

Immunoterapia specifica nell'allergia respiratoria: vantaggi e limiti

A. Martelli, Milano

Immunoterapia specifica nell'allergia respiratoria: vantaggi e limiti

Unità di Pediatria ad Alta Intensità di Cura
Università degli Studi di Milano

Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico

34 Congresso Nazionale di **ANTIBIOTICOTERAPIA in età pediatrica**

Milano, 11 - 12 - 13 novembre 2015 | Centro Congressi AtaHotel Executive

Presidenti: **Prof. Nicola Principi - Prof.ssa Susanna Esposito**



Dott. Alberto Martelli
UOC Pediatria

Ospedali di Garbagnate Milanese e Bollate
Milano, 12 novembre 2015

Congressi: cosa ne pensano 130 Pdf

11 Do you think that more interest should be deserved to AIT in the congresses you usually attend?

a. Yes	92.9
b. No	7.1

Linee guida: cosa ne pensano 130 Pdf

12	In international guidelines for rhinitis (ARIA) and asthma (GINA) is AIT mentioned?	
a.	Yes, in both	55.4
b.	No	24.8
c.	Only in ARIA guidelines	8.3
d.	Only in GINA guidelines	11.6

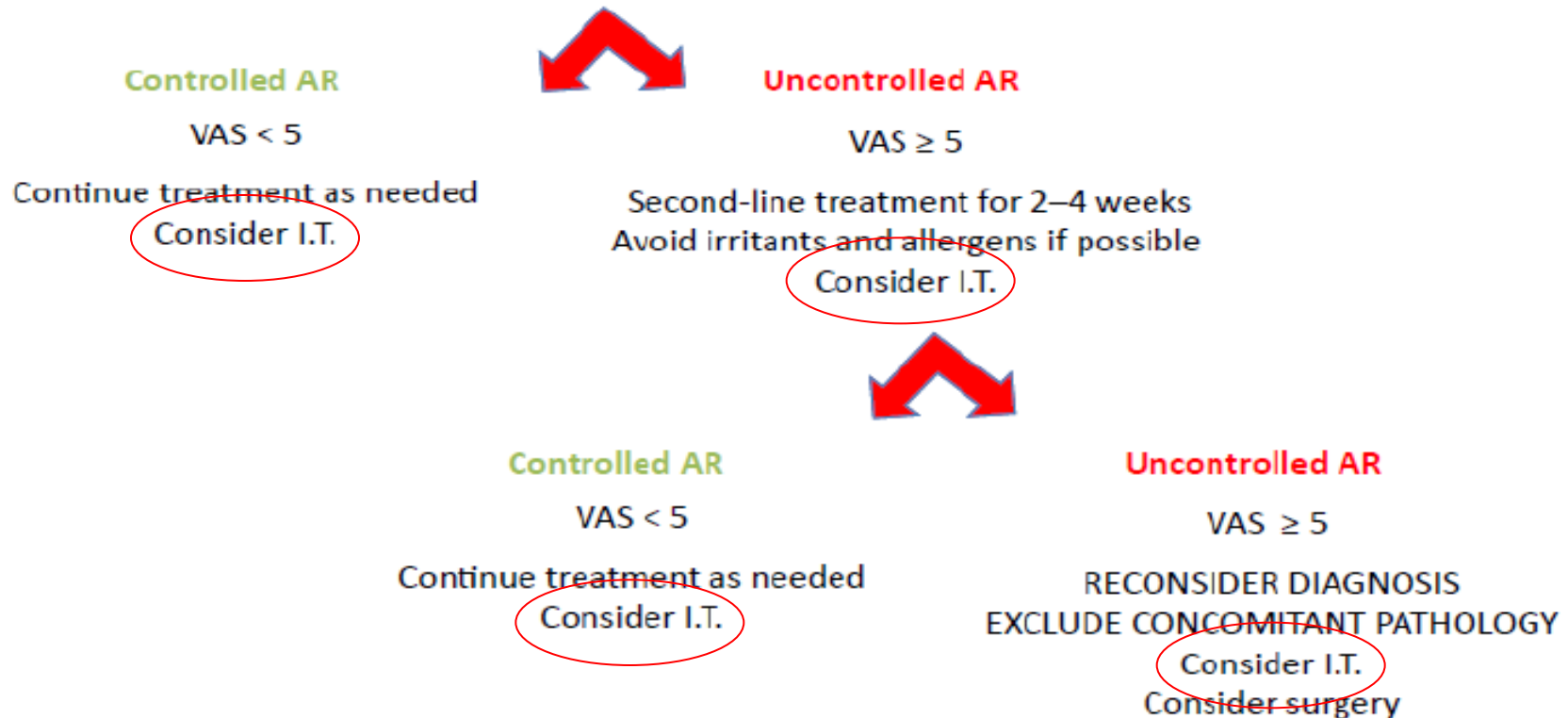
LG ARIA: ITS considerata in ogni livello

Treatment algorithm for AR in relation to control, adapted from the ARIA guidelines

Allergic rhinitis

VAS ≥ 5 for TNS
Or NEED of treatment

First-line treatment for 2–4 weeks
Avoid irritants and allergens if possible



Hellings PW et al. Uncontrolled allergic rhinitis and chronic rhinosinusitis: where do we stand today? *Allergy*. 2013;68:1-7.

Vantaggi

- **Esistono criteri per la prescrizione all'ITS**
- Modifica alcuni parametri sierici riducendo la sintomatologia.
- E' l'unica terapia che potrebbe modificare la storia naturale dell'allergia respiratoria
- Spesso consente di ridurre le dosi di farmaci assunti nelle fasi acute
- La SLIT è efficace, maneggevole e sicura
- Può giovare delle nuove conoscenze di allergologia molecolare

FATTORI DA CONSIDERARE PER LA PRESCRIZIONE DELL'ITS



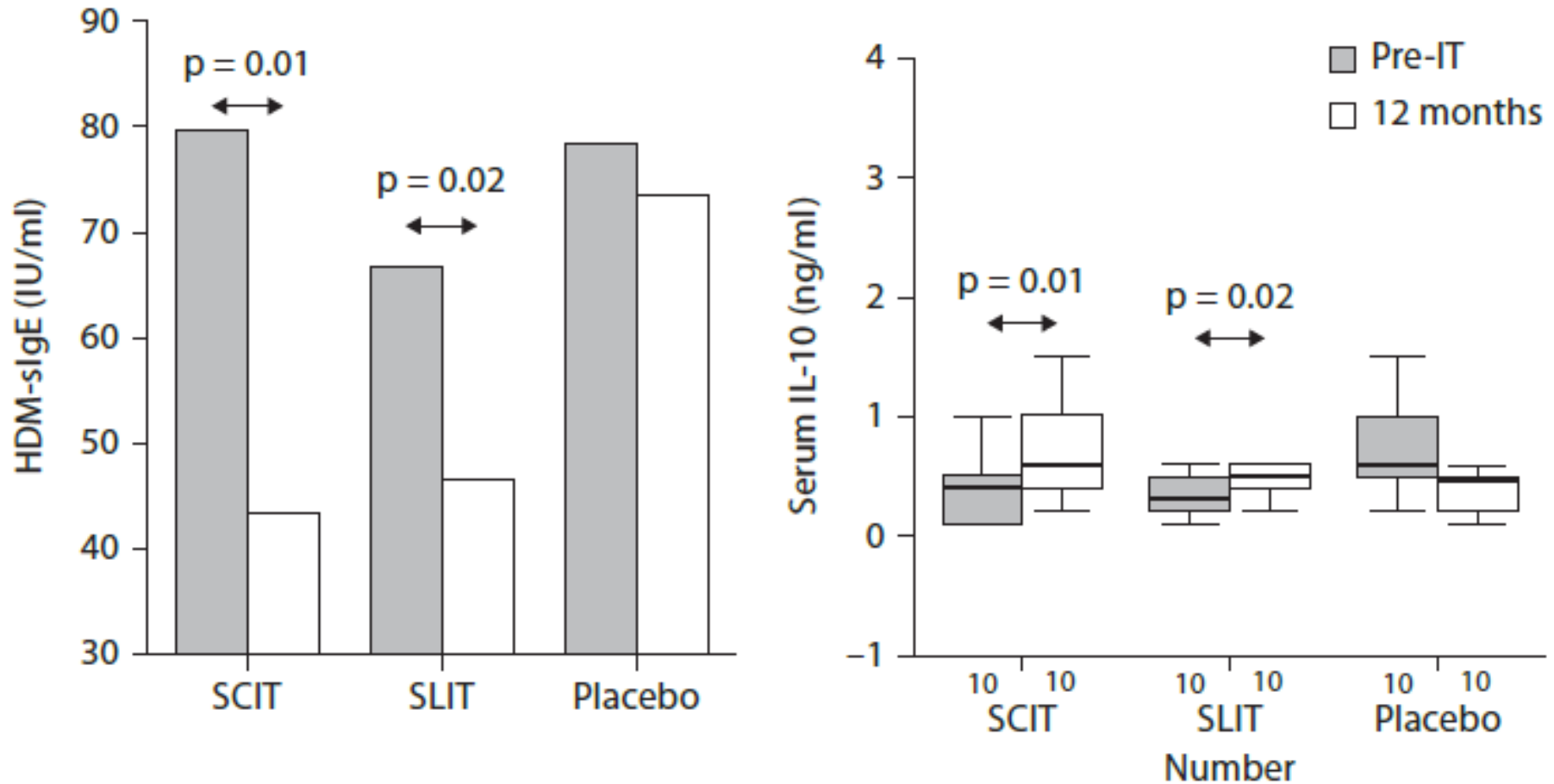
1. Meccanismo IgE accertato (skin test/IgE sieriche specifiche)
2. Chiara relazione causale tra esposizione all'allergene e sintomatologia
3. Esclusione di altri fattori scatenanti
4. Gravità dei sintomi (inclusi effetti su attività scolastica)
5. Risposta insufficiente alla farmacoterapia
6. Disponibilità di estratto standardizzato di cui sia stata dimostrata efficacia.
7. Assenza di controindicazioni (trattamento con beta-bloccanti, malattie immunologiche sistemiche, asma grave, accertata mancanza di compliance)
8. Costi

