

ІВО ІММУНОТЕК

Травень 2020



# Алерген-специфічна імунотерапія

оновлення 1-го семестру 2020 року

- 1. Останні новини EAACI**
- 2. Нові публікації щодо ACIT**
- 3. Вказівки та оновлення 2020 року**
- 4. Останні публікації COVID-19 & ACIT**
- 5. Останні новини ACIT**
- 6. Поширеність алергії та основні алергени**

## ОСТАННІ НОВИНИ ЕААСІ

### ЕААСІ DIGITAL:

Зважаючи на ситуацію, що розвивається, із-за пандемії COVID-19 і того факту, що місце проведення Конгресу - ExCel London - перетворене на імпровізовану лікарню, ЕААСІ вирішив провести щорічний конгрес як он-лайн захід.



<https://www.eaaci.org/eaaci-congresses/eaaci-2020>

EAACI 2020 AGENDA (attached \*1\*)

## НОВІ ПУБЛІКАЦІЇ ЩОДО АСТІ

1. Ефективність алерген-специфічної імунотерапії в лікуванні алергічної астми в реальній світовій практиці.

<https://e-aair.org/DOIx.php?id=10.4168/aair.2020.12.1.99>

Незважаючи на численні дослідження, що демонструють клінічну ефективність АІТ при лікуванні алергічної астми, оптимальне використання цього лікування для боротьби з астмою у клінічних випробуваннях досі залишається незрозумілим. Щоб краще зрозуміти користь АІТ, автори дослідили ефективність АІТ щодо зміни дози інгаляційного кортикостероїду (ІКС) у пацієнтів з алергічною астмою. У цьому єдиному корейському дослідженні 117 дорослих людей з алергічною астмою, які застосовували ІКС більше 1 року, автори ретроспективно порівняли клінічні результати між групою, що отримувала АІТ (ІКС з АІТ, n = 48) та групою, що не отримувала АІТ (ІКС) без АІТ, n = 69), застосовуючи зворотну ймовірність методу зважування лікування. Пацієнти групи АІТ щомісяця отримували підшкірний АІТ в якості підтримуючого лікування протягом більше 1 року, а зміни дози ІКС від базової лінії оцінювались у двох групах протягом 3 років. Вони виявили, що частка респондентів, які припинили або зменшили дозу ІКС, зберігаючи контроль над своєю астмою, була значно вищою у групі АІТ, ніж у групі, що не є АІТ, протягом усього періоду дослідження (за 6 місяців 52,1% проти 24,6%; у 1 рік 70,8% проти 34,7%; у 2 роки 89,5% проти 35,6%; у 3 роки 96,3% проти 51,2%). Відповіді на лікування не відрізнялися суттєво за типом алергену (одно- або мультиалергени або 3 різні продукти), що використовувались протягом усього періоду дослідження. В цілому це вказує на те, що незалежно від типу алергену, тривалого утримання, АІТ допомагає зменшити дозу ІКС, зберігаючи кращий контроль у пацієнтів з алергічною астмою в реальній клінічній практиці.

2. Вивчення атопічної мультизахворюваності у суб'єктів із ринітом із застосуванням мультиплексного молекулярного тесту

<https://ctajournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13601-020-0311-6>

Багато пацієнтів з ринітом також мають інші атопічні захворювання, такі як астма та екзема. Метою цього дослідження було порівняння осіб, які перенесли лише риніт, з тими, у кого риніт, астма та / або екзема щодо сенсibilізації IgE, маркерів запалення, сімейного анамнезу, функції легень та індексу маси тіла. З 216 учасників цього дослідження з ринітом у 89 також

були астма та / або екзема. Автори виявили, що у пацієнтів із ринітом, у яких також була астма чи екзема, частіше виявляється чутливість до IgE (3,44, коефіцієнт шансів, АБО: 95% ДІ 1,62–7,30), з урахуванням статі, віку, алергії матері, загального IgE та FEV1 . Кількість IgE-позитивних компонентів було незалежно пов'язано з atopічною мультизахворюваністю (1,11, АБО: 95% CI 1,01–1,21) з урахуванням статі, віку, алергії матері, загального IgE та FEV1. Материнська алергія (2,75, АБО: 95% ДІ 1,15–4,46), високий загальний IgE (2,38, АБО: 95% ДІ 1,21–4,67) та нижчий FEV1 (0,73, АБО: 95% ДІ 0,58–0,93) також були незалежно пов'язані з atopічною мультиморбідністю, при цьому не було виявлено асоціації з жодним із інших маркерів запалення. Автори вважають, що їхні висновки свідчать про те, що лікування, що модифікує захворювання, спрямоване на сенсibilізацію IgE, може мати значення при зниженні ризику розвитку atopічної мультизахворюваності.

