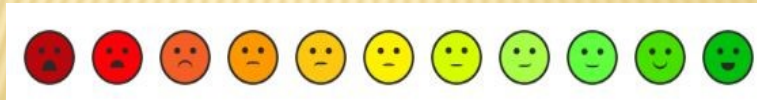


Hodnocení AIT - přehled

MUDr.Mgr.Jiří NEVRLKA

Farmakologický ústav LF MU Brno, ÚLM / KNPT FN Brno

Alergologická ambulance UPIRA s.r.o. Brno



Datum aktualizace: 02/2025

Datum expirace: 02/2025

www.upira.cz

„KONFLIKT ZÁJMŮ“

MUDr.Mgr. Jiří Nevrlka

- není zaměstnancem, ani podílníkem zdravotnického dodavatele.
- historicky dostal finanční odměnu za přednášky a/nebo konzultace od zdravotnických dodavatelů: **ALK-Abelló**, Astra Zeneca, Berlin-Chemie Menarini Group, Chiesi, GSK, MSD, Orion Pharma, Sandoz, **Stallergenes Greer**, TEVA, Zentiva.

Prezentace nebyla podpořena zdravotnickým dodavatelem.

AIT: IDEÁLNÍ PRŮBĚH

Typická délka aplikace je po dobu 3 - 5 let.

Ideální průběh AIT

- ✓ zajišťuje přetrvávající účinnost
- ✓ zajišťuje dostatečný efekt



AIT: DÉLKA APLIKACE A EVALUACE

Typické ukončení léčby

- po 3 až 5 letech aplikace

Doporučeno min. 3 roky, resp.
HDM SLIT tbl. nejméně 1 rok.



- ve výjimečných případech velmi závažných reakcí na jed hmyzu i déle než 5 let

Předčasné ukončení léčby

- pokud se efekt léčby dostatečně nerozvíjí:

- > redukce potíží (první rok min. o 30% ?)
- > redukce medikace (první rok min. 30% ?)
- > alespoň mírné zlepšení kvality života

- hodnocení přínosu léčby nejpozději:

- > po 1. sezoně AIT pylové
- > po 1. roce AIT nepylové (roztoči, zvířata)

AIT: HODNOCENÍ - OBECNĚ

Neklinické známky úspěšnosti SAIT:

- ✓ in vivo testy .. prick testy, nasální a bronchiální reaktivita,
- ✓ in vitro testy .. specif.IgE a IgG4, ECP, proalerg.cytokiny, ..

V současné době nebyl nalezen validní nepřímý parametr korelující s klinickým efektem SIT.

Klinické známky úspěšnosti SAIT:

- × Zlepšení průběhu choroby, redukce projevů - příznaků
- × Zmenšení spotřeby protialergické medikace
- ✓ úlevová - antihistaminika, RABA
- ✓ profylaktická - antihistaminika, kortikoidy, jiné terapie
- × Zlepšení kvality života

AIT: HODNOCENÍ KLINICKÉ - OBECNĚ

Klinické známky úspěšnosti SAIT:

- × Zlepšení průběhu choroby, redukce projevů - příznaků
- × Zmenšení spotřeby protialergické medikace
- × Zlepšení kvality života
 - ✓ pravidelné hodnocení min. 1x ročně, ve stejném období
 - ✓ záznam do zdravotnické dokumentace

? „ORIENTAČNĚ“ .. subjektivita hodnocení, chyba „placebo efektu“

! požadavek OBJEKTIVIZACE a STANDARTIZACE :

- ✓ sledování počtu (bez)příznakových dnů, skorování (symptomové skóre celkové, nosní, oční, astma), VAS až validizované dotazníky (TKA, HRQoL, RQLQ)

.. str. 24 „Průvodce alergenovou imunoterapií 2021, Rybníček O. a Seberová E.“ – kombinované skóre příznaků a spotřeby léků, VAS, ..