WHO, 1998, ARIA, 2008

Vantaggi

- Esistono criteri per la prescrizione all'ITS
- **Modifica alcuni parametri sierici riducendo la sintomatologia.**
- E' l'unica terapia che potrebbe modificare la storia naturale dell'allergia respiratoria
- Spesso consente di ridurre le dosi di farmaci assunti nelle fasi acute
- La SLIT è efficace, maneggevole e sicura
- Può giovare delle nuove conoscenze di allergologia molecolare

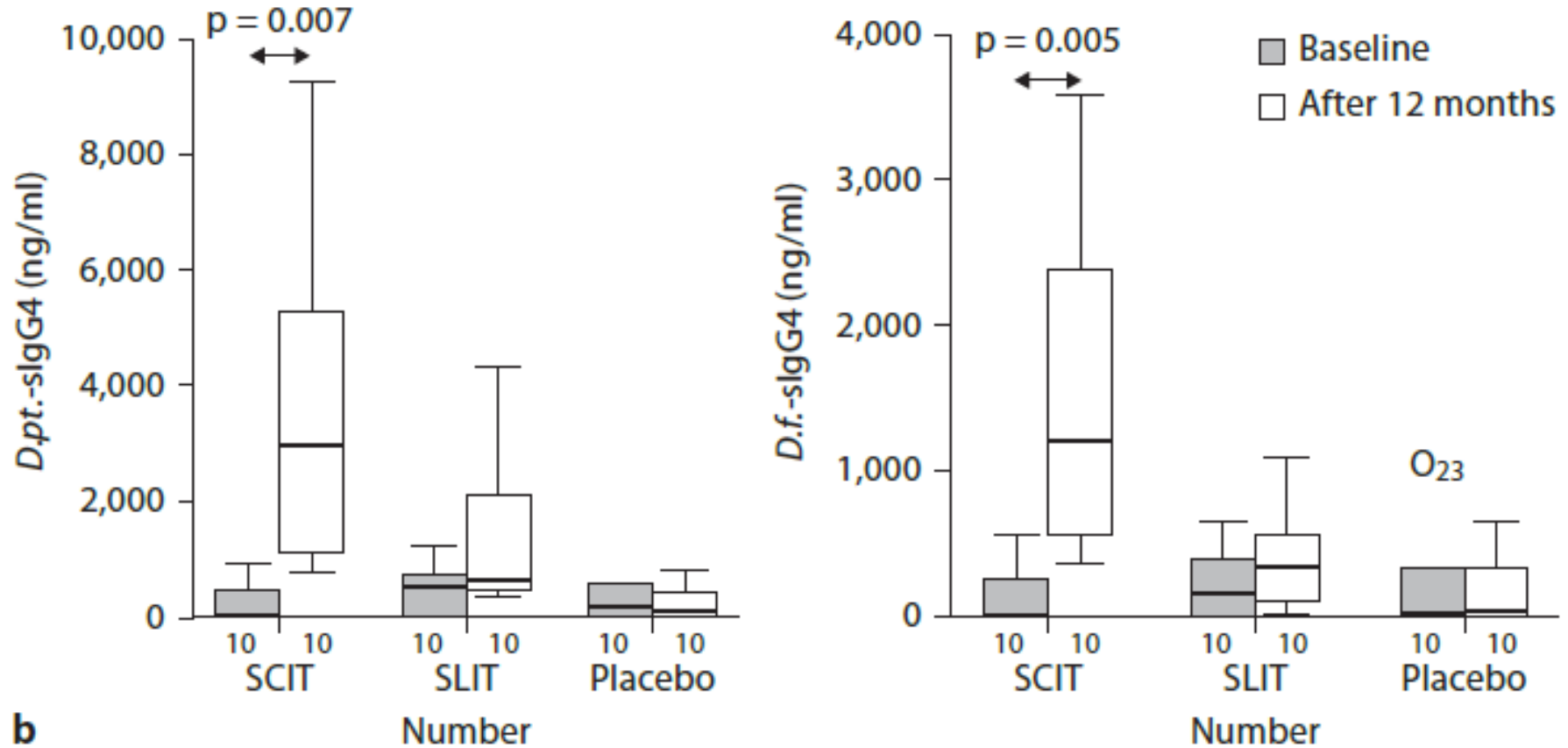
IgE specifiche per acaro e IL 10



a

Yukselen A et al. Effect of one-year subcutaneous and sublingual immunotherapy on clinical and laboratory parameters in children with rhinitis and asthma: a randomized, placebo-controlled, double-blind, double-dummy study. *Int Arch Allergy Immunol.* 2012;157:288-98.

slgG4 per DPP e DPF aumentano solo per SCIT

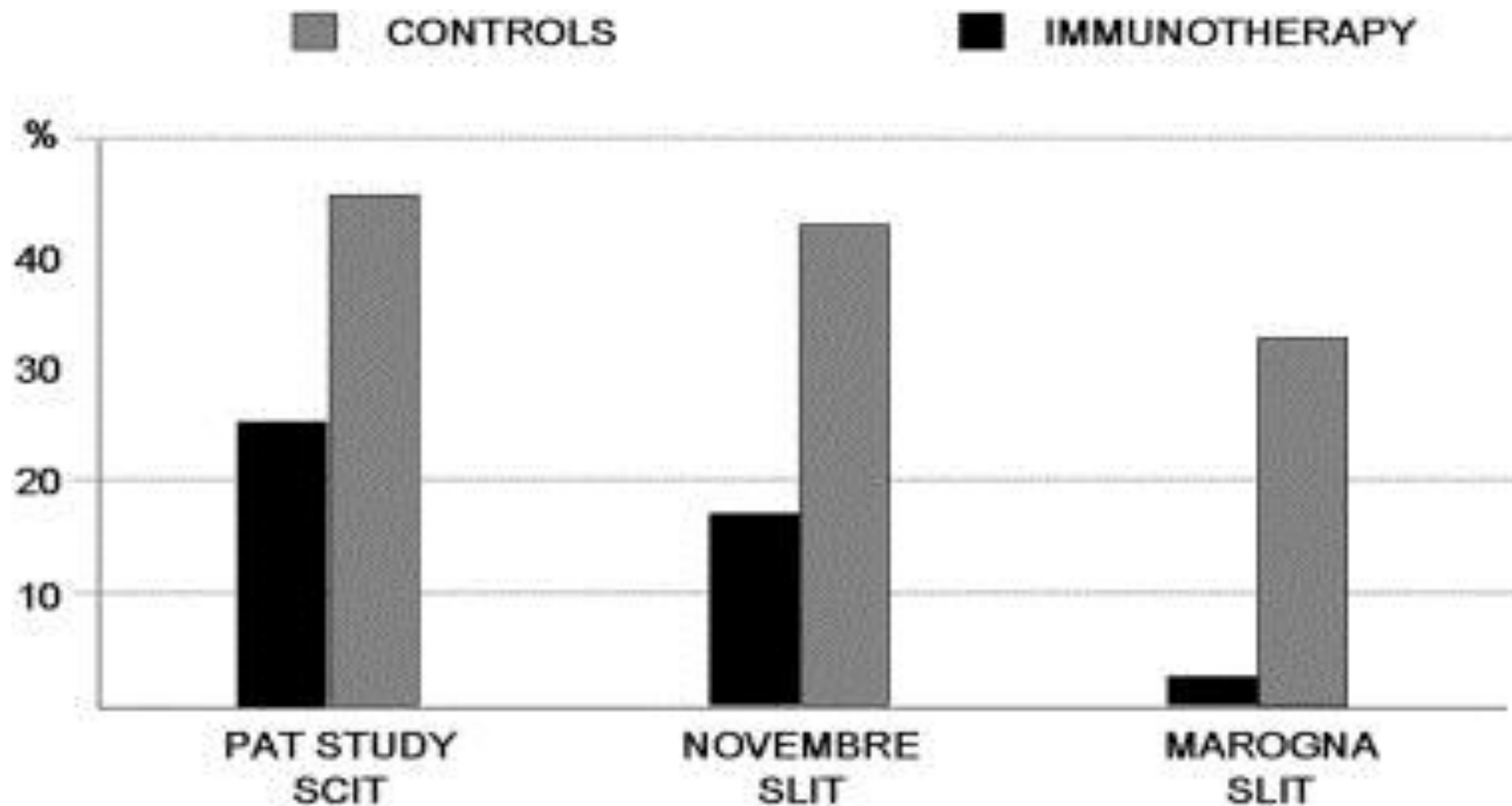


Yukselen A et al. Effect of one-year subcutaneous and sublingual immunotherapy on clinical and laboratory parameters in children with rhinitis and asthma: a randomized, placebo-controlled, double-blind, double-dummy study. *Int Arch Allergy Immunol.* 2012;157:288-98.