3. Азіатсько-Тихоокеанська асоціація алергічної астми та клінічної імунології Біла книга 2020 року про зміни клімату, забруднення повітря та біорізноманіття в Азіатсько-Тихоокеанському регіоні та вплив на алергічні захворювання

<https://apallergy.org/DOIx.php?id=10.5415/apallergy.2020.10.e11>

В цьому офіційному документі підкреслюється, що Азіатсько-Тихоокеанський регіон, який є пост-населеним континентом у світі, несе величезний тягар як зовнішніх, так і внутрішніх забруднювачів, включаючи PM2,5, PM10, SPM, CO, O3, NO2, SO2, NO і побутові забруднювачі, включаючи біомасу і тютюн. Автори підкреслюють, що фактори ризику епідемічного зростання алергічних захворювань в регіоні обумовлені зростаючою урбанізацією, екологічними факторами забруднення повітря, а також відсутністю програм інформування про навколишнє середовище або нормативних актів по боротьбі з забрудненням у багатьох країнах. Через різний вплив навколишнього середовища в різних країнах цього регіону стратегії боротьби з алергічними захворюваннями в Азіатсько-Тихоокеанському регіоні повинні бути зосереджені на активній державній політиці по боротьбі із забрудненням повітря на основі місцевих даних. Автори підкреслюють, що необхідно докласти значних зусиль за допомогою узгодженої стратегії на законодавчому та адміністративному, а також громадському рівнях для поліпшення якості повітря.

4. Алерген-специфічна імунотерапія: яка додаткова цінність доказів у

реальному світі від ретроспективних досліджень бази даних?  
<https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/17476348.2020.1733417>

Незважаючи на те, що рандомізовані контрольовані випробування (RCT) продемонстрували, що імунотерапія алергенами (AIT) має довгострокову ефективність у пацієнтів з алергічним ринітом (AR), вони мають обмежену узагальненість і зростає визнання того, що докази реального світу (RWE) необхідні та надають додаткові дані для РКТ та підтверджують їх результати у реальних умовах. До недавнього часу дані з реального середовища, що досліджували переваги АІТ для лікування хворих на АР, пов'язані з травою та березовим пилком, були поодинокими. Нові дослідження ретроспективних баз даних претензій з Франції та Німеччини підтвердили постійні переваги АІТ від трави та берези з точки зору значно зниженого прогресування АР та астми та значно знизили ризик виникнення астми. У цій статті автори досліджують значення RWE, поряд із даними традиційних RCT, орієнтуючись на потенційні сильні сторони та обмеження кожного.

#### 5. Прийняття рішень щодо алерген-специфічної терапії у дітей на аероалергени: нарративний огляд

[https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31414212/?from\\_term=allergy+immunotherapy&from\\_filter=ds1.y\\_1&from\\_pos=8](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31414212/?from_term=allergy+immunotherapy&from_filter=ds1.y_1&from_pos=8)

Було досягнуто значного прогресу в діагностиці та лікуванні пацієнтів з алергією. Метою даного огляду є узагальнення найбільш значущих вкладів за останні 10 років з особливим акцентом на педіатричну популяцію, яка страждає алергією на аероалергени, і надання найбільш значущих посилань і практичних питань для прийняття рішень.