AIT: EFEKT NA A.RÝMU – EAACI 2014

FDA

- Guidance for Industry. Allergic Rhinitis: Clinical development programs for drug products

EMA

- Guideline on the Clinical Development of Products for Specific Immunotherapy for the Treatment of Allergic Diseases

EAACI

Allergy EUROPEAN JOURNAL OF ALLERGY AND CLINICAL IMMUNOLOGY



POSITION PAPER

Recommendations for the standardization of clinical outcomes used in allergen immunotherapy trials for allergic rhinoconjunctivitis: an EAACI Position Paper

O. Pfaar¹, P. Demoly^{2,3}, R. Gerth van Wijk⁴, S. Bonini⁵, J. Bousquet^{2,6}, G. W. Canonica⁷, S. R. Durham⁸, L. Jacobsen⁹, H. J. Malling¹⁰, R. Mösges¹¹, N. G. Papadopoulos^{12,13}, S. Rak¹⁴, P. Rodriguez del Rio¹⁵, E. Valovirta^{16,17}, U. Wahn¹⁸ & M. A. Calderon⁸

Pfaar O. et al., *Allergy* 2014; 69: 854–867.

AIT→AR (EAACI 2014): PRIMÁRNÍ CÍL (CSMS)

CSMS (Combined Symptom and Medication Score)

.. jiné např. **DailyCS**: odpovídá EAACI 2014

TCS, RC-ACS, AdSS, ARTSS

.. např. **ARTSS** (Average Adjusted Symptom Score):

- 1) Symptom score (RTSS) odpovídá EAACI 2014
- 2) Korekce použitím úlevové medikace (nebere v úvahu stupeň použité medikace) - neodpovídá EAACI 2014

AIT→AR (EAACI 2014): PRIMÁRNÍ CÍL (CSMS)

Příznakové skóre (Symptom score, SS)		
Nosní příznaky	Svědění nosu (itchy nose)	0-3
(SAR/PAR)	Kýchání (sneezing)	0-3
	Sekrece z nosu (runny nose)	0-3
	Obturace nosu (blocked nose)	0-3
Oční příznaky	Svědění / zarudnutí (itchy / red eyes)	0-3
(SAR)	Slzení (watery eyes)	0-3
dSS – Daily Symptom score		0-3
<div style="border: 1px solid red; padding: 2px; display: inline-block;"> 0= žádné 1= mírné (minimálně obtěžující) 2= středně těžké (obtěžující) 3= těžké (těžko tolerovatelné, narušující denní aktivity / spánek) </div>		
Lékové skóre (Medication score, MS)		SAR 0-18/6, PAR 0-12/4 + MS (0-3)
Úlevový lék	H1A (H1 antihistaminikum tbl. / topické)	1
	IKS (intranasální kortikoid), event. + H1A	2
	SKS (kortikoid tbl.), event. + H1A, + IKS	3
dMS – Daily Medication score		0-3
Kombinované skóre (Combined Symptom and Medication score, CSMS)		
CSMS	dSS(0-3) + dMS (0-3)	0-6
<div style="border: 1px solid green; padding: 5px; display: inline-block; text-align: center;"> TCS: součet všech SS a MS .. SAR 0-21, .. PAR 0-15 </div>		

AIT→AR (EAACI 2014): SEKUNDÁRNÍ CÍLE

➤ VAS vizuální analogové škály (Visual analogue scale):

- záznam subj. celkového stupně potíží na škále 0 (žádné) až 10 (maximální)



➤ Dobré a špatné dny (well and severe days):

***Well day**: den s příznaky pod kontrolou tj. bez úlevové mediakce a pod predefinovaným stupněm tíže příznaků, např. PSFD: Proportion of Symptom and rescue medication Free days, PSCD2-0: Percentage of Symptom Controlled Days 2-0

***Severe day**: den, kdy aspoň jeden příznak je hodnocen jako těžký (stupeň 3)

➤ Kontrola alergické rýmy (Rhinitis control):

- **Dotazníky AR** (např. Rhinitis Control Assessment Test RCAT, Allergic Rhinitis Control Test ARCT)
- **Dotazníky AB** (např. Asthma Control Test ACT, Asthma Control Questionnaire ACQ)
- **Dotazníky AR+AB** (např. Control of Allergic Rhinitis and Asthma Test CARAT, RhinAsthma Patient Perspective RAPP)

