergy Clin Immunol*. 2008;40(3):77-83.
6. Didier A, Chartier A, Démonet G. Immunothérapie sublinguale : pour quel profil de patients en pratique ? Analyse intermédiaire d'Odisee (observatoire de l'indication, du choix de prise en charge par immunothérapie spécifique sublinguale ainsi que de l'adhésion et de l'observance au traitement chez les patients souffrant d'allergie respiratoire [rhinite et/ou conjonctivite et/ou asthme allergique]) = Specific sublingual immunotherapy: for which profiles of patients in practice? Midterm analysis of ODISSEE (observatory of the indication and management of respiratory allergies [rhinitis and/or conjunctivitis and/or allergic asthma] by specific sublingual immunotherapy). *Revue Française d'Allergologie*. 2010;50:426-33.

Эпидемиология

По данным эпидемиологических исследований значительная часть пациентов, обращающихся к аллергологу по поводу проявлений аллергических заболеваний, является полисенсibilizированными [1]

- Так, в Европе их доля составляет 12,8-25,3% [2];
- в США - 38,8% [3];
- В различных регионах Российской Федерации доля полисенсibilizированных пациентов колеблется от 29,6 до 72% [4-8]

1. Воронцова И. М., Коровкина Е. С. Стратегия и тактика аллерген-специфической иммунотерапии у полисенсibilizированных пациентов // Педиатрия. Журнал им. Г. Н. Сперанского. 2016, т. 95, № 6, с. 139-144.
2. Bousquet PJ, Castelli C, Daures JP, Heinrich J, Hooper R, Sunyer J, Wjst M, Jarvis D, Burney P. Assessment of allergen sensitization in a general population-based survey (European Community Respiratory Health Survey I). *Ann. Epidemiol.* 2010; 20: 797-803.
3. Silvestri M, Rossi GA, Cozzani S, Pulvirenti G, Fasce L. Age-dependent tendency to become sensitized to other classes of aeroallergens in atopic asthmatic children. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 1999; 83: 335-340.
4. Zuberbier T, Bachert C, Bousquet PJ, Passalacqua G, Canonica W, Merk H, Worm M, Wahn U, Bousquet J. GA2LEN/ EAACI pocket guide for allergen-specific immunotherapy for allergic rhinitis and asthma. *Allergy.* 2010; 65 (12): 1525-1530.
5. Arbes SJ Jr, Gergen PJ, Elliott L, Zeldin DC. Prevalences of positive skin test responses to 10 common allergens in the US population: results from the third National Health and Nutrition Examination Survey. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2005; 116: 377-383.
6. Астафьева Н.Г., Гамова И.В., Удовиченко Е.Н., Перфилова И.А., Кобзев Д.Ю., Вачугова Л.К. Место аллергенспецифической иммунотерапии в лечении атопии. Эффективная фармакотерапия. Аллергология и иммунология. 2012; 1: 6-16.
7. Ахапкина И.Г., Краханенкова С.Н., Добронравова Е.В., Шушпанова Е.Н. Изучение профиля гиперчувствительности к пыльцевым и грибным аллергенам в Московском регионе. Клиническая лабораторная диагностика. 2014; 5: 41-42.
- 8.



Возрастная характеристика пациентов с полисенсibilизацией

- Расширение спектра сенсibilизации прослеживается при анализе пациентов разных возрастных групп: так, во Франции среди
 - a) среди детей младше 11 лет доля пациентов составляет 54%,
 - b) среди подростков - 61,7%,
 - c) среди взрослых - 64,8% [3]

Пациенты с респираторными аллергическими заболеваниями средней степени тяжести и тяжелого течения в 50-80% случаев оказываются полисенсibilизированными [1,2]



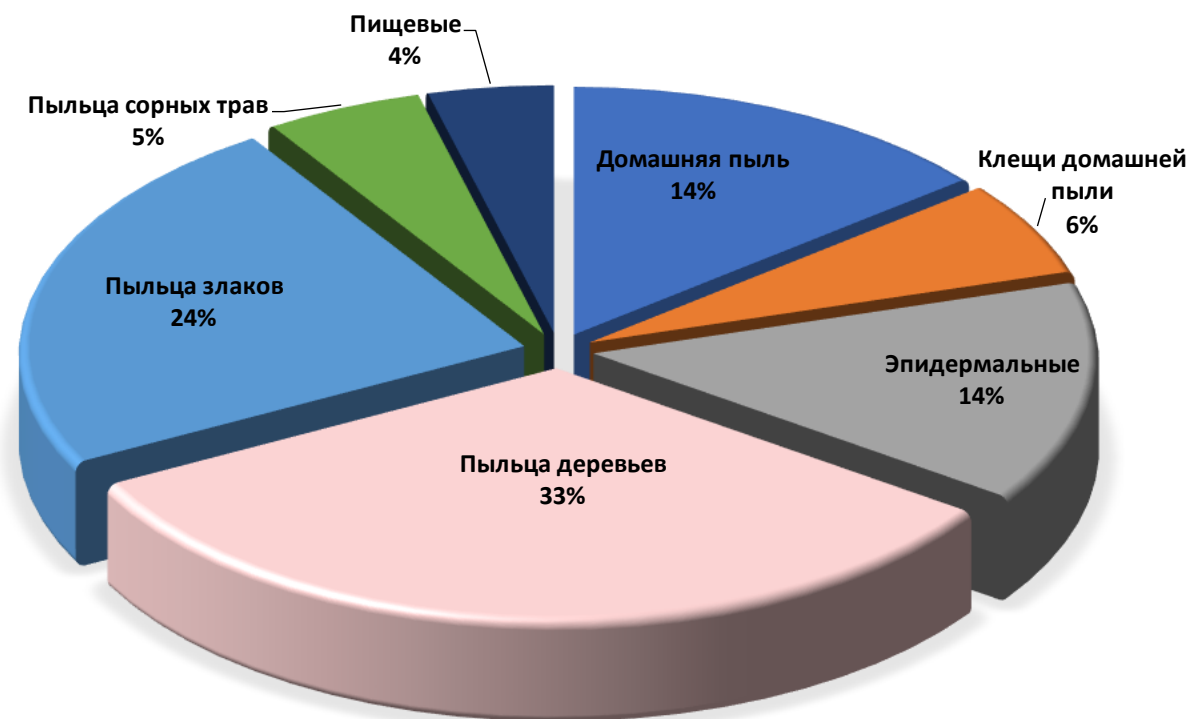
Распределение спектра сенсibilизации (в %) в РТ

