



Аллергенная иммунотерапия: от доказательной медицины до потребностей врачей и пациентов

**Москва, Отель Мариотт
28 февраля, 2019**

Д-р Франко Фрати

Отделение медицины



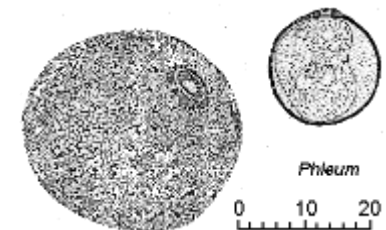
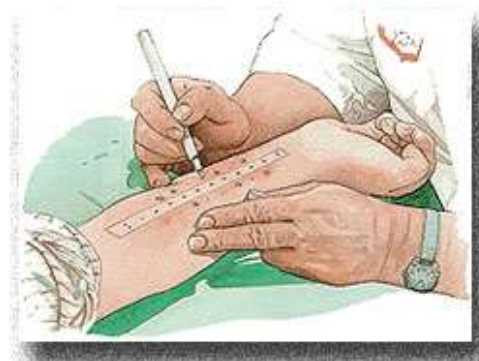
Lofarma Милан, Италия

От идентификации пылицы до тестов *in vivo*



Чарльз Харрисон Блэкли (1820-1900)
Сенная лихорадка: ее причины,
лечение и эффективная
профилактика, *Experimental*
Researches
London

1880



Иммунотерапия :

Первые серьезные побочные эффекты

ПОЛЛАНТИН
(пассивная
иммунизация)



Вильям Данбар

Pollantin



³ W. P. Dunbar: Zur Ursache und specifischen Heilung des Heufiebers, München, 1903.

Анафилаксия при иммунотерапии поллантином



1911



THE LANCET

www.thelancet.com

Репринт

Профилактическая инокуляция против сенной лихорадки

Reprint

Prophylactic inoculation against hay fever

L. Noon, B.C. Cantab, F.R.C.S. Eng.

Lancet 1911; June 10: 1572-3



Вывод: результаты этих экспериментов показывают, что чувствительность больных сенной лихорадкой может быть снижена при правильно подобранной дозировке (Noon L. et al The Lancet 1911)

Плохой год для ПКИТ

1988

CSM UPDATE

Desensitising vaccines

DESENSITISATION THERAPY (hyposensitisation or immunotherapy) has been used to treat allergic disorders since the early 1900s. It aims to reduce the susceptibility of patients to symptoms induced by specific environmental allergens to which they have been found to be sensitive. The two types of desensitising vaccines most commonly used in the United Kingdom are extracts of house dust mite and grass pollen. Extracts of a large variety of other allergens, including bee and wasp venoms, are also available and are given either singly or in combination. A confusing number of different units are used to express the allergen content of the products currently marketed. The absence of a standard unit means that products containing the same allergen are not interchangeable. Treatment usually entails subcutaneous injections of increasing concentrations of allergen(s). These are usually given at intervals of seven to 14 days before any likely natural exposure to the allergen(s), for seasonal allergic disorders, or at any time for perennial allergies. The number of injections in a course of treatment varies from three to 18, depending on the products used. In addition, maintenance injections of allergens, usually at monthly intervals, are advocated for perennial allergies.

There is convincing evidence of efficacy for some vaccines. These include the rag weed extract used in the United States, where rag weed is a common cause of allergy; the vaccines used to protect against anaphylaxis induced by some antibiotics; and the bee and wasp venoms. The efficacy of other vaccines is more difficult to assess. In double blind placebo controlled studies carried out in patients with hay fever and asthma there is some evidence that by the end of a course of grass pollen extracts some patients will be less susceptible to

TABLE 1—Number of cases and evidence (per course of treatment) of serious adverse reactions to desensitising agents reported in the UK. Figures given as percentages after each agent and number of courses still during the stated period