SNOT-22 (sino-nasal outcome test)
 ORL hodnocení *chronické rhinosinuitidy*

AIT→AR (EAACI 2014): **SEKUNDÁRNÍ CÍLE**

- **Spokojenost pacienta (Global assessments and patient satisfaction):**
 - např. Patient Benefit Index PBI (25 otázek), The Satisfaction Scale for Patients Receiving Allergen Immunotherapy ESPIA questionnaire (16 otázek).
- **Kvalita života (Health-Related Quality Of Life):**
 - posuzují fyzické, duševní a sociální podmínky nemocného
 - * **Všeobecné dotazníky:** např. SF-36, SF-12
 - * **Specifické dotazníky - AR:** Rhinoconjunctivitis Quality of Life Questionnaire RQLQ (mini-RQLQ, Paediatric RQLQ, Adolescent RQLQ _ (S) 28/6 otázek – max. 168 bodů)
 - * **Specifické dotazníky - AB:** Asthma Quality of Life Questionnaire AQLQ ((S) 32/7 otázek – max. 224 bodů), dotazník RHINASTHMA,..
- **Provokační testy alergenem (Allergen provocation test):**
 - **nemůže nahradit klinické hodnocení** - doporučuje se pro objasnění mechanismů a přístupu k AIT, význam pro hodnocení klinického efektu AIT je nutno dál zkoumat.
 - * Skin prick testy (SPT)
 - * **Nazální provokační testy (NPT),** Bronchoprovokační testy (BPT)
 - * **Alergenové vyšetřovací komory** (ECC environmental challenge chamber)

AIT: **EFEKT NA A.ASTMA** – EAACI 2023

FDA

- Guidance for Industry. Allergic Rhinitis: Clinical development programs for drug products

EMA

- Guideline on the Clinical Development of Products for Specific Immunotherapy for the Treatment of Allergic Diseases

EAACI

POSITION PAPER

Allergy  WILEY

Standardization of clinical outcomes used in allergen immunotherapy in allergic asthma: An EAACI position paper

Jasper Kappen^{1,2} | Zuzana Diamant^{3,4,5,6} | Ioana Agache⁷ | Matteo Bonini^{8,9,2} | Jean Bousquet¹⁰ | G. Walter Canonica¹¹ | Stephen R. Durham^{2,12} | George V. Guibas^{13,14} | Eckard Hamelmann¹⁵ | Marek Jutel^{16,17} | Nikolaos G. Papadopoulos¹⁸ | Graham Roberts^{19,20,21} | Mohamed H. Shamji^{2,12} | Petra Ziegelmayer²² | Roy Gerth van Wijk²³ | Oliver Pfaar²⁴

Kappen J. et al., Allergy 2023; 78: 2835-2850.

AIT: EFEKT NA A.ASTMA – EAACI 2023

1. **Exacerbation rate** - počet a tíže exacerbací AB, resp. Doba od vysazení ICS do první exacerbace .. považovány za dobré primární cíle ☺.
2. **Lung function** - plicní funkce
 - .. spirometrie (FEV1, TI, PEF, FEF25-75), resp. oscilometrie
3. **ICS withdrawal** - možnosti snížení kontrolující léčby
4. **Symptoms and rescue medication use** - kontrola alergického astmatu
 - .. Asthma Control Test ACT, Asthma Control Questionnaire ACQ, resp. CARAT,..
5. **Questionnaires (PROMS)** - + dotazníky kvality života
 - .. Asthma Quality of Life Questionnaire AQLQ, resp. RHINASTHMA,..
6. **Bronchial/nasal provocation** - bronchoprovokační testy
7. **Allergen exposure chambers (AEC)** - Alergenové vyšetřovací komory
8. **Biomarkers** – biomarkery
 - .. laboratorní, resp. markery eozinofilie (Eo, FeNO)

**Hodnocení AR/AIT
- zkušenosti ZZ UPIRA**

Hodnocení AIT (UPIRA A)

Dotazník na denní příznaky a léčbu v měsíčním období - CSMS (UPIRA s.r.o. ©)