Во взрослой сети
(по данным ГАУЗ РКБ МЗ РТ, РЦКИ)



Полисенсibilизация
составляет 98,5%

В детской сети
(по данным ГАУЗ ДРКБ МЗ РТ,
отделение аллергологии)

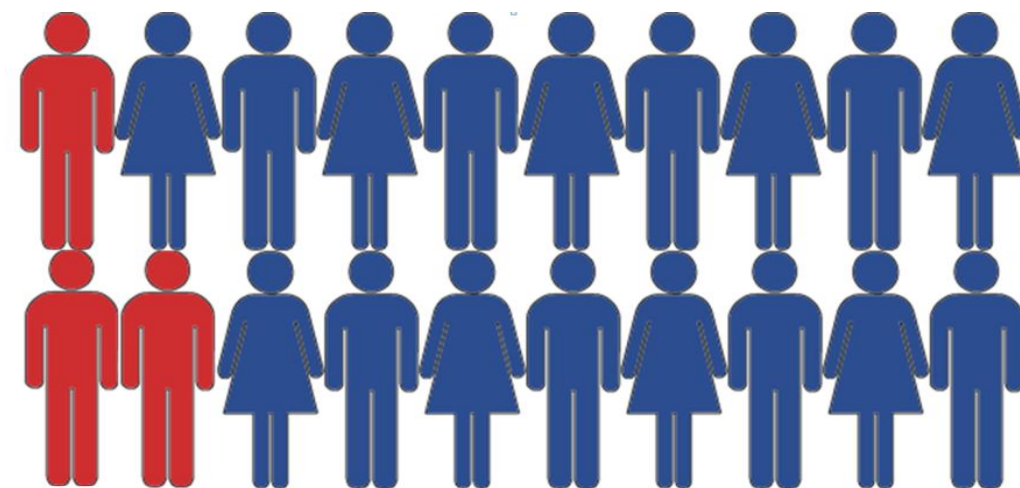


Полисенсibilизация
составляет 80%



Показана ли АСИТ только пациентам с моносенсибилизацией?

- Иммуноterapia не должна ограничиваться назначением только пациентам с моносенсибилизацией
- Исследования продемонстрировали сопоставимую эффективность у пациентов с полисенсибилизацией



Около 80% больных аллергическими заболеваниями в Европе являются полисенсибилизированными ¹

Подходы к ведению аллерген-специфической иммунотерапии (АСИТ) у пациентов с полисенсибилизацией и полиаллергией не стандартизированы



Management of the polyallergic patient with allergy immunotherapy: a practice-based approach



Pascal Demoly^{1,2*}, Giovanni Passalacqua³, Oliver Pfaar^{4,5}, Joaquín Sastre⁶ and Ulrich Wahn⁷

Background: The great majority (60–80%) of patients consulting specialist physicians for allergic respiratory disease are polysensitized and thus may be potentially clinically polyallergic. However, management approaches to allergen immunotherapy (AIT) in polysensitized and polyallergic patients are not standardized.

Methods: An international group of clinicians with in-depth expertise in AIT product development, clinical trials and clinical practice met to generate up-to-date, unambiguous, pragmatic guidance on AIT in polysensitized and polyallergic patients. The guidance was developed after reviewing (1) the current stance of regulatory bodies and learned societies, (2) the literature data on single- and multi-AIT and (3) the members' confirmed clinical experience with polysensitized patients.

Results: AIT is safe and effective in polysensitized and polyallergic patients, and should always be based on the identification of one or more clinically relevant allergens (based on the type and severity of symptoms, the duration of induced symptoms, the impact on quality of life and how difficult an allergen is to avoid). Single-AIT is recommended in polyallergic patients in whom one of the relevant allergens is nevertheless clearly responsible for the most intense and/or bothersome symptoms. Parallel 2-allergen immunotherapy or mixed 2-allergen immunotherapy is indicated

- Международная группа врачей, имеющих углубленный опыт в разработке продуктов АСИТ, клинических испытаниях и клинической практике встретились, чтобы создать современное, недвусмысленное, прагматичное руководство по АСИТ у пациентов с полисенсibilизацией и полиаллергией;
- Руководство было разработано после рассмотрения:
 - a) текущей позиции регулирующих органов и научных обществ,
 - b) литературных данных по моно- и мульти-АСИТ
 - c) подтвержденного клинического опыта членов международной группы врачей с пациентами, имеющими полисенсibilизацию





Management of the polyallergic patient with allergy immunotherapy: a practice-based approach

Pascal Demoly^{1,2*}, Giovanni Passalacqua³, Oliver Pfaar^{4,5}, Joaquín Sastre⁶ and Ulrich Wahn⁷

Background: The great majority (60–80%) of patients consulting specialist physicians for allergic respiratory disease are polysensitized and thus may be potentially clinically polyallergic. However, management approaches to allergen immunotherapy (AIT) in polysensitized and polyallergic patients are not standardized.

Methods: An international group of clinicians with in-depth expertise in AIT product development, clinical trials and clinical practice met to generate up-to-date, unambiguous, pragmatic guidance on AIT in polysensitized and polyallergic patients. The guidance was developed after reviewing (1) the current stance of regulatory bodies and learned societies, (2) the literature data on single- and multi-AIT and (3) the members' confirmed clinical experience with polysensitized patients.

Results: AIT is safe and effective in polysensitized and polyallergic patients, and should always be based on the identification of one or more clinically relevant allergens (based on the type and severity of symptoms, the duration of induced symptoms, the impact on quality of life and how difficult an allergen is to avoid). Single-AIT is recommended in polyallergic patients in whom one of the relevant allergens is nevertheless clearly responsible for the most intense and/or bothersome symptoms. Parallel 2-allergen immunotherapy or mixed 2-allergen immunotherapy is indicated

Вопросы...

- Как может быть идентифицирован пациент с полиаллергией?
- Показана АСИТ с одним аллергеном?
- Когда показана АСИТ двумя аллергенами (смеси или два параллельных курса АСИТ)?
- Когда нужно вводить два аллергена одновременно?
- Как два аллергена должны вводиться последовательно?
- Можно ли комбинировать СЛИТ и ПКИТ для иммунотерапии 2-мя аллергенами?
- Когда показана АСИТ тремя и более аллергенами?
- Существуют ли конкретные вопросы, которые следует учитывать при лечении наиболее часто встречающихся профилей полиаллергии?
- Существуют ли какие-либо другие особенные соображения?