Vantaggi

- Esistono criteri per la prescrizione all'ITS
- Modifica alcuni parametri sierici riducendo la sintomatologia.
- **E' l'unica terapia che potrebbe modificare la storia naturale dell'allergia respiratoria**
- Spesso consente di ridurre le dosi di farmaci assunti nelle fasi acute
- La SLIT è efficace, maneggevole e sicura
- Può giovare delle nuove conoscenze di allergologia molecolare

Bambini che sviluppano asma dopo 3 anni



Passalacqua G et al. Specific immunotherapy: beyond the clinical scores. *Annals of Allergy* 2011;107:401-406

Vantaggi

- Esistono criteri per la prescrizione all'ITS
- Modifica alcuni parametri sierici riducendo la sintomatologia.
- E' l'unica terapia che potrebbe modificare la storia naturale dell'allergia respiratoria
- **Spesso consente di ridurre le dosi di farmaci assunti nelle fasi acute**
- La SLIT è efficace, maneggevole e sicura
- Può giovare delle nuove conoscenze di allergologia molecolare

SLIT: anche effetto a distanza

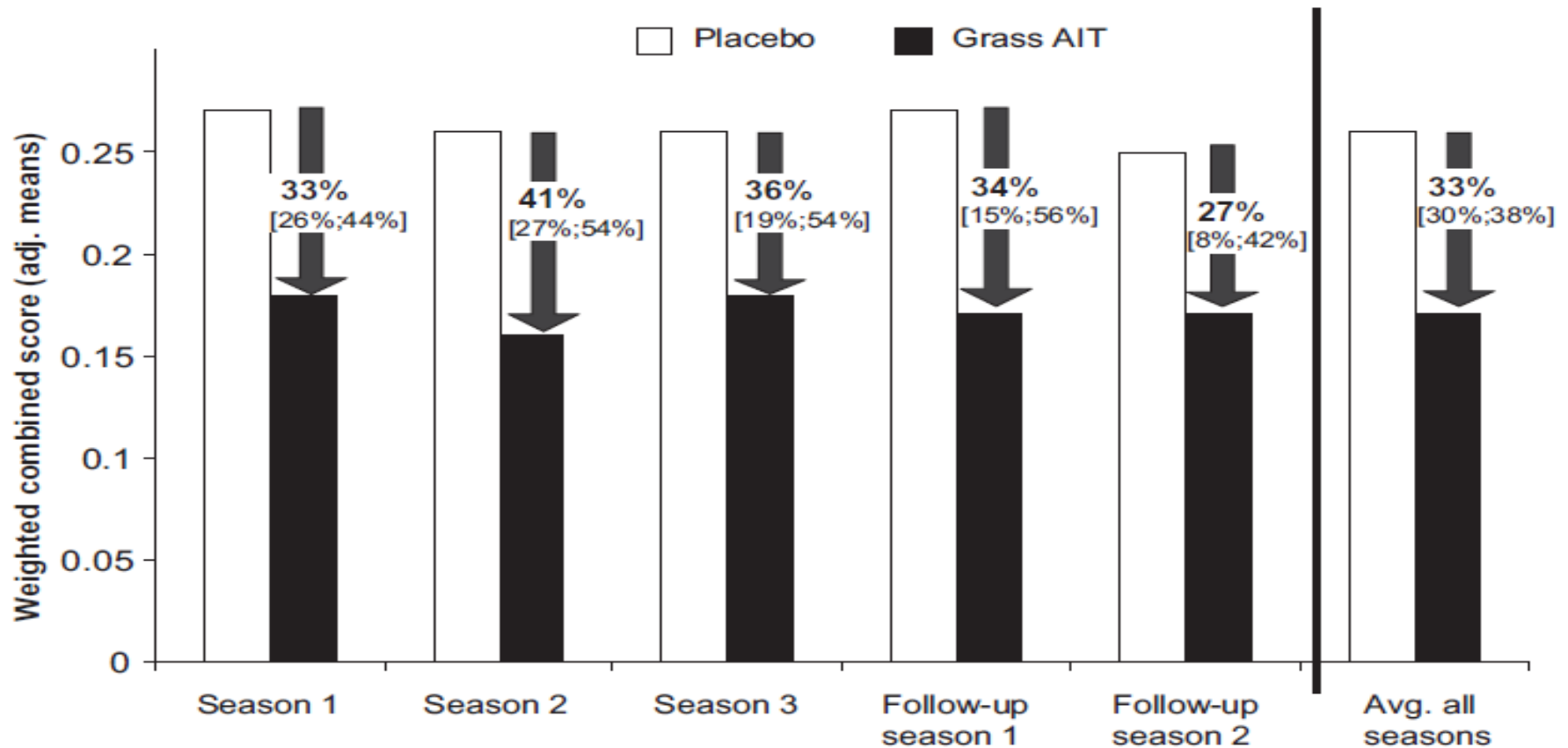
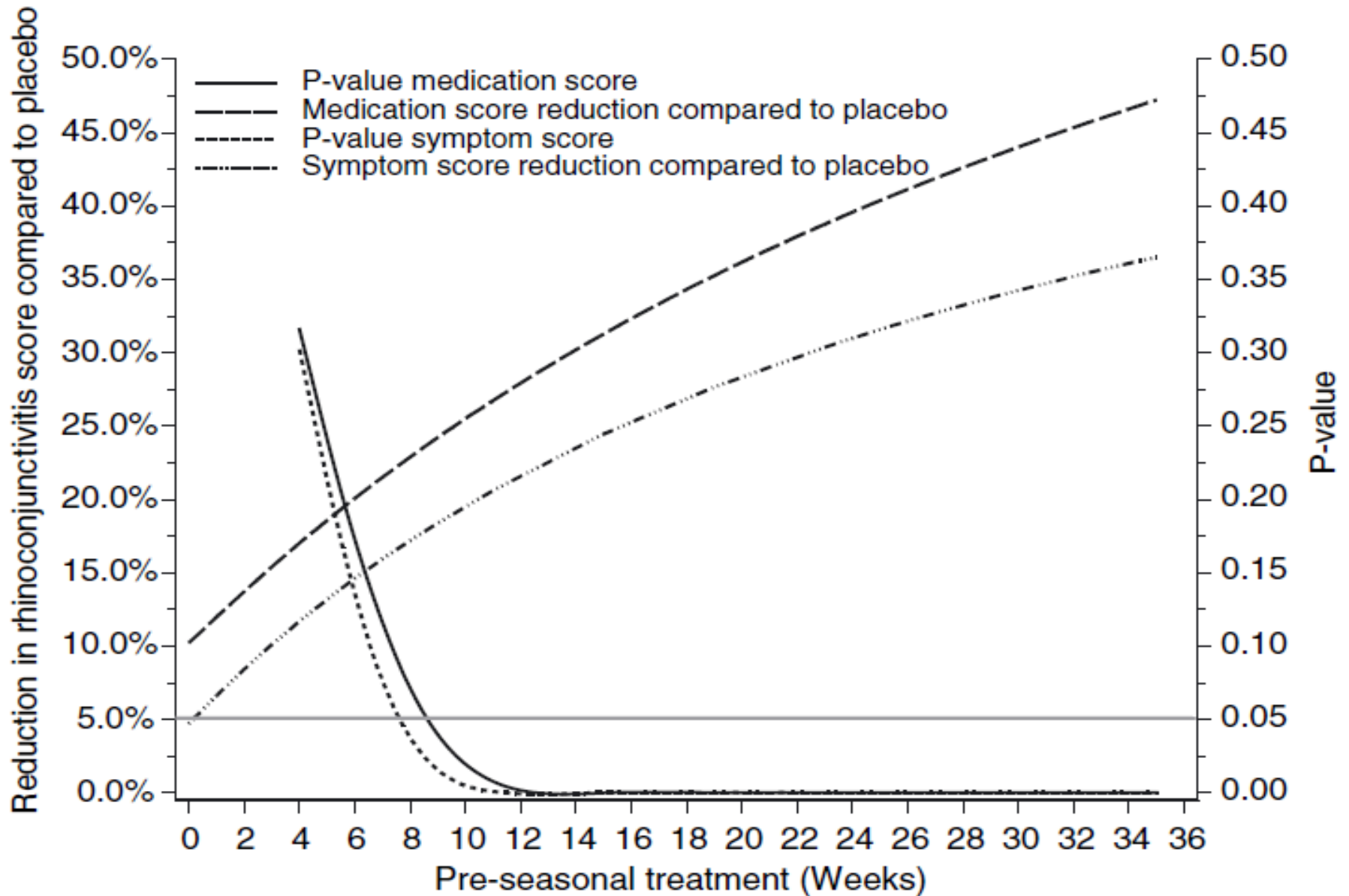


FIG 1. Weighted rhinoconjunctivitis combined symptom and medication score for the 5 grass pollen seasons of the trial and averaged over all seasons with relative differences between groups and 95% CI. All relative differences were statistically significant. *Adj.*, Adjusted; *avg.*, averaged.

Durham SR et al. SQ-standardized sublingual grass immunotherapy: confirmation of disease modification 2 years after 3 years of treatment in a randomized trial. *J Allergy Clin Immunol.* 2012;129:717-725