Поточні рекомендації по діагностиці алергії рекомендують в якості першого кроку провести ретельний клінічний анамнез з подальшим тестуванням екстракту алергену з використанням прик тесту *in vivo* та / або тесту на специфічний IgE *in vitro*. Молекулярна діагностика рекомендується, коли попередні тести не дають результатів. На практиці найбільш важливими факторами, що визначають лікування АІТ, є фактична інтенсивність і тривалість симптомів пацієнта і наявність відповідних продуктів АІТ для профілю сенсibilізації пацієнта при високих концентраціях алергену і з підтвердженою ефективністю та безпекою клінічних випробувань. Цей документ підсумовує видатні посилання для прийняття рішень по алергенній

імунотерапії і надає зведені таблиці і цифри, що аналізують найбільш важливі фактори, пов'язані з рішенням по імунотерапії алергенів і пов'язаними з цим ризиками для безпеки. Експерти прийшли до висновку, що АІТ є ефективним і безпечним для лікування пацієнтів з алергією, який доступний для найбільш частих аероалергенів. Відомо наступне: • В останні десятиліття поширеність алергічної астми і риніту у дітей зросла. • Ефективність та безпечність імунотерапії алергенами була показана в численних дослідженнях і систематичних оглядах. Що нового: • У цьому документі узагальнені видатні посилання для прийняття рішень по імунотерапії і представлені зведені таблиці і цифри, що аналізують найбільш важливі фактори, пов'язані з рішенням по імунотерапії і ризиками пов'язаних з нею.

Включені рекомендації досвідчених авторів для відбору пацієнтів, більш придатних для АСІТ.

6. Алерген-специфічна імунотерапія: що, де, коли ... і наскільки безпечно?

<https://www.mdedge.com/familymedicine/article/202572/immunology/allergy-immunotherapy-who-what-when-and-how-safe>

На основі доказів відповіді на ці та інші питання допоможуть вам оновити свої знання з АСІТ

7. Оральна та сублінгвальна імунотерапія при харчовій алергії

[https://journals.lww.com/co-allergy/Abstract/2019/12000/Oral\\_and\\_sublingual\\_immunotherapy\\_for\\_food\\_allergy.9.aspx](https://journals.lww.com/co-allergy/Abstract/2019/12000/Oral_and_sublingual_immunotherapy_for_food_allergy.9.aspx)

Харчова алерген-специфічна імунотерапія пероральним (ОІТ) і сублінгвальним шляхом (SLIT) підвищує поріг реактивності до арахісу, коров'ячого молока, яйця, пшениці і багатьом іншим продуктам у більшості людей, яких лікують. Цей десенсибілізований стан залежить від тривалого прийому підтримуючих доз їжі. Постійна пероральна толерантність досяжна в меншій кількості людей, що проходять лікування. Оптимальна тривалість терапії не була точно встановлена, але, ймовірно, залежить від фенотипу (тяжкість і стійкість). Ефективність харчового ОІТ вище в порівнянні з SLIT, тоді як безпека ОІТ менш сприятлива. Стандартизація протоколів лікування, підтримуюче дозування, тривалість терапії, цільові групи населення і гармонізація результатів є головними пріоритетами на цьому етапі.



8. Розуміння досвіду використання пацієнтами АСІТ: навчити жити в умовах проведення АСІТ

[https://www.annallergy.org/article/S1081-1206\(19\)30188-7/fulltext](https://www.annallergy.org/article/S1081-1206(19)30188-7/fulltext)

Для пацієнтів з алергічним ринокон'юнктивітом (АР), які розглядають імунотерапію (АІТ), невпевненість у виборі лікування через те, чи відповідає лікування своїм цінностям і способу життя, може бути поширеною і проблематичною. Крім того, огляд прихильності АІТ показав, що передчасне припинення відбулося з частотою від 6% до 84% для підшкірної імунотерапії (SCIT) і від 21% до 93% для під'язикової імунотерапії (SLIT). 1 Незважаючи на те, що спільне прийняття рішень (SDM) між лікарями і пацієнтами, як було показано, впливає на прихильність в інших терапевтичних областях, 2, 3 існує невелика розуміння ролі, яку вона може або не може грати в рішеннях пацієнтів щодо АІТ. Дослідження «Життя з алергією» було проведено для кращого розуміння бар'єрів для початку і прихильності АІТ шляхом опитування пацієнтів щодо їх досвіду з АІТ.