Полиаллергия. Диагностика

Диагностический алгоритм при полиаллергии?



A WAO - ARIA - GA²LEN consensus document on molecular-based allergy diagnostics

Giorgio Walter Canonica^{1*}, Ignacio J Ansotegui², Ruby Pawankar³, Peter Schmid-Grendelmeier⁴, Marianne van Hage⁵, Carlos E Baena-Cagnani⁶, Giovanni Melloni⁷, Carlos Nunes⁸, Giovanni Passalacqua⁹, Larry Rosenwasser¹⁰, Hugh Sampson¹¹, Joaquin Sastre¹², Jean Bousquet¹³, Torsten Zuberbier¹⁴ and WAO-ARIA-GA²LEN Task Force: Katrina Allen, Riccardo Asero, Barbara Bohle, Linda Cox, Frederic de Blay, Motohiro Ebisawa, Rene Maximiliano-Gomez, Sandra Gorzalez-Diaz, Tari Haahtela, Stephen Hoigate, Thilo Jakob, Mark Larche, Paolo Maria Mattioli, John Oppenheimer, Lars K Poulsen, Harald E Renz, Nelson Rosario, Marc Rothenberg, Mario Sanchez-Borges, Enrico Scala, Rudolf Valenta

Диагностический алгоритм

Современные согласительные документы при аллергических заболеваниях регламентируют определенную этапность диагностического поиска:

- Тщательное изучение клинической картины, истории болезни (анамнеза) - по-прежнему первая линия диагностики, с которой должны сверяться все последующие диагностические мероприятия.
- Определение sIgE на экстракт аллергена или кожные пробы - вторая линия обследования.
- Молекулярные методы диагностики аллергии считаются третьей линией подхода.

Молекулярная алергодиагностика - новая и сложная процедура, представляющая собой еще один инструмент в арсенале аллерголога.

АСИТ показана, если данные анамнеза и клинические симптомы подтверждаются следующим:

Кожные пробы скарификационным методом
Положительные +++; волдырь более или равен **5 мм**

и/или

Кожные пробы методом ПРИК (Прик-тест)
Диаметр волдыря более или равен **3 мм** – положительный тест

и/или

Специфический IgE количественным методом, например,
ImmunoCAP
0,70 KUa/ml и более (II класс)



Референсные значения, kU/L:

Концентрация специфического IgE, kU/L	Класс	Интерпретация результата
< 0,35	Класс 0	Выявляемые специфические антитела отсутствуют
0,35-0,69	Класс 1	Очень низкий титр антител/Неоднозначный
0,70-3,49	Класс 2	Низкий титр антител/ Слабоположительный
3,50-17,49	Класс 3	Явно выраженный титр антител/Позитивный
> 100	Класс 6	Экстремально высокий титр антител

NB!

Уровень концентрации sIgE 2 класса упоминается в положениях EAACI как *пороговый и диагностически достаточный* для отбора пациентов на АСИТ только при условии корреляции данных с клинической картиной.

Не существует прямой зависимости между значениями специфических IgE и тяжестью клинических симптомов. Полученные результаты интерпретируются врачом только в контексте клинических данных пациентов

A WAO - ARIA - GA²LEN consensus document on molecular-based allergy diagnostics

Giorgio Walter Canonica^{1*}, Ignacio J. Ansotegui², Ruby Pawankar³, Peter Schmid-Grendelmeier⁴, Marianne van Hage⁵, Carlos E. Baena-Cagnani⁶, Giovanni Melioli⁷, Carlos Nunes⁸, Giovanni Passalacqua⁹, Larry Rosenwasser¹⁰, Hugh Sampson¹¹, Joaquín Sastre¹², Jean Bousquet¹³, Torsten Zuberbier¹⁴ and WAO-ARIA-GA²LEN Task Force: Katrina Allen, Riccardo Asero, Barbara Bohle, Linda Cox, Frederic de Blay, Motohiro Ebisawa, Rene Maximiliano-Gomez, Sandra Gonzalez-Diaz, Tari Haahtela, Stephen Holgate, Thilo Jakob, Mark Larche, Paolo Maria Mattioli, John Oppenheimer, Lars K. Poulsen, Harald E. Renz, Nelson Rosario, Marc Rothenberg, Mario Sanchez-Borges, Enrico Scala, Rudolf Valenta

В консенсусе обозначены точки практического применения молекулярной аллергодиагностики

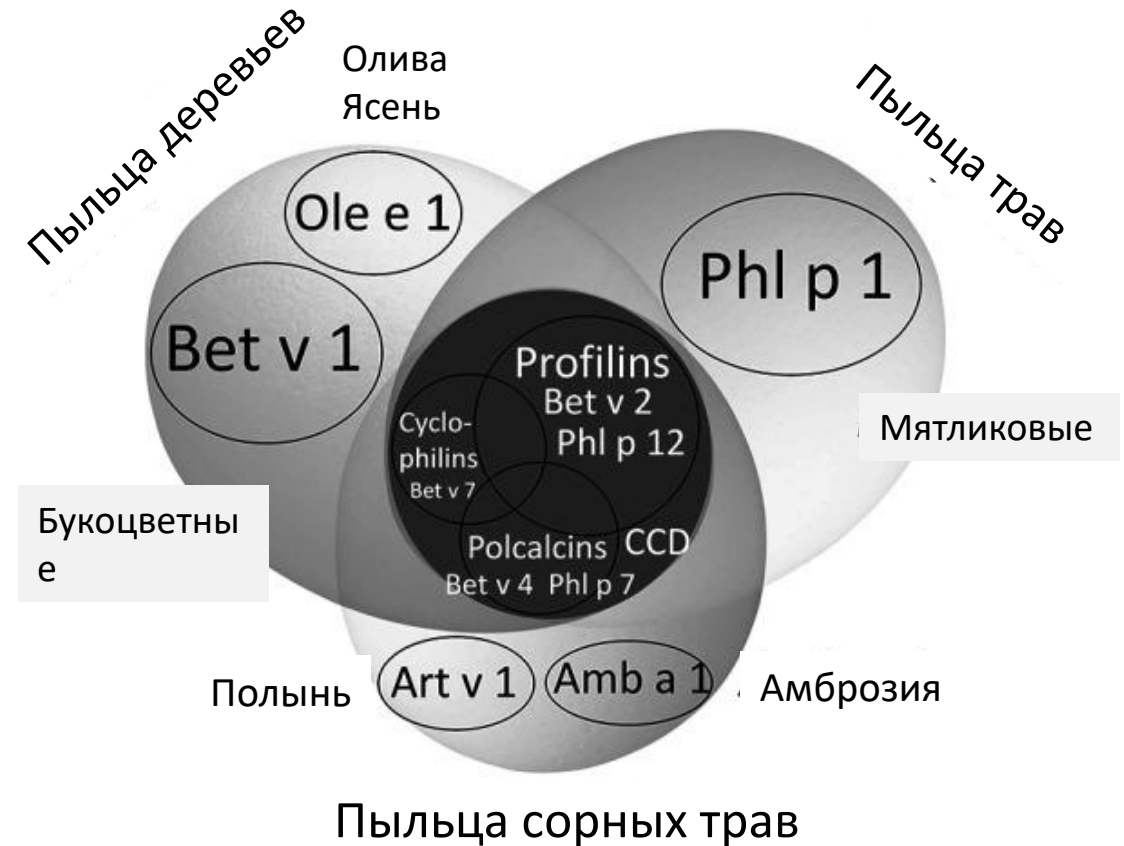
Каковы точки практического применения молекулярной аллергодиагностики?