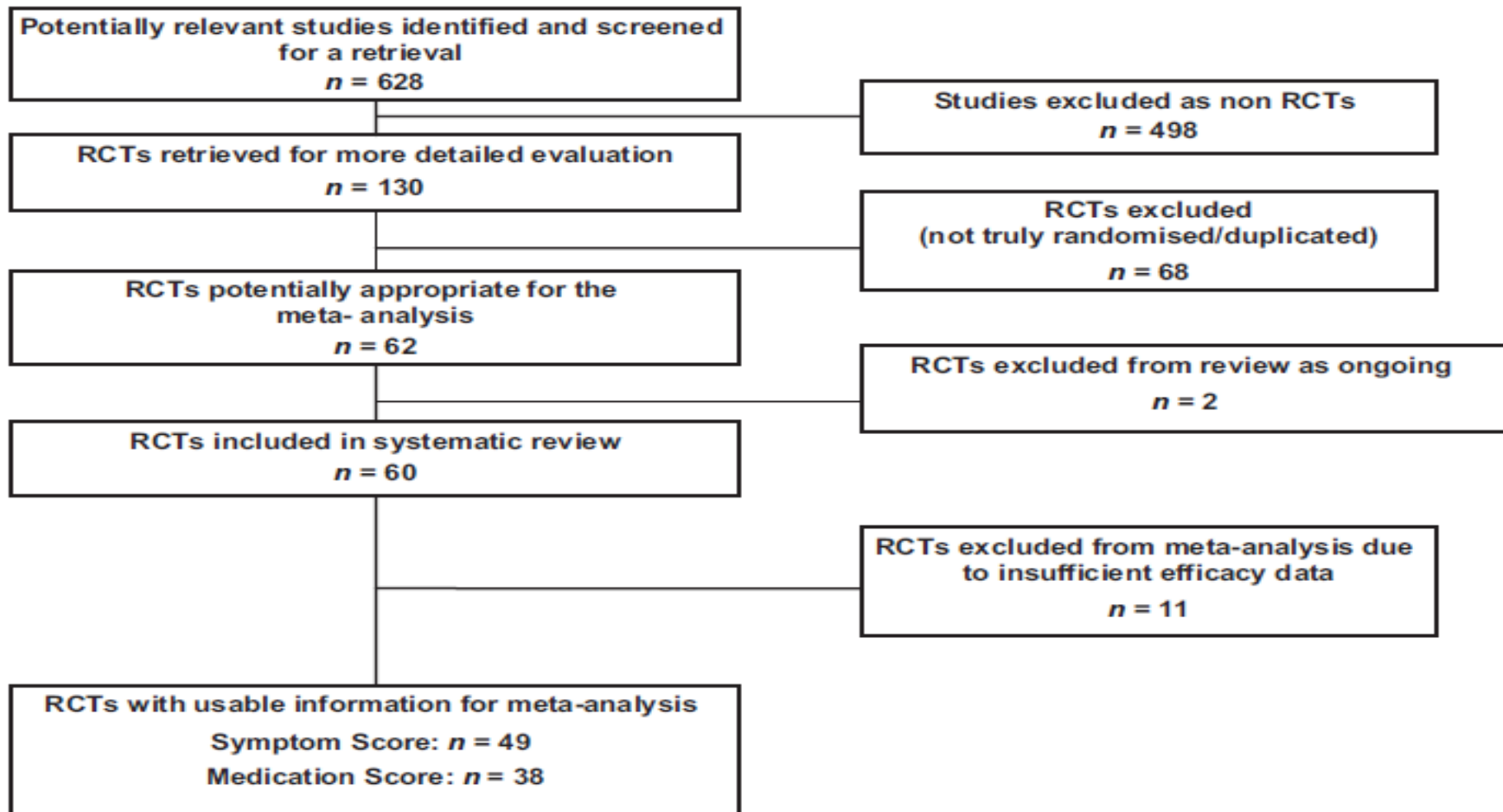
Il p-value per farmaci e sintomi



Vantaggi

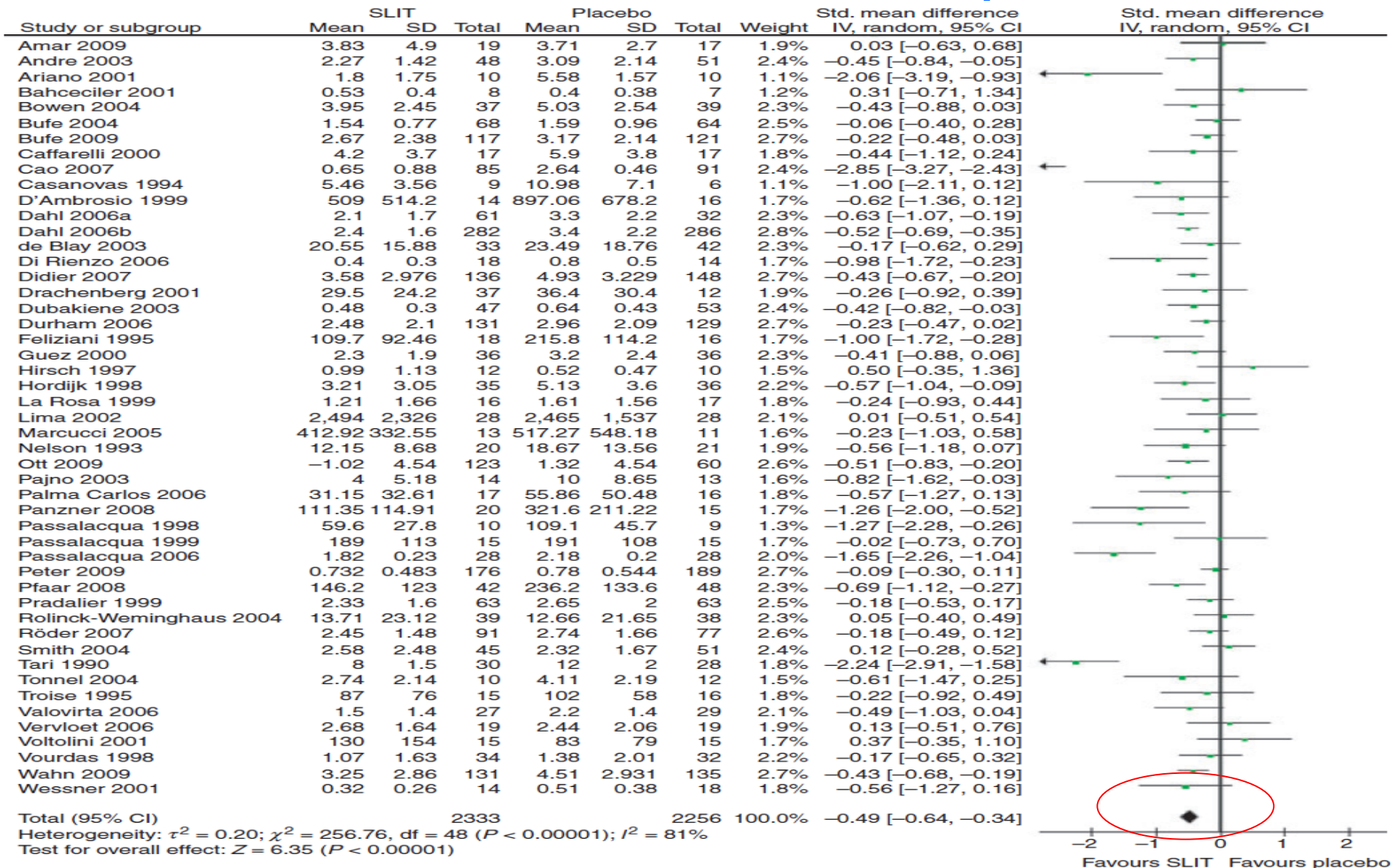
- Esistono criteri per la prescrizione all'ITS
- Modifica alcuni parametri sierici riducendo la sintomatologia.
- E' l'unica terapia che potrebbe modificare la storia naturale dell'allergia respiratoria
- Spesso consente di ridurre le dosi di farmaci assunti nelle fasi acute
- **La SLIT è efficace, maneggevole e sicura**
- Può giovare delle nuove conoscenze di allergologia molecolare

Rinite allergica in adulti e bambini: 49 lavori considerati per SLIT



Radulovic S et al. Systematic reviews of sublingual immunotherapy (SLIT).
Allergy. 2011;66:740-52.

Lo score dei sintomi per la SLIT



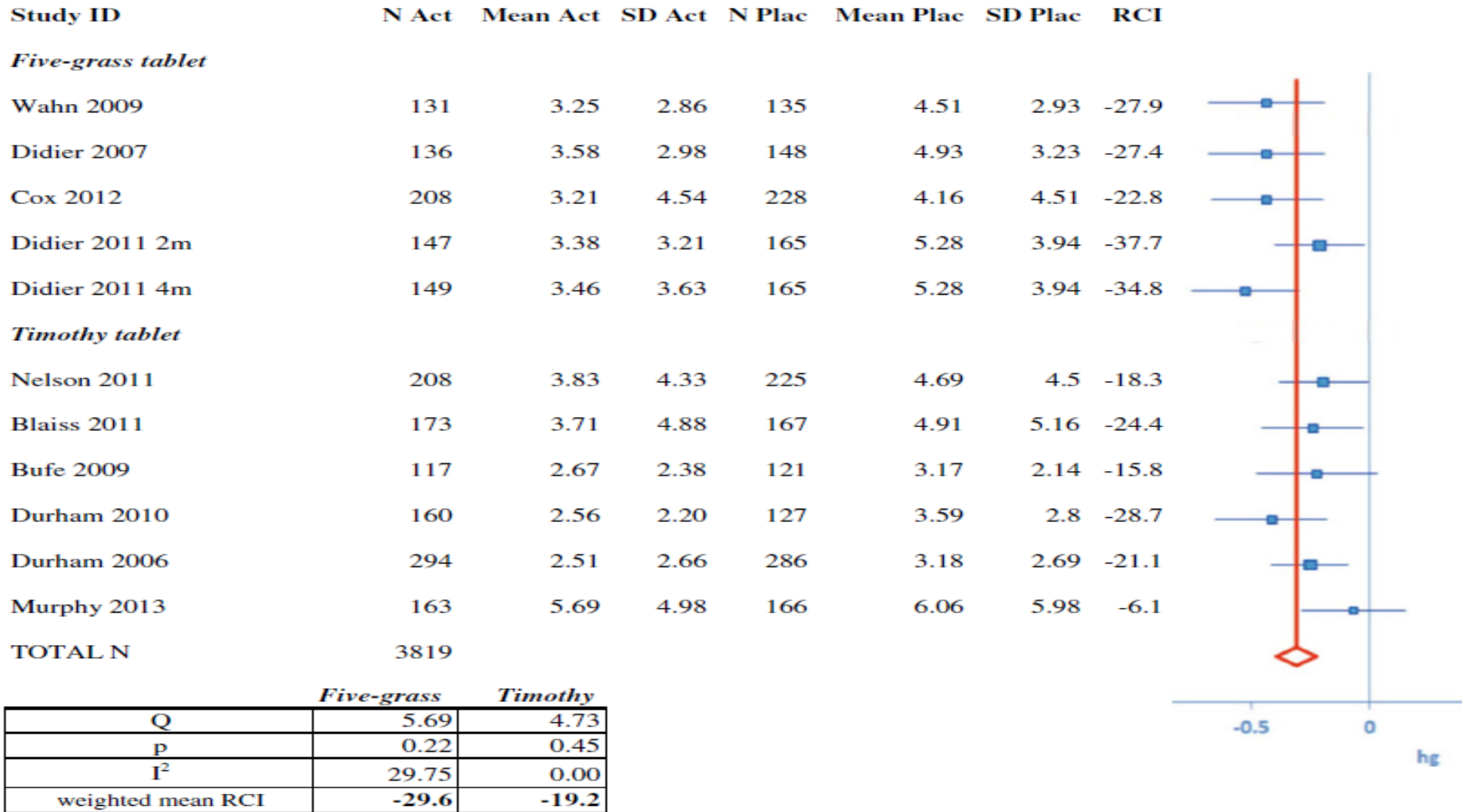
Radulovic S et al. Systematic reviews of sublingual immunotherapy (SLIT).