Jméno:	Alergen:	Rok:	Datum:	AIT (anonym):			
Udaje:	Pondělí	Úterý	Středa	Čtvrtek	Pátek	Sobota	Neděle
1. týden	Týden - rýma 1-100 (VAS):			Týden - astma 1-100 (VAS):			
NOS - svědění (itchy nose)							
NOS - kýchání (sneezing)							
NOS - sekrece / rýma (runny nose)							
NOS - ucpávání (blocked nose)							
OČI - svědění/zarudnutí (red eyes)							
OČI - slzení (watery eyes)							
LÉČBA (medication)							
ASTMA: potíže / úlevová medikace							
POZN: příčiny a evokace							
2. týden	Týden - rýma 1-100 (VAS):			Týden - astma 1-100 (VAS):			
NOS - svědění (itchy nose)							
NOS - kýchání (sneezing)							
NOS - sekrece / rýma (runny nose)							
NOS - ucpávání (blocked nose)							
OČI - svědění/zarudnutí (red eyes)							
OČI - slzení (watery eyes)							
LÉČBA (medication)							
ASTMA: potíže / úlevová medikace							
POZN:							

Hodnocení v klinických studiích CSMS – primární cíl (doporučení EAACI 2014)

Příznak/symptom (Symptom score, SS)	Skóre
Nosní příznaky	0-3
Oči	0-3
Obtížnost nosní dýchání	0-3
Obtížnost nosní sekrece	0-3
Oční příznaky	0-3
Slzení / zarudnutí očí / svědění	0-3
Slzení / zarudnutí	0-3
SS - Daily Symptom score	SAR 0-38/16, PAR 0-12/4
Léčebná léčba (Medication score, MS)	Skóre
H1A / H1A antagonistů (H1 / oční)	1
MS (intranasální kortikoid, mast + H1A)	2
MS (systémové mast + H1A + H1A)	3
MS - Daily Medication score	0-3

TCS součet všech SS a MS (max. SAR 21/6, PAR 15/4)



Legenda (zaznamenej do tabulky):

- 1) příznaky NOS / OČI:** 0 = žádné, 1 = mírné (minimálně obtěžující), 2 = středně těžké (obtěžující), 3 = těžké (těžko tolerovatelné, narušující denní aktivity / spánek)
- 2) LÉČBA:** 0 = žádné, 1 = H1A (antihistaminikum tabletové a/nebo nosní a/nebo oční), 2 = NKS (nosní kortikoid, event. společně s H1A), 3 = SKS (systémový tabletový kortikoid, event. uveďte pokud předchází stupeň léčby hodnotíte jako nedostatečný a použili by jste další lék)
- 3) ASTMA:** uveďte, zda jste pociťoval astmatické potíže (dušnost, kašel, pískoty, ..), event. jste byl proto nucen použít úlevový inhalátor. 0 = žádné potíže, 1 = potíže ano, 2 = aplikace úlevového inhalátoru
- 4) POZN:** pokud máte podezření na jinou příčinu potíží (alergen, než na kterou je zaměřeno toto dotazování slovně uřčete (např. "kočka" nebo "pyl/příroda" nebo "venkovní prach" nebo "chlad" nebo "parfém" při dotazování zaměřeném na roztočovou alergii)

Hodnocení AIT (UPIRA A)

Mobilní aplikace

Pylové zpravodajství, zdravotní deník a další vychytávky, vždy po ruce

Hodnocení AIT (UPIRA B)

➤ Dobré a špatné dny:

* **Dobré dny:** den s příznaky pod kontrolou tj. bez úlevové mediakce a pod predefinovaným stupněm tíže příznaků, tj. stupeň 0-1

* **Špatné dny:** den, kdy aspoň jeden příznak je hodnocen jako těžký, tj. stupeň 3

➤ VAS vizuální analogové škála:

- běžná praxe orientační subjektivní stupeň potíží na škále 0 až 10 (maximální)



- v rámci CSMS dotazníku na škále 0 až 100 (maximální)

4) VAS ("Týden - rýma 1-100 (VAS):", resp. "Týden - astma 1-100 (VAS):"): na stupnici 0 až 100 (0 zcela bez potíží x 100 potíže maximálně /a denně/ obtěžující a narušující kvalitu života) zhodnot čísel celkovou intenzitu rýmy, resp. v druhém případě astmatu, za celý předcházející týden.