- Отличить первичную сенсибилизацию к аллергену от перекрёстного реагирования на другой продукт/вид пыльцы и пр., чтобы лучше понять причины обострений и причинно-следственные связи между экспозицией аллергена и клинической симптоматикой;
- Предсказать тяжёлые, системные реакции на пищевой продукт и пр., в том числе, заменяя пищевой провокационный тест;
- Оптимизация назначения АСИТ у полисенсibilizированных пациентов.



Минорные и мажорные аллергенные молекулы

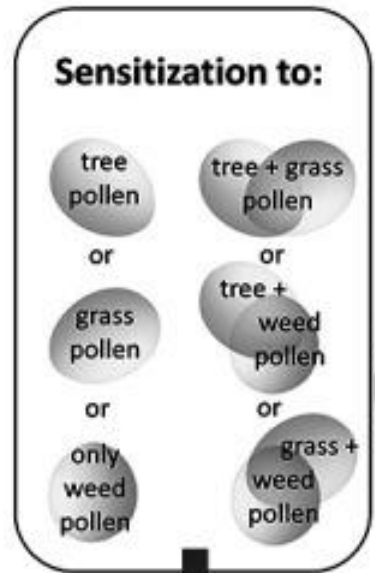
- **Мажорные аллергены** (major allergens) - это доминантные антигенные детерминанты в составе аллергена, которые содержатся в большем количестве, более крупные по размеру и более иммуногенные.
- **Минорные аллергены** (minor allergens) - антигенные детерминанты в составе аллергена, которые обычно содержатся в меньшем количестве, но встречаются часто и в других аллергенах, обеспечивая перекрёстную аллергию. Они более мелкие по размеру и менее иммуногенные.
- АСИТ эффективна при использовании аллергенов, содержащих мажорные АГ, к которым сенсibilизирован пациент.



Диагностический алгоритм перекрестных реакций

Pollendiagnosics

Molecular Allergy diagnostics



Extract-based tests are sufficient, sensitization to pollen-panallergens is unlikely

Marker allergens:	Indicating primary sensitization to
Bet v 1	birch plus hazel, alder, beech, oak
Ole e 1	olive tree and ash tree
Phl p 1	timothy and other true grasses
Art v 1	mugwort
Amb a 1	ragweed

Cross-reactive pollen-panallergens

- Bet v 2 or Phl p 12 (profilins)
- Bet v 4 or Phl p 7 (polcalcins)
- Bet v 7 or Ole e 15 (cyclophilins*)

in all pollen present

Для европейской части РФ достаточно определить 3 мажорных аллергена:
Береза – Bet v1
Тимофеевка Phl 1-5b
Полынь – Art v1

+ для Юга РФ – Amb a1

 Минорные Phl p 7-12

 В случае перекрестной с орехами, пряностями, -Art v 3



Как выбрать аллерген для АСИТ полисенсibilизированному пациенту, чтобы успешно провести иммунотерапию?

Выбор наиболее значимого аллергена должен основываться на следующих характеристиках:

- Наибольшая продолжительность симптомов в году
- Самые тяжелые симптомы
- Основное влияние на качество жизни
- Труднее всего избежать

Наиболее значимый аллерген не должен выбираться по результатам наибольшей реактивности кожных аллергопроб или по самому высокому уровню специфического IgE

1. Bousquet J, Lockey RF, Malling H-J, eds. WHO position paper. Allergen immunotherapy: therapeutic vaccines for allergic diseases. Allergy 1998; 53(suppl 44):1-42.
2. Malling HJ, Weeke B (eds): EAACI Position paper: Immunotherapy. Allergy 1993;48(suppl 14):9-34.
3. Alvarez-Cuesta E, Bousquet J, Canonica GW, et al. Standards for practical allergenspecific immunotherapy. Allergy 2006; 61(suppl 82):1-20.



Пациент с полисенсibilизацией и полиаллергией, требует особого внимания, если у пациента

- 1) Положительные кожные аллерго-пробы и с пылью берёзы, и с пылью трав.
- 2) Недостаточно отчётливые сезоны обострений (конец весны – лето) и клинически, и анамнестически.
- 3) Не классический перечень продуктов, вызывающих оральный аллергический синдром.