Allergy. 2011;66:740-52.



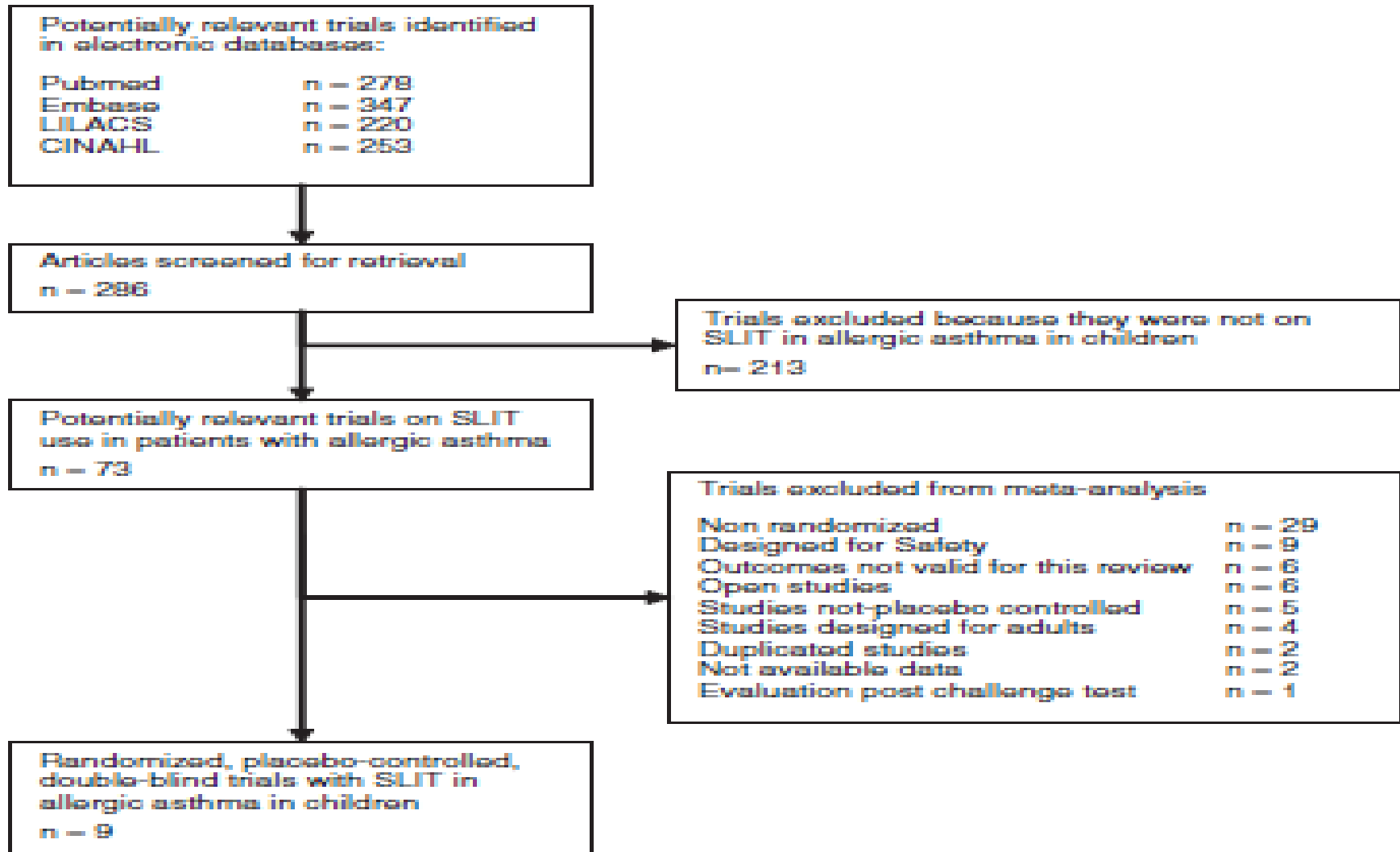
**THE COCHRANE
COLLABORATION®**

SLIT per graminacee: efficacia



Devillier P et al. A meta-analysis of sublingual allergen immunotherapy and pharmacotherapy in pollen-induced seasonal allergic rhinoconjunctivitis. BMC Med. 2014;12:71.

Sintomi e rescue per l'asma allergico



Penagos M, et al. Metaanalysis of the efficacy of sublingual immunotherapy in the treatment of allergic asthma in pediatric patients, 3 to 18 years of age. Chest. 2008;133:599-609.

9 lavori per valutare sintomi

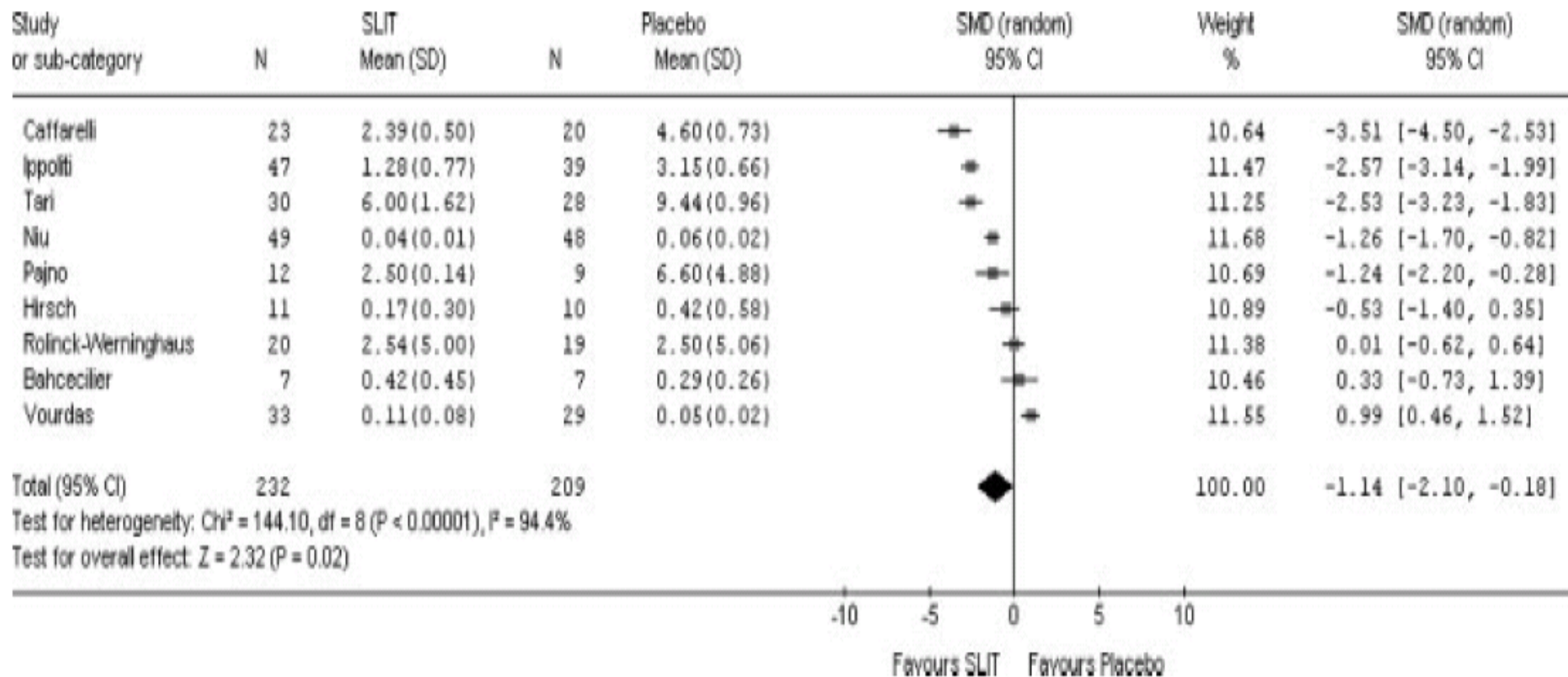


FIGURE 2. Outcome: asthma score.

Penagos M, et al. Metaanalysis of the efficacy of sublingual immunotherapy in the treatment of allergic asthma in pediatric patients, 3 to 18 years of age. *Chest*. 2008;133:599-609.