9. Протипоказання до імунотерапії: глобальний підхід

<https://ctajournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13601-019-0285-4>

Рекомендації щодо протипоказань до імунотерапії алергенами (АІТ) були незалежно розроблені національними та міжнародними товариствами / академіями. Протипоказання до АІТ в основному засновані на повідомленнях про випадки, серії випадків або думках експертів, в той час як інформація на основі фактичних даних обмежена. Метою цього огляду було опис існуючих керівництв щодо протипоказань до АІТ і виділення відмінностей між ними.

10. Перспективи алерген-специфічної імунотерапії: з 2019.

<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/all.14077>

Сьомий семінар «Майбутнє для алергологів та алерген-специфічної імунотерапії (FASIT), проведений в 2019 році, надав експертам з академій, алергологічних клінік, регулюючих органів та інших платформ для огляду поточні розробки в області алерген-специфічної імунотерапії (АІТ).

Ключові домени зустрічі включали наступне:

(А) Біомаркери для АІТ і алергічної астми; (Б) бачення майбутнього АІТ; (С) прогрес і дані для АІТ при астмі та оновлення GINA і ЕААСІ Керівництва по



астмі (окремо для SCIT кліщів домашнього пилу, таблеток SLIT і крапель SLIT; популяцій пацієнтів), включаючи огляд клінічно значущих кінцевих точок в дослідженнях АІТ при астмі;

(D) нормативно-правові передумови, такі як «Указ про алергію на терапію» в Німеччині; (E) оптимізація дизайну випробування в клінічних дослідженнях АІТ; (F) проблеми планування і проведення фази III (польові) дослідження і майбутня роль камер впливу алергенів (АЕС) в розробці продуктів АІТ з нормативної точки зору. Ми повідомляємо про результати групових обговорень усіх шести областей і виділяємо незадоволені потреби і можливі рішення на майбутнє.

11. Вплив на якість життя та безпеку під'язикової та підшкірної імунотерапії у дітей та важким алергічним ринокон'юнктивітом, пов'язаним з пилком та кліщем домашнього пилу

<https://ctajournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13601-020-00315-0>

Підшкірна імунотерапія з пилком та сублінгвальна імунотерапія з пилком та кліщами домашнього пилу призводять до значних поліпшень якості життя. Ризик виникнення анафілаксії низький, але підшкірна імунотерапія асоціюється з шансом на 1 на 5 випадків загострення астми в дні після її введення. Припинення терапії частіше спостерігається у дітей старшого віку, полісенсibilізованих та тих, хто проходить імунотерапію НДМ.


## 2020 КЕРІВНИЦТВА ТА ОНОВЛЕННЯ

1. EAACI не опублікував жодних оновлень до 2020 року
2. AAAAI опублікував оновлення на тему «Анафілаксія - оновлення параметрів практики 2020 року, систематичний огляд та оцінювання рекомендацій, оцінки, розробки та оцінки (GRADE)» (додається \* 2 \*)  
<https://www.aaaai.org/Aaaai/media/MediaLibrary/PDF%20Documents/Practice%20and%20Parameters/Anaphylaxis-2020-grade-document.pdf>

## COVID-19 & Що було опубліковано

Опубліковано багато статей та рекомендацій:

1. Табличні відмінності ААААІ між симптомами COVID-19 та алергією:  
(<https://www.aaaai.org/Aaaai/media/MediaLibrary/Images/Promos/Coronavirus-Symptoms.pdf>)

<b>Coronavirus Symptoms</b>		 American Academy of Allergy Asthma & Immunology		
Symptoms may vary from person to person and may range from mild to severe. Symptoms usually occur from 2-14 days after exposure. If you have a cough with fever or shortness of breath, call your physician's office BEFORE visiting.				
	<u>COVID-19</u>	<u>Allergies</u>	<u>Influenza</u>	<u>Common Cold</u>
FEVER	COMMON		COMMON	SOMETIMES
COUGH	COMMON		COMMON	COMMON
SHORTNESS OF BREATH	COMMON			
MUSCLE ACHES	COMMON		COMMON	SOMETIMES
SORE THROAT	SOMETIMES		SOMETIMES	COMMON
DIARRHEA	SOMETIMES		SOMETIMES	
CONGESTION	SOMETIMES	COMMON	SOMETIMES	COMMON
LOSS OF SMELL	SOMETIMES	SOMETIMES	SOMETIMES	SOMETIMES
RUNNY NOSE	SOMETIMES	COMMON	SOMETIMES	SOMETIMES
ITCHY EYES		COMMON		
SNEEZING		COMMON		
CHILLS	SOMETIMES		SOMETIMES	
REPEATED SHAKING WITH CHILLS	SOMETIMES			
HEADACHE	SOMETIMES		SOMETIMES	