Необходимо:

- еще раз сопоставить результаты аллергопроб и клиническую симптоматику;
- исключить перекрёстную сенсibilизацию, используя возможности молекулярной аллергодиагностики

Phl p 1 и/или **Phl p 5** –
первичная сенсibilизация к
timoфеевке

Bet v 1 – первичная
сенсibilизация к берёзе

Есть антитела к Phl p 1,5 и к Bet v 1 - независимая сенсibilизация к берёзе и тимофеевке

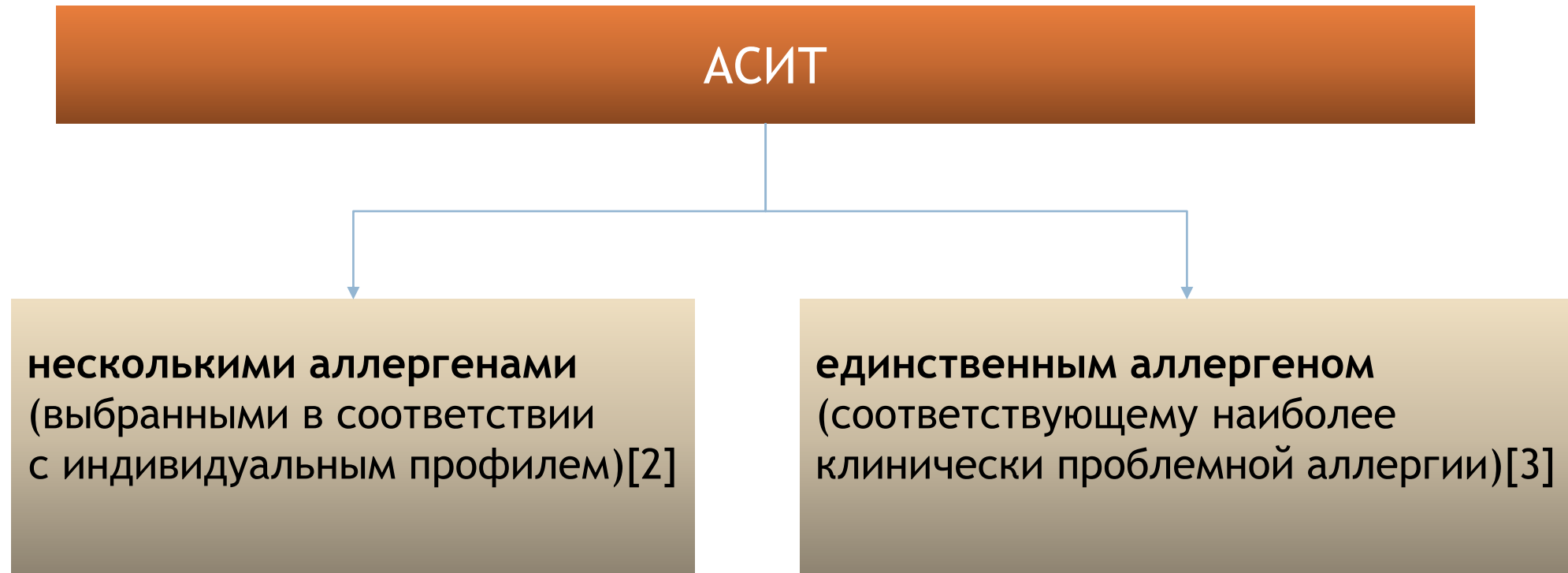
Полиаллергия. Возможности проведения АСИТ

Тактика АСИТ при полиаллергии?



Тактика АСИТ при полисенсibilизации

В области иммунотерапии аллергенами ведется много споров о тактике лечения полисенсibilизированных пациентов [1]



1. Moisés A Calderón, Linda Cox, Thomas B Casale, Philippe Moingeon, Pascal Demoly Multiple-allergen and single-allergen immunotherapy strategies in polysensitized patients: looking at the published evidence // *J Allergy Clin Immunol.* 2012 Apr;129(4):929-34.
2. Cox L. et al. Allergen immunotherapy: a practice parameter third update. // *J Allergy Clin Immunol.* 2011; 127: S1-S55
3. van Cauwenberge P. et al. Consensus statement on the treatment of allergic rhinitis. *European Academy of Allergology and Clinical Immunology // Allergy.* 2000; 55: 116-134



Тактика АСИТ при полисенсibilизации

«Реальная» клиническая практика диагностики респираторной аллергии и ее лечения с помощью АСИТ варьируется в различных странах [2]

- В Европе преобладает мнение, что полисенсibilизированный пациент не обязательно имеет полиаллергию и большинство смесей для АСИТ представляют собой экстракты одного аллергена
- В США, напротив, препараты содержат в среднем до 8 различных компонентов. Американские коллеги считают, что включение в состав АСИТ всех аллергенов, вызывающих сенсibilизацию и полиаллергию у данного конкретного пациента имеет преимущества и является предпочтительным вариантом терапии [1].

Экстракт аллергена для иммунотерапии должен содержать только клинически значимые аллергены

1. Moisés A Calderón, Linda Cox, Thomas B Casale, Philippe Moingeon, Pascal Demoly Multiple-allergen and single-allergen immunotherapy strategies in polysensitized patients: looking at the published evidence // J Allergy Clin Immunol. 2012 Apr;129(4):929-34.

2. Demoly et al. Management of the polyallergic patient with allergy immunotherapy: a practice-based Approach // Allergy Asthma Clin Immunol (2016) 12:2



Тактика АСИТ при полисенсibilизации

- Так, в клиническом исследовании, проведенном в Италии, оценивался эффект двухлетнего периода СЛИТ у полисенсibilизированных пациентов;
- 2/3 пациентов получали экстракт *одного аллергена*, для 1/3 пациентов была выбрана *смесь двух аллергенов*.

Обе схемы с одним или двумя экстрактами аллергенов вызывали значительное улучшение клинического течения аллергического ринита и астмы, а также улучшали качество жизни полисенсibilизированных пациентов [2]

- Другое КИ с участием пациентов с аллергией на пыльцу березы и луговых трав показало, что терапия двумя экстрактами более эффективна, чем применение только одного аллергена [1,3]

1. Hrubíško M, Špičák V. Allergen immunotherapy in polysensitized patient. Eur Ann Allergy Clin Immunol. 2016 May;48(3):69-76. PMID: 27152601.

2. Ciprandi G, Incorvaia C, Puccinelli P, et al. The Polismail lesson: Sublingual immunotherapy may be prescribed also in polysensitized patients. International Journal of Immunopathology and Pharmacology. 2010;23(2):619-22.

3. Marogna M, Spadolini I, Massolo A, et al. Effects of sublingual immunotherapy for multiple or single allergens in polysensitized patients. Ann Allergy Asthma Immunol. 2007;98(3):274-80.