7 lavori per valutare rescue therapy

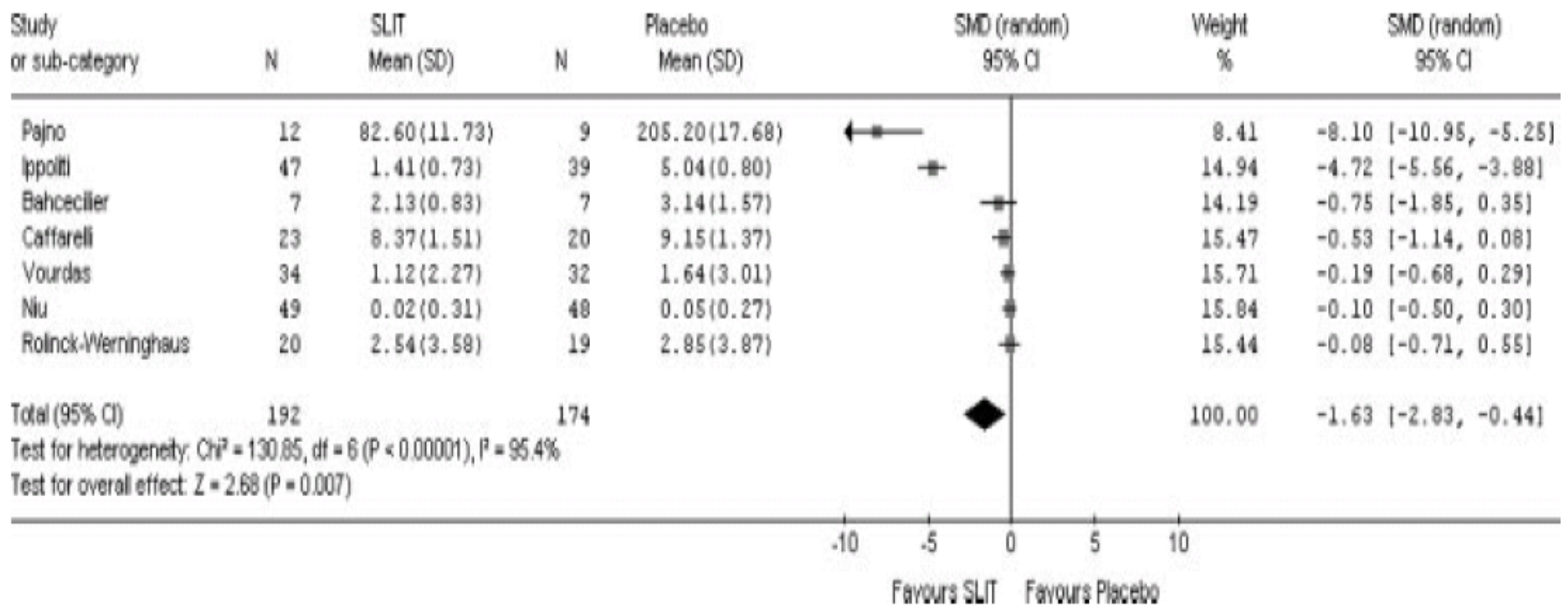


FIGURE 3. Outcome: medication score.

Penagos M, et al. Metaanalysis of the efficacy of sublingual immunotherapy in the treatment of allergic asthma in pediatric patients, 3 to 18 years of age. Chest. 2008;133:599-609.

SLIT sicura in asma allergico?

Table 3 Adverse events

Type of reaction	Studies	Sublingual immunotherapy		Placebo	
		Patients	Total events (per patient)	Patients	Total events (per patient)
Local					
Labial oedema	11	604	55 (0.09)	536	7 (0.01)
Buccal pruritis	21	1126	1798 (1.6)	1075	492 (0.46)
Buccolingual oedema	8	648	143 (0.22)	606	2 (0.003)
Throat irritation	10	770	243 (0.3)	747	29 (0.04)
Oral (nonspecified)	3	68	143 (2.1)	71	24 (0.34)
Local nonspecified	3	119	7 (0.06)	116	3 (0.03)
Systemic					
Urticaria	8	204	7 (0.03)	199	9 (0.04)
Pruritis/rash	10	363	13 (0.04)	222	9 (0.04)
Conjunctivitis	8	262	774 (2.95)	238	786 (3.3)
Rhinitis	16	965	1403 (1.45)	912	1034 (1.13)
Rhinoconjunctivitis	6	184	60 (0.33)	176	58 (0.33)
Asthma/wheeze	15	488	51 (0.1)	450	42 (0.09)
Cough	8	337	313 (0.93)	304	211 (0.69)
Gastrointestinal	20	630	88 (0.14)	561	10 (0.02)
Headache	6	535	70 (0.2)	548	68 (0.12)
Anaphylaxis	6	291	0	288	0
Systemic nonspecified	5	330	4 (0.01)	36	0

Penagos M, et al. Metaanalysis of the efficacy of sublingual immunotherapy in the treatment of allergic asthma in pediatric patients, 3 to 18 years of age. Chest. 2008;133:599-609.

SLIT per asma allergico

- Lack of data for important outcomes such as exacerbations and quality of life and use of different unvalidated symptom and medication scores have limited our ability to draw a clinically useful conclusion.
- Further research using validated scales and important outcomes for patients and decision makers is needed so that SLIT can be properly assessed as clinical treatment for asthma.
- Very few serious adverse events have been reported, but most studies have included patients with intermittent or mild asthma, so we cannot comment on the safety of SLIT for those with moderate or severe asthma.
- SLIT is associated with increased risk of all adverse events.

Normansell R, Kew KM, Bridgman AL. Sublingual immunotherapy for asthma. Cochrane Database Syst Rev. 2015 Aug 28;8

Table 1 Reasons for the use of products supported by evidence-based evaluation of safety and efficacy

The efficacy of the product is known and sufficient (it may fulfill the WAO criteria of 20 % over placebo for rhinitis [3] and appropriate criteria for asthma and other organ manifestations)

The safety of the product is known and favorable; risks for the patient can be evaluated

If efficacy and safety in children are known, the usefulness of the product in children can be evaluated

If information on long-term effects is available for the product, the information can be used for calculations of the socio-economic impact

If the tolerability or the efficacy in asthma patients is known, the usefulness and risks of the product for therapy in asthmatic populations can be estimated

Vantaggi

- Esistono criteri per la prescrizione all'ITS
- Modifica alcuni parametri sierici riducendo la sintomatologia.
- E' l'unica terapia che potrebbe modificare la storia naturale dell'allergia respiratoria
- Spesso consente di ridurre le dosi di farmaci assunti nelle fasi acute
- La SLIT è efficace, maneggevole e sicura
- **Può giovare delle nuove conoscenze di allergologia molecolare**

Diagnostica molecolare

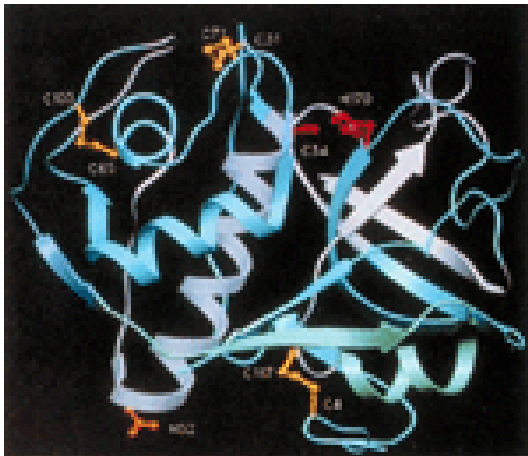
- Grazie alla Diagnostica Molecolare possiamo conoscere certamente meglio le sensibilizzazioni specifiche dei nostri bambini rispetto ad alcuni anni fa
- Ad esempio non più sensibilizzato agli acari della polvere di casa ma...



Una sola fonte, ma molte componenti



Allergene	KD
Der p 1 cysteine protease	25
Der p 2	14
Der p 3 trypsin	28/30
Der p 4 amylase	60
Der p 5	14
Der p 6 chymotrypsin	25
Der p 7	22/28
Der p 8 glutathione transferase	
Der p 9 collagenolytic serine pro.	
Der p 10 tropomyosin	36
Der p 11 paramyosin	103
Der p 14 apolipoporphin like prot.	
Der p 20 arginine kinase	40*



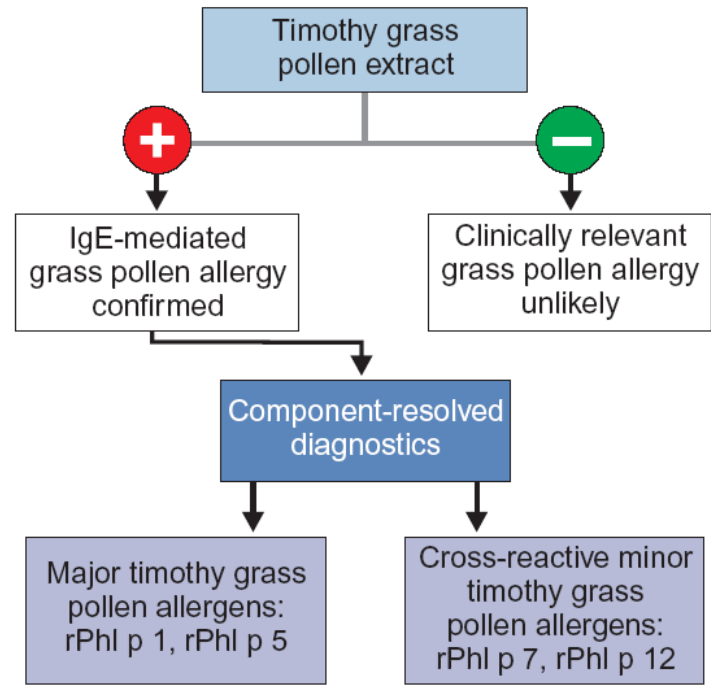
Sono tutti bambini allergici alle graminacee:
stesso approccio ITS per tutti