1. Алергія в Великобританії FAQ по алергії і COVID-19:  
([https://www.allergyuk.org/assets/000/002/966/Coronavirus\\_and\\_Allergies\\_FAQ\\_and\\_Answers\\_v\\_8\\_original.pdf?1587656428](https://www.allergyuk.org/assets/000/002/966/Coronavirus_and_Allergies_FAQ_and_Answers_v_8_original.pdf?1587656428))

2. Журнал ALLERGY: Алерген-специфічна імунотерапія при пандемії COVID-19: заява ARIA-EAACI: (додається \* 3 \*)  
<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/all.14336>

Цей рукопис окреслює рекомендації EAAACI щодо СІТ під час пандемії COVID-19 і спрямований на підтримку алергологів та всіх лікарів, які виконують АІТ у їхній поточній щоденній практиці, з чіткими рекомендаціями щодо проведення лікування під час пандемії та хворих на SARS-CoV-2.

3. ALLERGY MAGAZINE: Астма і COVID - 19: чи є астма фактором ризику важкого протікання інфекції?  
<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/all.14348>

Синтез противірусного ІФН інфікованими вірусом респіраторними клітинами матиме вирішальне значення для захисту організму, опосередкованого вродженим противірусним імунітетом проти SARS-CoV-2, вірусу, на який у нас немає набутої імунної відповіді. Таким чином, лікування / профілактика тяжкості COVID-19 азитроміцином у людей з астмою з метою значного збільшення вироблення ІФН дихальними клітинами при інфікуванні SARS-CoV-2, очевидно, може бути дуже ефективним для зниження ризику важких наслідків. Цей висновок переконливо підтверджується високоякісними клінічними дослідженнями, що свідчать про те, що азитроміцин запобігає загострення астми (які в основному викликані вірусом) (15) і ефективний в профілактиці важких захворювань нижніх дихальних шляхів (респіраторні вірусні інфекції) у дітей дошкільного віку..

4. ALLERGY MAGAZINE: COVID-19, хронічні запальні респіраторні захворювання та еозинофіли - Спостереження із зареєстрованих серій клінічних випадків  
(Attached \*5\*) PAPER USO INTERNO  
<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/all.14353>

Виходячи з сучасних доказів та клінічних спостережень, можна припустити, що алергічні захворювання дихальних шляхів, пов'язані з еозинофільною інфільтрацією та зниженою регуляцією ACE2, не є фактором ризику зараження COVID-19. Потрібні подальші дослідження для підтвердження механізмів, що лежать в основі низької поширеності алергії та хронічних запальних / респіраторних захворювань у пацієнтів із COVID-19 та для уточнення клінічного значення та терапевтичних наслідків еозинопенії у цих пацієнтів.

5. Інтраназальні кортикостероїди при алергічному риніті у пацієнтів, інфікованих COVID-19: Заява ARIA-EAACI

<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/all.14302>

Системні кортикостероїди мають шкідливий вплив на інфекцію COVID-19, все ще є предметом обговорення. Клінічні дані не підтримують лікування кортикостероїдами при пневмонії SARS-CoV-2 (6). Більш того, терапія кортикостероїдами у пацієнтів з MERS (респіраторний синдром на Близькому Сході) не була пов'язана з різницею в смертності, а була пов'язана з затримкою кліренсу РНК коронавірусу MERS (7). У відповідності з поточними рекомендаціями ВОЗ (8) було запропоновано, щоб кортикостероїди не використовувалися для SARS-CoV-2-індукованого ушкодження легень або шоку, крім як в умовах клінічного випробування. Однак у команди передових лікарів з Китаю була інша точка зору (9). З огляду на непереконливі дані і невідкладні клінічні вимоги, лікарі з Китайського торакального суспільства розробили експертне заяву про використання кортикостероїдів при пневмонії SARS-CoV-2, що може дозволити обмежене застосування низьких доз кортикостероїдів протягом короткого періоду часу.