Hodnocení AIT (UPIRA C)

DOTAZNÍK KVALITY ŽIVOTA ASTMATIKŮ
DOTAZNÍK SE STANDARDIZOVANÝMI
ČINNOSTMI (AQLQ(S))

SEBEPOSUZOVACÍ DOTAZNÍK
(SELF-ADMINISTERED)
CZECH VERSION FOR CZECH REPUBLIC



ALERGICKÁ RÝMA. DOTAZNÍK KVALITY
ŽIVOTA SE STANDARDIZOVANÝMI
ČINNOSTMI / RQLQ(S)

VYPLŇUJE RESPONDENT
(SELF-ADMINISTERED)
CZECH VERSION

Hodnocení klinických studií CSMS – sekundární cíle (doporučení EAACI 2014)

- **Spokojenost pacienta** (Global assessments and patient satisfaction)
 - např. Patient Benefit Index PBI (21-4444), The Satisfaction Scale for Patients Receiving Allergen Immunotherapy ESPAI questionnaire (21-4444)
- **Kvalita života** (Health-Related Quality of Life):
 - posuzují fyzické, duševní a sociální podmínky nemocného
 - Všeobecné dotazníky: např. SF-36, SF-12
 - Speciální dotazníky: např. AQLQ (Allergic Rhinoconjunctivitis Quality of Life Questionnaire), RQLQ (non-RQLQ, Paediatric RQLQ), Asthma-related RQLQ, dotazník RHEINASTHMA, např. AQLQ (Asthma Quality of Life Questionnaire RQLQ)
- **Provokační testy alergenů** (Allergen provocation tests):
 - neměly nahradit klinické hodnocení - doporučuje se pro objasnění mechanismů a přístupu k AIT, význam pro hodnocení klinického efektu AIT je nutno dále dokázat
 - Sled ovně testy (OT)
 - Násilní provokační testy (NPT), Bronchoprovokační testy (BPT)
 - Voleňřevně komory (ECG environmental challenge chamber)

© RQLQ(S) je chráněn copyrightem. Nesmí se pozměňovat, prodávat (v papírové ani počítačové podobě), překládat nebo upravovat bez svolení Elizabeth Juniper.

E-mail: juniper@qoltech.co.uk
Web: <http://www.qoltech.co.uk>

Předmět: Re: RQLQ, ACQ & AQLQ Czech

Dear Dr Nevrika,

Thank you for your emails requesting the RQLQ, ACQ and AQLQ Czech translations for the Czech Republic. We are happy to provide these for you and will **send by airmail today and free of charge**. I hope you receive the package swiftly and safely. If you need any further information or assistance please do not hesitate to contact us again.

With best wishes

Kazuistika č.1 – „OBJEKTIVNÍ HODNOCENÍ“

Pacient 24 let, rýma od cca 2004 (před pubertou)

**Orient. efekt LZE
(aktivní léčba)**

Anamnéza / Diagnóza:

- Rýma - roztoči: celoroční, zhoršeno cca X-III, typicky ranní potíže a večer po ulehnutí

➤ TCS (0-15):	7.05	→	0.09	..	-99%	++
➤ VAS (0-100):	56.6	→	3.8	..	-93%	na
➤ RQLQ(S) (0-168):	51	→	6	..	-88%	
- Rýma - zvířata: celoroční, zhoršeno cca X-III, typicky ranní potíže a večer po ulehnutí
- Astma bronchiální: celoroční, zhoršeno cca X-III, typicky ranní potíže a večer po ulehnutí

× Před studií SL75.14: AR: mimo „sezonu“ potíže ranní mírné (bez medikace) x „v sezoně“ obtěžující, H1A tbl. denně s nedostatečným efektem na 0.09 obturaci nosu. AB: kontrolováno na IKS/LABA 1-0-1 (min.)