Тактика АСИТ при полисенсibilизации

Приведенные данные демонстрируют, что *полисенсibilизация не должна служить противопоказанием для назначения АСИТ*, а выбор СЛИТ из 1 или 2 экстрактов аллергенов эффективен в улучшении симптомов и качества жизни у полисенсibilизированных пациентов [2]

- Немногие исследования, к сожалению, посвящены наблюдению пациентов получающих АСИТ продолжительно. Так, например, нет прямого сравнения трех- и пятилетней терапии аллергенами;
- Подобные КИ могли бы дать ответ на вопрос, приводит ли более длительная АСИТ к большей эффективности как с точки зрения выраженности клинических симптомов, так и с профилактической точки зрения [1].



Рекомендации ЕМА

- Европейское агентство по лекарственным средствам (ЕМА) опубликовало общие рекомендации для производителей по приготовлению и составу аллергенных экстрактов
- Рекомендации ЕМА основаны на принципе гомологичных групп. Которые учитывают физико-химические и биологические характеристики аллергенов
- ЕМА рекомендует аллергологам смешивать не родственные аллергены как можно меньше и не смешивать пыльцевые и бытовые аллергены или аллергены с протеолитической активностью, такие как КДП, плесени и насекомых

АСИТ должна проводиться высококачественными стандартизованными аллергенами



Концепция гомологичных групп по ЕМА#

Критерии отнесения к гомологическим группам	Допускается экстраполяция данных	Гомологические группы по ЕМА#
<ul style="list-style-type: none"> • Сопоставимые физико-химические и биологические свойства исходных материалов • Кросс-реакция/ Структурная гомология аллергенов • Идентичность образования конечного продукта • Идентичность процесса производства экстракта аллергена и готового продукта 	<ul style="list-style-type: none"> • Стабильные данные • Валидация процесса производства • Эффективность • Безопасность 	<ul style="list-style-type: none"> • Группа березы (ольха, граб, орешник, дуб, каштан, бук) • Группа оливы (олива, ясень, бирючина, сирень) • Группа кипарисовых (кедр, кипарис) • Луговые травы (душистый колосок, овес, ежа сборная, овсяница луговая, бухарник, ячмень, райграс многолетний, тимофеевка, мятлик луговой, культурная рожь, культурная пшеница) • Сорные травы (амброзия, полынь, постенница) • Клещи домашней пыли (Dermatophagoides pteronyssinus, Dermatophagoides Farinae)



Назначение АСИТ у больных с полиаллергией

Management of the polyallergic patient with allergy immunotherapy: a practice-based approach



Pascal Demoly^{1,2*}, Giovanni Passalacqua³, Oliver Pfaar^{4,5}, Joaquin Sastre⁶ and Ulrich Wahn⁷

Аллергены (Гомологичные группы)	группа Березы или группа букоцветных	Маслиновые	Кипарисовые	Травы и злаковые (Мятликовые)	Сорняки	Клещи (разные источники)	Яды	Эпидермальные	Плесневые
группа Березы или группа букоцветных	1 АСИТ	2 АСИТ и/или смеси	2 АСИТ и/или смеси	2 АСИТ и/или смеси	2 АСИТ и/или смеси	2 АСИТ	2 АСИТ	2 АСИТ	2 АСИТ
Маслиновые	2 АСИТ и/или смеси	1 АСИТ	2 АСИТ и/или смеси	2 АСИТ и/или смеси	2 АСИТ и/или смеси	2 АСИТ	2 АСИТ	2 АСИТ	2 АСИТ
Кипарисовые	2 АСИТ и/или смеси	2 АСИТ и/или смеси	1 АСИТ	2 АСИТ и/или смеси	2 АСИТ и/или смеси	2 АСИТ	2 АСИТ	2 АСИТ	2 АСИТ
Травы и злаковые (Мятликовые)	2 АСИТ и/или смеси	2 АСИТ и/или смеси	2 АСИТ и/или смеси	1 АСИТ	2 АСИТ и/или смеси	2 АСИТ	2 АСИТ	2 АСИТ	2 АСИТ
Сорняки	2 АСИТ и/или смеси	2 АСИТ и/или смеси	2 АСИТ и/или смеси	2 АСИТ и/или смеси	1 АСИТ	2 АСИТ	2 АСИТ	2 АСИТ	2 АСИТ
Клещи (разные источники)	2 АСИТ	2 АСИТ	2 АСИТ	2 АСИТ	2 АСИТ	2 АСИТ и/или смеси	2 АСИТ	2 АСИТ	2 АСИТ
Яды	2 АСИТ	2 АСИТ	2 АСИТ	2 АСИТ	2 АСИТ	2 АСИТ	2 АСИТ	2 АСИТ	2 АСИТ
Эпидермальные	2 АСИТ	2 АСИТ	2 АСИТ	2 АСИТ	2 АСИТ	2 АСИТ	2 АСИТ	2 АСИТ	2 АСИТ
Плесневые	2 АСИТ	2 АСИТ	2 АСИТ	2 АСИТ	2 АСИТ	2 АСИТ	2 АСИТ	2 АСИТ	2 АСИТ



Требования ЕМА к качественным препаратам для АСИТ

Согласно рекомендациям ЕМА*, препараты для АСИТ должны продемонстрировать:	Препараты компании СталлерженГрир, АЛК
○ Доза-зависимую эффективность на больших когортах пациентов (ДСПКИ)	✓ 1,2,3,4
○ Клиническую эффективность в лечении аллергических симптомов уже в первый сезон цветения	✓ 1,5,6
○ Отдельные исследования по эффективности и безопасности для детей и подростков до 18 лет	✓ 5,6,7
○ Длительный клинический эффект (сохранение эффективности в течение 2-3 лет)	✓ 1,8,9
○ Долговременная эффективность и болезнь-модифицирующий эффект = устойчивая, клинически значимая эффективность в течение нескольких лет после окончания терапии	✓ 1,8,9



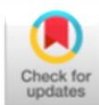
*EMA – European Medicines Agency: Doc. Ref. CHMP/EWP/18504/2006

GUIDELINE ON THE CLINICAL DEVELOPMENT OF PRODUCTS FOR SPECIFIC IMMUNOTHERAPY FOR THE TREATMENT OF ALLERGIC DISEASES

1. Didier A et al., J Allergy Clin Immunol 2007; 120: 1338-45
2. Durham SR et al. J Allergy Clin Immunol 2006; 117: 802-9
3. Passalacqua G et al. J Expert Rev Clin Immunol 2016; 12: 733-9
4. Demoly P et al. J Clinical and Translational Allergy. : 5 1: 44
5. Wahn U, et al. J Allergy Clin Immunol 2009; 123: 160-166