6. Алергія та астма у дітей та підлітків під час спалаху COVID: що ми знаємо і як ми могли запобігти виникненню загострень алергії та астми? (Attached \*6\*) PAPER USO INTERNO

<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/all.14369>

Пандемія коронавірусної хвороби 2019 (COVID-19) вражає людей у будь-якому віці з більш важким перебігом у пацієнтів із хронічними

захворюваннями або супутніми захворюваннями, чоловіків та літніх пацієнтів. Центр контролю та профілактики захворювань (CDC) спочатку запропонував, що пацієнти з хронічними захворюваннями легень, включаючи середньо-важку астму та алергію, можуть мати більш високий ризик розвитку тяжкої COVID-19, ніж здорові люди.

7. Управління алергією та імунодефіцитом у дітей під час епідемії респіраторних вірусних - пандемія COVID-19 2020

<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/pai.13262>

Незважаючи на те, що світ стикається з безпрецедентною пандемією з COVID-19, пацієнти з хронічними захворюваннями потребують особливої уваги та, якщо це вимагає адаптації їх регулярного плану лікування. У дітей алергія та астма є одними з найбільш поширених неінфекційних хронічних захворювань, і медичні працівники, які опікуються цими пацієнтами, потребують вказівки. На сучасному етапі знань у дітей є менш виражені симптоми COVID-19, а важка астма та імунодефіцит класифікуються як фактори ризику. Крім того, не існує жодних доказів того, що в даний час доступне лікування астми та алергії, включаючи антигістамінні препарати, кортикостероїди, бронхолітики збільшують ризик тяжкої хвороби від COVID-19. Більшість країн, які постраждали від COVID-19, обрали загальнодержавний карантин, а це означає, що спілкування з сімейним лікарем часто здійснюється за допомогою телемедицини. Оптимальний контроль захворювання у дітей з алергією, астмою, імунодефіцитом слід шукати відповідно до звичайних рекомендацій щодо лікування. У цій заяві секції з педіатрії EAACI висуваються шість рекомендацій щодо управління дитячою алергією та імунодефіцитом на основі шести основних фактів та наявних доказів.

8. SARS-CoV-2 інфекція у дітей - розуміння імунних реакцій та боротьба з пандемією

<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/pai.13267>

Чітке розуміння імунних реакцій на вірус у дітей та потенціалу передачі від безсимптомних дітей має першорядне значення для розробки специфічних методів лікування та вакцини з метою ефективного контролю тривалої пандемії.

## ДАНІ ПРО ПОШИРЕНІСТЬ АЛЕРГІЇ

1. За даними The World Allergy Organisation (WAO) поширеність алергії всього населення по країнах становить від 10 до 40% (Pawankar R, et al, 2013)  
<https://www.worldallergy.org/UserFiles/file/WhiteBook2-2013-v8.pdf>
2. Більше 150 мільйонів європейців страждають від хронічних алергічних захворювань, і на сьогоднішній день прогнозується, що до 2025 року постраждає половина всього населення ЄС (EAACI, 2016)  
[https://www.eaaci.org/documents/EAACI\\_Advocacy\\_Manifesto.pdf](https://www.eaaci.org/documents/EAACI_Advocacy_Manifesto.pdf)
3. Близько 30% населення страждає від певного типу алергії на пилок, що переноситься повітрям, що може мати надзвичайний вплив на їх здоров'я, включаючи летальні. Однак деякі уряди володіють станціями моніторингу пилку або керують мережею моніторингу пилку та / або грибкових спор. Більшість мереж із пилом та спорами є приватною власністю, а дані, які вони отримують, є не вільними.  
[https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5883412/pdf/13601\\_2018\\_Article\\_197.pdf](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5883412/pdf/13601_2018_Article_197.pdf)