× Po roce SAIT roztoči: AR: mimo „sezonu“ 0 x „v sezoně“ výjimečně ranní mírné potíže (bez medikace), není večerní obturace nosu, subj. snížená reaktivita na zvířata u rodičů (sic). AB: kontrolováno na (zatím) step down IKS/LABA 1-0-0. Subj.: jasný přínos (na stupnici +7/-7 .. +5)

Kazuistika č.2 – „OBJEKTIVNÍ HODNOCENÍ“

Pacient 28 let, rýma od cca 1997 (před pubertou)

**Orient. efekt LZE
(placebo)**

Anamnéza / Diagnóza:

- Rýma - roztoči: celoroční, také dráždivé příznaky vč. Očních – zejména ráno, časté proušky
 - Rýma - zvířata: celoroční, zhoršeno cca X-III, typicky ranní potíže a večer po ulehnutí
 - Astma bronchiální: celoroční, zhoršeno cca X-III, typicky ranní potíže a večer po ulehnutí
- | | | | | | |
|--------------------|------|---|------|----|------|
| ➤ TCS (0-15): | 7.08 | → | 7.03 | .. | -1% |
| ➤ VAS (0-100): | 67.3 | → | 81.8 | .. | +22% |
| ➤ RQLQ(S) (0-168): | 56 | → | 53 | .. | -5% |

× Před studií SL75.14: AR:

× Po roce „placebo léčby“: AR: potíže obdobné intenzity i frekvence i vazeb, spotřeba medikace (H1A tbl., NKS) nesnížena. Subj.: jasný nepřínos (na stupnici +7/-7 .. -2)

Kazuistika č.3 – „OBJEKTIVNÍ HODNOCENÍ“

Pacient 40 let, rýma od první gravidity

Orient. efekt – spíše NE
(placebo nebo aktivní léčba ?)

Anamnéza / Diagnóza:

- Rýma - roztoči: celoroční, maxima ráno, zlepšeno po eliminaci péřových lůžeců
 - efekt: RQLQ(S) (0-168): 92 → 63 ..-32%
- | | |
|--------------------|---------------------|
| ➤ TCS (0-15): | 10.95 → 7.61 ..-31% |
| ➤ VAS (0-100): | 91.2 → 82.8 ..-9% |
| ➤ RQLQ(S) (0-168): | 92 → 63 ..-32% |

- × Před studií SL75.14: AR: potřeba H1A „denně“, obvykle dostatečný efekt
- × Po roce studie SL75.14: AR: potřeba H1A tbl. min. „obden“, bez léčby sekrece a dráždivé příznaky, méně ucpávání nosu. Subj.: nejasný přínos (na stupnici +7/-7 .. +1)

Orient. efekt: spíše NE ..
Objektivizovaný efekt: spíše ANO

Kazuistika č.3 – „OBJEKTIVNÍ HODNOCENÍ“

Pacient 40 let, rýma od první gravidity

Orient. efekt ?
(placebo nebo aktivní léčba ?)

Anamnéza / Diagnóza:

- Rýma - roztoči: celoroční, maxima ráno, zlepšeno po eliminaci péřových lůžeců

- | | |
|--------------------|----------------------------|
| ➤ TCS (0-15): | 10.95 → 7.61 (-31%) → X |
| ➤ VAS (0-100): | 91.2 → 82.8 (-9%) → X |
| ➤ RQLQ(S) (0-168): | 92 → 63 (-32%) → 24 (-74%) |

- × Před studií SL75.14: AR: potřeba H1A „denně“, obvykle dostatečný efekt
- × Po roce studie SL75.14: AR: potřeba H1A tbl. min. „obden“, bez léčby sekrece a dráždivé příznaky, méně ucpávání nosu. Subj.: nejasný přínos (na stupnici +7/-7 .. +1)

po odslepení .. aktivní léčba SL75.14

- × Po dalším roce SAIT roztoči: AR: potřeba H1A tbl. už jen ad hoc, subj. zřejmé zlepšení stavu i stran četnosti a síly sekrece a dráždivých příznaků.

Subj.: jasný přínos (na stupnici +7/-7 .. +5), RQLQ 24

pomalý respondér

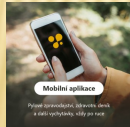
ZÁVĚR

Hodnocení průběhu AR a úspěšnosti AIT:

? „ORIENTAČNĚ“ .. subjektivita hodnocení, chyba „placebo efektu“

! požadavek OBJEKTIVIZACE a STANDARTIZACE :

sledování počtu (bez)příznakových dnů, skorování (symptomové skóre celkové, nosní, oční, astma), VAS až validizované dotazníky (TKA, HRQoL, RQLQ)



www.upira.cz