6. Worm M et al. J Clin Transl Allergy. 2014;4(1):7. 2014
7. Shah-Hosseini K. J Advances in Therapy. 6/2017 : 34. 6.1382-1397
8. Devillier P et al. J Expert Review of Respiratory Medicine. 5/2020 :14.5. 445-452
9. Wahn, U, et al. J Allergy. Inc. 2/26/2019 : 74: 3. 594-604



**EAACI Allergen Immunotherapy User's Guide**

Montserrat Alvaro-Lozano¹, Cezmi A. Akdis^{2,3}, Mubeccel Akdis², Cherry Alviani^{4,5,6}, Elisabeth Angier⁷, Stefania Arasi^{8,*}, Lisa Arzt-Gradwohl⁹, Domingo Barber^{10,11}, Raphaëlle Bazire^{12,13}, Ozlem Cavkaytar¹⁴, Pasquale Comberiati^{15,16}, Stephanie Dramburg¹⁷, Stephen R. Durham^{18,19}, Aarif O. Eifan²⁰, Leandra Forchert¹⁷, Susanne Halken²¹, Max Kirtland^{22,*}, Umut C. Kucuksezer²³, Janice A. Layhadi^{18,19,22,*}, Paolo Maria Matricardi¹⁷, Antonella Muraro^{24,*}, Cevdet Ozdemir^{25,26}, Giovanni Battista Pajno²⁷, Oliver Pfaar²⁸, Ekaterina Potapova¹⁵, Carmen Riggioni¹⁵, Graham Roberts^{4,29,30}, Pablo Rodríguez del Río^{12,13}, Mohamed H. Shamji^{18,19}, Gunter J. Sturm^{31,32} & Marta Vazquez-Ortiz³³

Практические факторы,
обеспечивающие реализацию
эффектов АСИТ.

Руководство ЕААСІ, 2020

Для достижения эффектов АСИТ, в том числе, пролонгированных и модифицирующих болезнь, одинаково важны:

- ❑ Высокая ежедневная доза
- ❑ Регулярность применения в соответствии с протоколом конкретного аллергена, указанным в инструкции
- ❑ Общая продолжительность лечения (не менее 3 лет, и обычно не более 5 лет)



Полиаллергия. Возможности проведения АСИТ

Тактика АСИТ при полиаллергии?



Полисенсibilизация. Полиаллергия



При выборе лечения также необходимо принимать во внимание *предпочтения пациента* в отношении пути введения, приверженности и стоимости АСИТ [1]



Полисенсibilизация. Полиаллергия



Параллельная иммунотерапия 2-мя аллергенами или иммунотерапия смесью 2-х аллергенов показана пациентам с полиаллергией, у которых два причинно-значимых аллергена имеют существенное клиническое значение и влияние на КЖ



Полисенсibilизация. Полиаллергия

- Если назначается иммунотерапия 2-мя аллергенами, она предпочтительно должна назначаться в виде АСИТ двумя **стандартизированными** составами аллергенов **параллельно**
- Смешивание экстрактов аллергенов может рассматриваться, при условии, что
 - a) смесь технически осуществима (в соответствии с надлежащей практикой производства- GMP);
 - b) смеси разрешены с нормативной точки зрения;
 - c) различные компоненты присутствуют в концентрациях, эффективность для которых была четко продемонстрирована;
 - d) индивидуальные дозы аллергена в смеси скорректированы/выровнены (например, 1/2 от аллергена 1 и 1/2 от аллергена 2 в смеси двух аллергенов; 1/3 аллергена 1, 1/3 от аллергена 2 и 1/3 от аллергена 3 в исходной смеси трех аллергенов и т.д.).

Нет никакого научного обоснования для корректировки пропорции смеси в зависимости от результатов диагностических тестов, поскольку последние не связаны с клиническими проявлениями

Полисенсibilизация. Полиаллергия



Иммунотерапия двумя аллергенами может быть назначена в виде :

1. одной смеси двух экстрактов (смешанная мульти-АСИТ со стандартным соотношением каждого аллергена)
2. или два отдельных, но одновременных курсов иммунотерапии одним аллергеном (параллельная мульти-АСИТ)



Клинические рекомендации для ко-приема лиофилизированных SQ таблеток для СЛИТ у полисенсibilизированных пациентов*†1

- The trial had 3 periods, each of 2 weeks duration. The primary end point was the proportion of subjects with 1 or more local swelling events in each period
 - In period 1, subjects received **once-daily SQ grass SLIT-tablet**
 - In period 2, subjects received the **SQ ragweed SLIT-tablet every morning and SQ grass SLIT-tablet every evening**
 - In period 3, subjects received **once-daily grass and ragweed SLIT tablets within 5 minutes (simultaneous intake)**



Adapted from Maloney J et al. J Allergy Clin Immunol. 2016;4:301–9.

*This regimen is based on clinical evaluation assessing the co-administration of the SQ grass SLIT-tablet and SQ ragweed SLIT-tablet. †This information is provided for guidance only and individual therapeutic management decisions should be based on the clinical judgement of the responsible physician. ‡After 1 minute sublingual holding time. **SLIT**, sublingual immunotherapy; **SQ**, standardised quality.



Полисенсibilизация. Полиаллергия



Сочетание ПКИТ и СЛИТ может быть уместной, с учетом предпочтений пациента и уровня приверженности, а также характера источника аллергена

1. Demoly et al. Management of the polyallergic patient with allergy immunotherapy: a practice-based Approach // *Allergy Asthma Clin Immunol* (2016) 12:2.
2. Zuberbier T, Bachert C, Bousquet PJ, Passalacqua G, Canonica W, Merk H, et al. GA2LEN/EAACI pocket guide for allergen-specific immunotherapy for allergic rhinitis and asthma. *Allergy*. 2010;65:1525-30.