G G G G G G



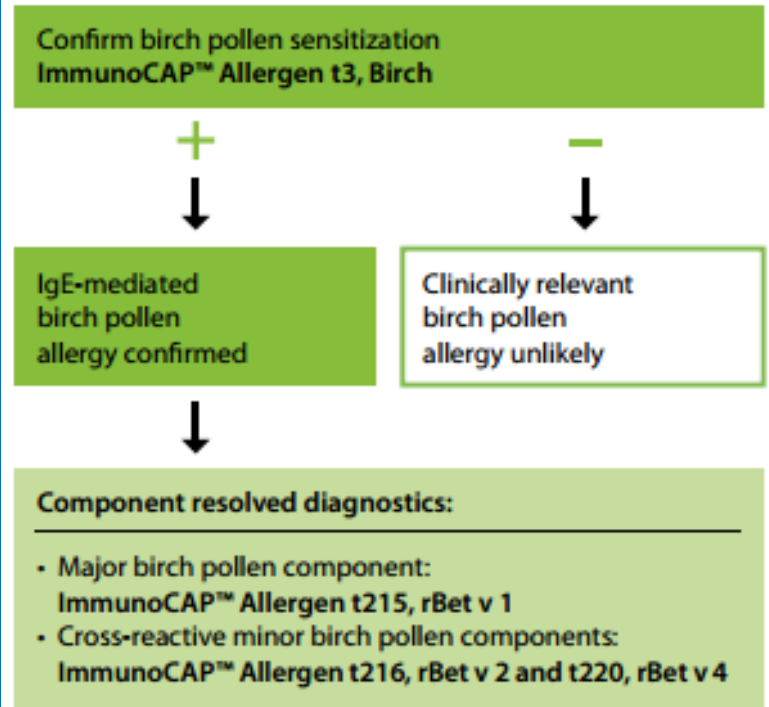
Convenienza dell'ITS in base al profilo

A possible decision tree for the treatment of grass pollen allergy



Suitability for grass pollen-specific immunotherapy	rPhl p 1, 5: +	rPhl p 1, 5: +	rPhl p 1, 5: -
	rPhl p 7, 12: -	rPhl p 7, 12: +	rPhl p 7, 12: +/-
	HIGH	MEDIUM	LOW

A possible decision tree for the treatment of birch pollen allergy



Suitability for a birch pollen specific immunotherapy?

Allergen:	Result:	Allergen:	Result:	Allergen:	Result:
rBet v 1	+	rBet v 1	+	rBet v 1	-
rBet v 2, 4	-	rBet v 2, 4	+	rBet v 2, 4	+/-
High		Medium		Low	

Tailored Immunotherapy



Differenti profili: differenti ITS

G

G

G

G

G

G



Limiti

- **Bassa compliance**
- Ampia variazione nella concentrazione allergenica
- Non può mai agire da sola
- Reazioni avverse non trascurabili

RA: predizione di non aderenza

Nonmodifiable predictors

Modifiable predictors

Race

Medication regimen complexity

Socioeconomic status

Patient health beliefs

Medication cost

Patient knowledge

Treatment duration

Family support

Access to care

Provider communication skill

RA: predizione intenzionale o non

Intentional nonadherence

Patient decides whether to take the medication

Patient may consider cost, side effects, and outcome expectations

Patient decision is guided by previous experience and health beliefs

Interventions must engage patients in examination of their decisions

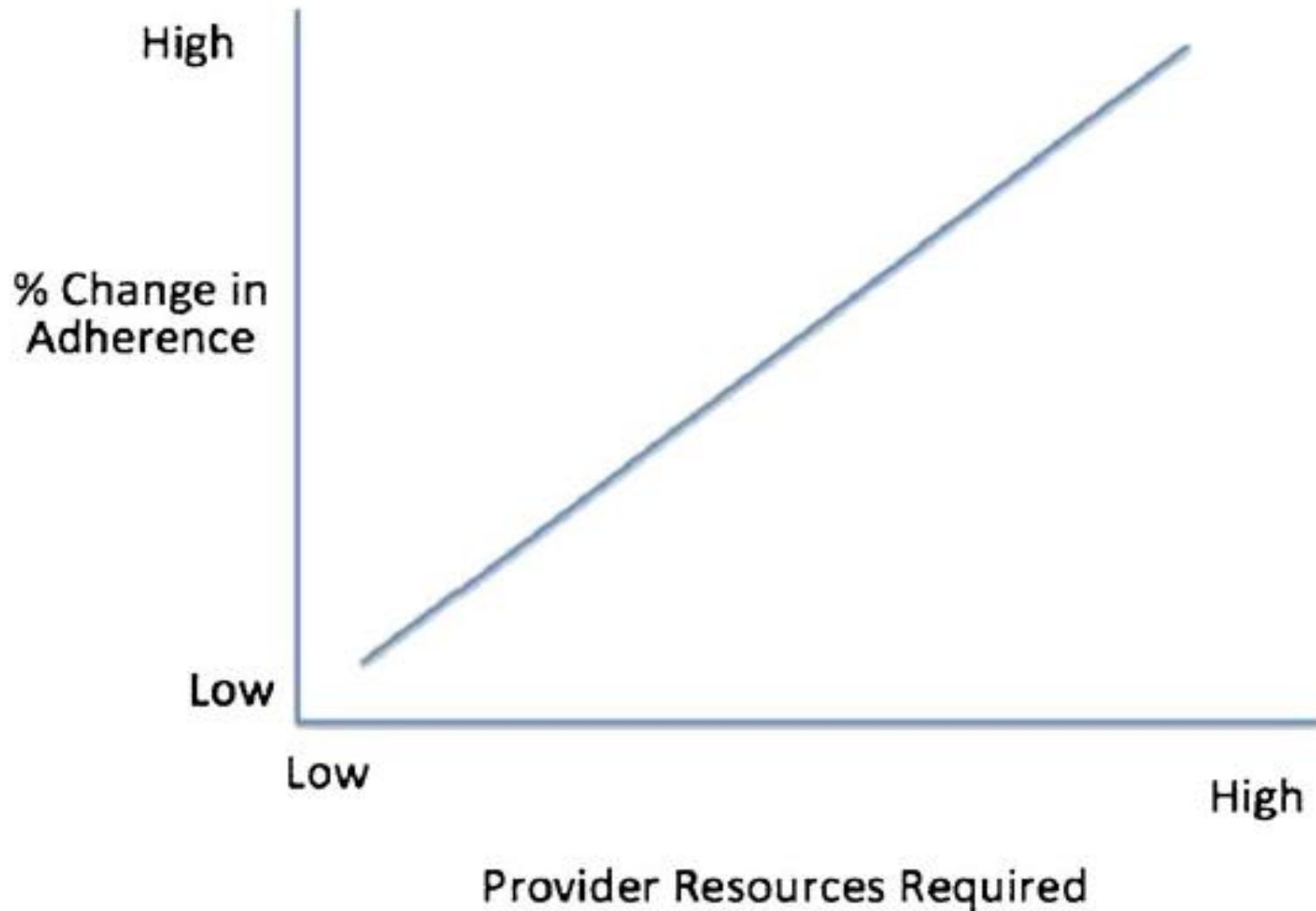
Unintentional nonadherence

Nonadherence is unintentional

Possible causes may include misunderstanding and lack of information

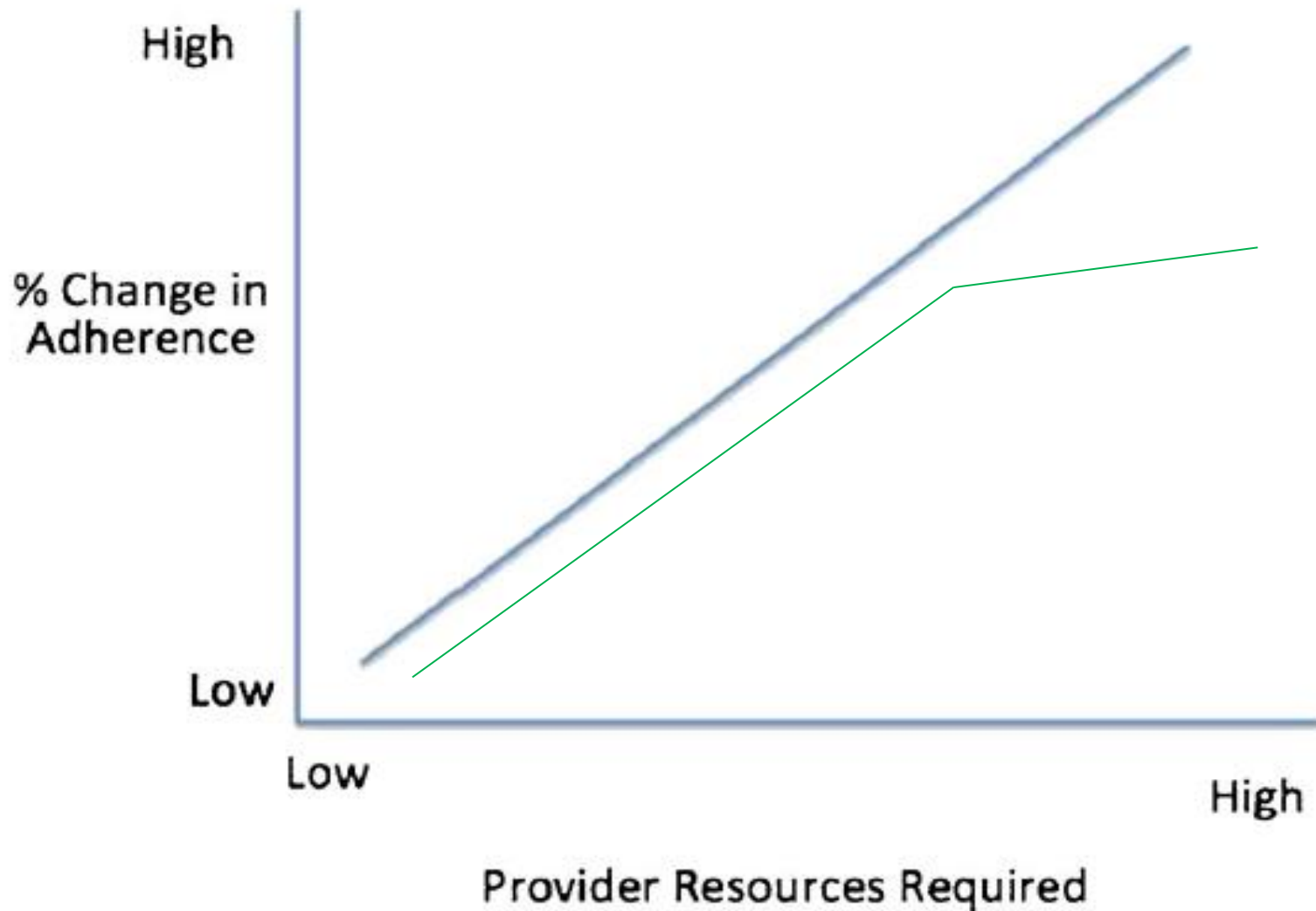
Interventions primarily involve giving information and instruction

La diapo dell'acqua calda



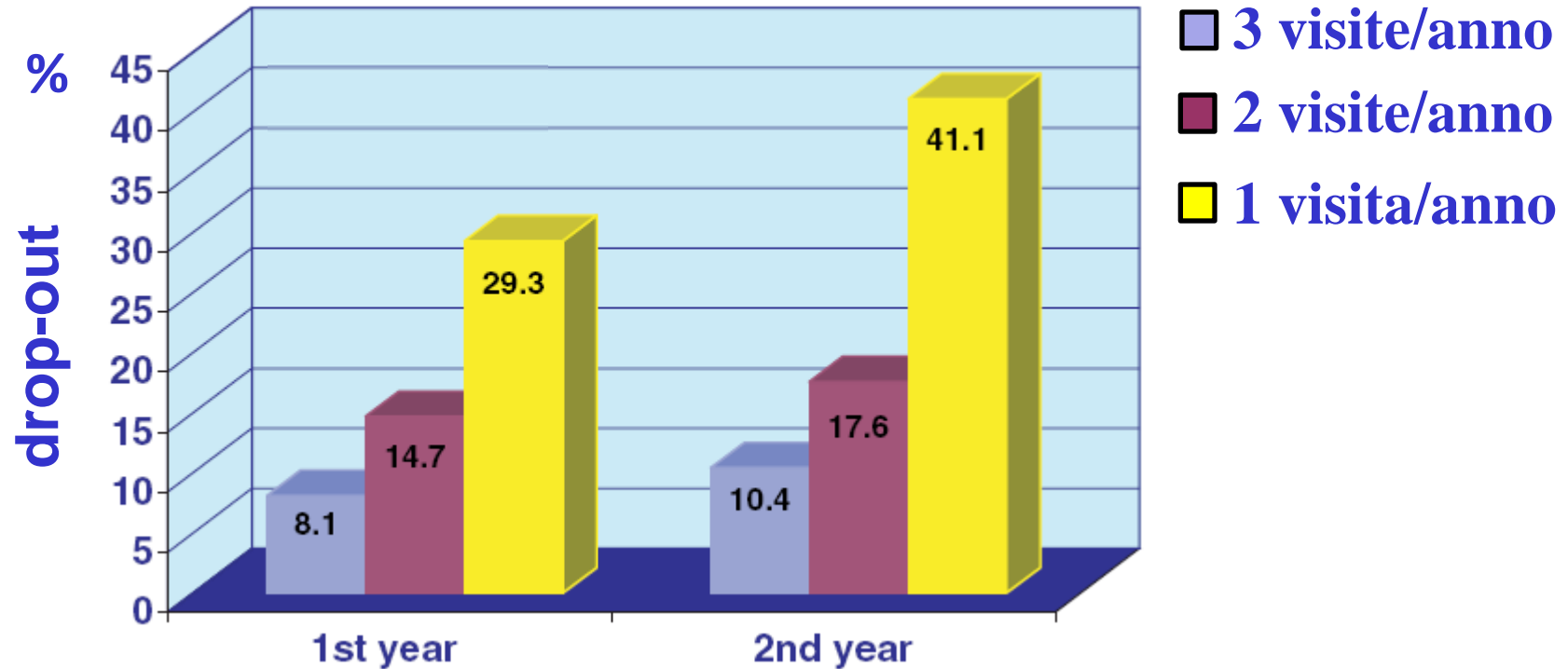
Bender BG. Motivating patient adherence to allergic rhinitis treatments. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2015;15:10.

La diapo dell'acqua calda



Bender BG. Motivating patient adherence to allergic rhinitis treatments. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2015;15:10.

Percentuale di bambini che abbandonano SLIT nel I e II anno e visite eseguite



Vita D et al. Sublingual immunotherapy : adherence based on timing and monitoring control visit. Allergy 2010;65:668-9

Limiti

- Bassa compliance
- Ampia variazione nella concentrazione allergenica
- Non può mai agire da sola
- Reazioni avverse non trascurabili

CONCETTO DI ESTRATTO DI RIFERIMENTO (IHR)

L' Estratto di Riferimento è un estratto di comprovata qualità e potenza conosciuta, conservato in condizioni ottime e stabili e utilizzato per controllare la qualità e potenza di altri estratti allergenici.

Concentrazione proteica: 30 volte tanto

Table 4. Protein, allergen and Phl p 5 content of the daily peak dose during maintenance treatment of immunotherapeutics

Manufacturer	Brand (conc.)	Protein (μg)	Allergen (IU_{PoolA})	Allergen (IU_{PoolB})	Phl p 5 (μg)
Laboratorios LETI	Tol SL (100 HEPL/ml)	5	17	11	0.2
ALK-Abelló	SLIT one (1000 STU/ml)	6	15	11	0.2
Allergy Therapeutics	Oralvac plus (768 000 TU/ml)	14	40	33	0.6
Imunotek	Sulgen (30 000 TU/ml)	23	129	104	0.9
Allerbio	Sublingual (100 RE/ml)	46	106	119	1.7
HAL Allergy	Sublivac (10 000 AU/ml)	56	226	88	3.6
ARTU Biologicals	Igevac (9500 BE/ml)	102	511	216	7.8
Stallergenes	Staloral 300 (300 IR/ml)	107	564	252	8.4
ALK-Abelló	Grazax (75 000 SQ-T)	150*	596	158	5.0
Allergopharma	Allerslit forte (715 000 SE/ml)	153	894	285	21.6

HEPL, histamine equivalent prick leti; STU, standard treatment units; TU, therapeutic units; RE, biologische Einheiten; AU, allergen units; BE, biologische Einheiten; IR, index of reactivity; SQ-T, standardized quality units tablet; SE, sublinguale Einheiten.

IU: IgE Inhibition units, IgE of Pool A and Pool B to *Phleum pratense* allergens are shown in Table 1.

*The Grazax tablet contains fish gelatin. The protein content of a placebo tablet without active component was determined to 117 μg in Bradford assay.

Sander I et al. Allergen content of grass pollen preparations for skin prick testing and sublingual immunotherapy. *Allergy*. 2009;64:1486-92.

Utilizzo delle differenti Unità

- Protein nitrogen units (PNU- world wide)
- Allergy unit (AU- U.S. FDA)
- Bioequivalent allergy unit (BAU)
- Biologic units (BU- Europe)
- International unit (IU- WHO)
- Index of reactivity (IR- Europe)
- Specific treatment unit (STU)
- Activity Units by RAST (AUR- Europe)

Variazione degli allergeni in SLIT per acari



Moreno Benítez F et al. Variation in allergen content in Sublingual Allergen Immunotherapy (SLIT) with house dust mites (HDM). Allergy. 2015 Jul 17.

Limiti

- Bassa compliance
- Ampia variazione nella concentrazione allergenica
- **Non può mai agire da sola**
- Reazioni avverse non trascurabili

**Allontanamento
dell'allergene**
*indicato
quando possibile*

Immunoterapia

- *efficacia*
- *prescrizione specialist.*
- *può modificare la storia naturale*

costi

Farmacoterapia

- *sicurezza*
- *efficacia*
- *facilità di somministrazione*

**Educazione del
paziente**
sempre indicata

Limiti

- Bassa compliance
- Ampia variazione nella concentrazione allergenica
- Non può mai agire da sola
- **Reazioni avverse non trascurabili**

Conclusioni safety

- La SLIT ha un miglior profilo di sicurezza della SCIT.
- Tuttavia sono stati segnalati 11 casi di anafilassi in corso di SLIT, nessuno fatale.
- I fattori di rischio di reazioni avverse in corso di SLIT restano da definire.

Resta inoltre da chiarire:

- La sicurezza della SLIT nell'asma moderato severo
- La sicurezza della SLIT in quei bambini che hanno manifestato eventi avversi in corso di SCIT
- Se ITS sia sicura nei polisensibilizzati

Conclusioni: somiglianze e differenze di SLIT e SCIT

Simili	Efficacia certa per rinocongiuntivite e meno espressa per asma allergico
	<ul style="list-style-type: none">- Cambiamento della malattia allergica.- Persistenza dei benefici per alcuni anni dopo la sospensione.- Possibile prevenzione dell'asma allergico?
	Meccanismi immunologici d'azione simili
Diversi	Reazioni sistemiche (SCIT)
	Migliore maneggevolezza (SLIT)
	Aderenza all'IT (SCIT)
	Terapia per i piccoli (SLIT)

Nuovo corso ITS in primavera



H Garbagnate Milanese
Corso ITS 12 e 19 aprile
albmartelli@tiscali.it

I primi partecipanti

- Dott Massimo Andreotti (Pediatria H Desio)
- Dott.ssa Anna Barzaghi (Pediatria H Bassini)
- Dott Luca Brivio (Pdf Bollate)
- Dott Raffaele Ferrentino (Pdf Limbiate)
- Dott Daniele Ghiglioni (Pediatria H Melloni)