REVIEW

Open Access

Management of the polyallergic patient with allergy immunotherapy: a practice-based approach

Pascal Demoly^{1,2*}, Giovanni Passalacqua³, Oliver Pfaar^{4,5}, Joaquín Sastre⁶ and Ulrich Wahn⁷

Background: The great majority (60–80%) of patients consulting specialist physicians for allergic respiratory disease are polysensitized and thus may be potentially clinically polyallergic. However, management approaches to allergen immunotherapy (AIT) in polysensitized and polyallergic patients are not standardized.

Methods: An international group of clinicians with in-depth expertise in AIT product development, clinical trials and clinical practice met to generate up-to-date, unambiguous, pragmatic guidance on AIT in polysensitized and polyallergic patients. The guidance was developed after reviewing (1) the current stance of regulatory bodies and learned societies, (2) the literature data on single- and multi-AIT and (3) the members' confirmed clinical experience with polysensitized patients.

Results: AIT is safe and effective in polysensitized and polyallergic patients, and should always be based on the identification of one or more clinically relevant allergens (based on the type and severity of symptoms, the duration of induced symptoms, the impact on quality of life and how difficult an allergen is to avoid). Single-AIT is recommended in polyallergic patients in whom one of the relevant allergens is nevertheless clearly responsible for the most intense and/or bothersome symptoms. Parallel 2-allergen immunotherapy or mixed 2-allergen immunotherapy is indicated

Как два аллергена должны вводиться последовательно?

- Для СЛИТ (учитывая его превосходный профиль безопасности), мы рекомендуем введение двух отдельных препаратов СЛИТ утром с интервалом в 30 минут (или один утром и один позже в тот же день);
- Для ПКИТ, квази-одновременные инъекции в разные места/руки обычно используются некоторыми опытными врачами;
- рекомендуемый 30-мин период наблюдения после каждой инъекции остается существенным, в качестве способа определения ответственности конкретного экстракта аллергена, в случае возникновения неблагоприятных событий.



Полисенсibilизация. Полиаллергия



Мы рекомендуем сосредоточить внимание *на двух* наиболее клинически значимых аллергенах



Когда показана АСИТ с тремя или более источниками аллергенов?

- АСИТ с тремя или более источниками аллергенов следует рассматривать только в очень редких случаях, когда:
 - все аллергены явно вызывают тяжелые клинические симптомы
 - вовлечение аллергенов подтверждено молекулярной диагностикой
- Если рассматривается АСИТ с тремя или более аллергенами, ее введение следует проводить в соответствии с указаниями, приведенными выше для АСИТ 2-мя аллергенами
- Назначения АСИТ с тремя или более источниками аллергенов редки в европейских странах (поэтому данных мало), но распространены в США [1,2]

1. Demoly et al. Management of the polyallergic patient with allergy immunotherapy: a practice-based Approach // Allergy Asthma Clin Immunol (2016) 12:2.

2. Pham-Thi N, Bousiquier P, Chartier A. Polysensibilisation aux pneumallergènes : étude des profils cliniques et des modalités de prescription d'immunothérapies. Quelle immunothérapie pour les patients polysensibilisés ? Résultats d'une enquête nationale des pratiques auprès des allergologues [Polysensitization to aeroallergens: Study of clinical profiles and immunotherapy modalities of prescription]. Revue Française d'Allergologie. 2012;52:3-10.

3. Hadler M, Karagiannis E, Shah-Hosseini K, Mösges R. Effectiveness and tolerability of a 2-year sublingual allergen immunotherapy (AIT) in routine medical practice in birch pollen allergic patients. Italy: Poster presented at the European Academy of Allergy and Clinical Immunology and World Allergy Organization Congress 2013 in Milan; 2013.



Алгоритм

диагностического поиска при выборе варианта АСИТ

Северная и центральная
Европа - доминирующие
пыльцевые аллергены: травы
и береза

Анамнестические данные
и клинические данные,
симптомы в сезон

1

Кожные аллергопробы и/или анализ
крови на специфические IgE

2

Одиночный положительный ответ
на наиболее частые пыльцевые
аллергены:
- злаковые травы или
- береза

Первичная аллергия на пыльцу
березы или пыльцу злаковых трав.
АСИТ одним видом аллергенов.

Множественные
положительные результаты

Молекулярная аллергодиагностика и анализ
корреляции ее результатов с клиническими и
анамнестическими данными

3

Phl p1/5 +
Профилин +
Другие минорные
компоненты м.б. +

АСИТ
«травами»

Phl p1/5 +
Bet v 1 +
Другие минорные
компоненты м.б. +

АСИТ и
«березой», и
«травами»

Phl p1/5 -
Bet v1 +
Другие
минорные
компоненты м.б. +

АСИТ
«березой»

Phl p1/5 -
Bet v1 -
Другие мин. или
маж. компоненты
м.б. +

АСИТ не показана
или АСИТ другими
экстрактами



Аллергены для АСИТ

Какие стандартизованные аллергены
присутствуют
на сегодняшний
день в арсенале врача?



Препараты лечебных аллергенов доступные в России

Основные аллергены	ПКИТ	СЛИТ
Аллергены клещей домашней пыли	Водно-солевой экстракт	Сталораль [®] клещи, Акаризакс [®]
Аллергены трав	Водно-солевой экстракт	Гразакс [®] , Оралэйр [®]
Аллергены берёзы	Водно-солевой экстракт	Сталораль [®] берёза
Аллергены сорных трав	Водно-солевой экстракт	Рагвизакс [®]



! Всемирная Организация Здравоохранения рекомендует применение только стандартизованных аллергенов в клинической практике

Стандартизованные препараты

- Постоянство концентрации и активности аллергена
- Уверенность в подборе дозы
- Прогнозируемость реакции пациента
- Уверенность в безопасности и эффективности

Стандартизованные в единицах белкового азота (PNU) препараты

- Колебания активности
- Трудно прогнозировать реакцию пациента при смене серии препарата
- Нет уверенности в поддержании максимальной дозы необходимой для эффективности лечения



Заключение

- Проблема полисенсibilизации и полиаллергии является актуальной в любом возрасте, особенно у детей и молодых пациентов
- С возрастом происходит расширение спектра сенсibilизации, поэтому ранняя диагностика, проведение комплексного обследования, профилактики и лечения, включая АСИТ, является необходимым для предотвращения прогрессирования atopического марша и улучшения качества жизни пациентов с аллергопатологией
- Комбинированные схемы АСИТ при полисенсibilизации (СЛИТ или ПКИТ) оправдано и клинически эффективно



Благодарю за внимание!