	Anaphylaxis			
	Anaphylaxis	Bronchospasm	bronchospasm	Death
<i>Form of house dust mite</i>				
Neuman (1908, 1979-86)				
No. of cases	38	19	58	2
Estimated incidence	1/815	1/1350	1/413	1/8088
Mappin (1948, 1973-86)				
No. of cases	18	10	52	4
Estimated incidence	1/811	1/347	1/130	1/18430
<i>Pollen extracts</i>				
Neuman Grass (1979-86)				
No. of cases	14	18	28	0
Estimated incidence	1/1837	1/1137	2/1151	
Pollinex (1967-86)				
No. of cases	50	27	57	2
Estimated incidence	1/21878	1/29631	1/11289	1/111750
Neuman P (1979-86)				
No. of cases	1	7	18	0
Estimated incidence	1/11566	1/3642	1/1998	
Spectolynex Pollinex (1981-86)				
No. of cases	1	7	8	0
Estimated incidence	1/1000	1/111	1/427	
<i>Extracts of many different allergens</i>				
Neuman* (1979-86)				
No. of cases	17	8	25	0
Estimated incidence	1/1941	1/1315	1/2480	
Cetirivac (1981-86)				
No. of cases	1	0	4	0
Estimated incidence	1/1830	1/430	1/117	
Alphavac (1979-86)				
No. of cases	14	17	28	0
Estimated incidence	1/1315	1/1315	1/1315	



Таблица 1 – Детализация лечения 26 пациентов, которые умерли от анафилаксии, индуцируемой десенсибилизирующими агентами

	No		No
Показание для лечения:		Отчет о побочных реакциях профилактических инъекций в конце курса лечения:	
Астма	16	Да	6
Сенная лихорадка	1	Нет	20
Неизвестно	9		
Тип лечения:		Время начала реакции:	
Обычный курс	16±	< 10 минут	14
Профилактические инъекции	4	< 30 минут	4
Неизвестно	6	< 90 минут	2
		Неизвестно	6

Министерство здравоохранения Англии

Первые двойные слепые плацебо-контролируемые исследования СЛИТ



Low dose sublingual therapy in patients with allergic rhinitis due to house dust mite

Малые дозы сублингвальной терапии пациентов с аллергическими ринитами на клещей домашней пыли

GLENIS K. SCADDING and J. BROSTOFF

Department of Immunology, Middlesex Hospital Medical School, London, W1P 9PG

(Received in original form 4 December 1985 and in revised form 25 April 1986; accepted for publication 28 April 1986)

Summary

In a double-blind placebo-controlled cross-over trial, low dose sublingual therapy with house dust mite was effective in relieving symptoms in 72% of the group of patients with perennial rhinitis due to house dust mite ($P < 0.03$). Following active treatment, there was a significant increase in morning peak nasal inspiratory flow rate ($P < 0.01$) in those who improved (thirteen out of eighteen) and resistance to nasal provocation with house dust mite also increased, in some cases up to 1000-fold ($P < 0.05$). Oral therapy is safe and avoids the side effects of desensitizing injections which can be serious. The potential for oral desensitization is great and further studies on this form of treatment are needed.



СЛИТ безопасна и не допускает побочных эффектов, как при десенсибилизирующих инъекциях, которые могут быть серьезными (Scadding G.: CEA 1986)

Аллергические воспаления в органах-мишенях



AIT

AntiH1

CTS



Какой препарат выбрать?



Эффективность

Безопасность

СЛИТ при респираторной аллергии

ЭФФЕКТИВНОСТЬ = Доказательная медицина

Обзор

Specific immunotherapy for respiratory allergy: state of the art according to current meta-analyses

Enrico Compalati, MD; Martin Penagos, MD; Francesco Tarantini, MD; Giovanni Passalacqua, MD; and Giorgio Walter Canonica, MD

Специфическая иммунотерапия респираторной аллергии: современное состояние в соответствии с настоящим мета-анализом

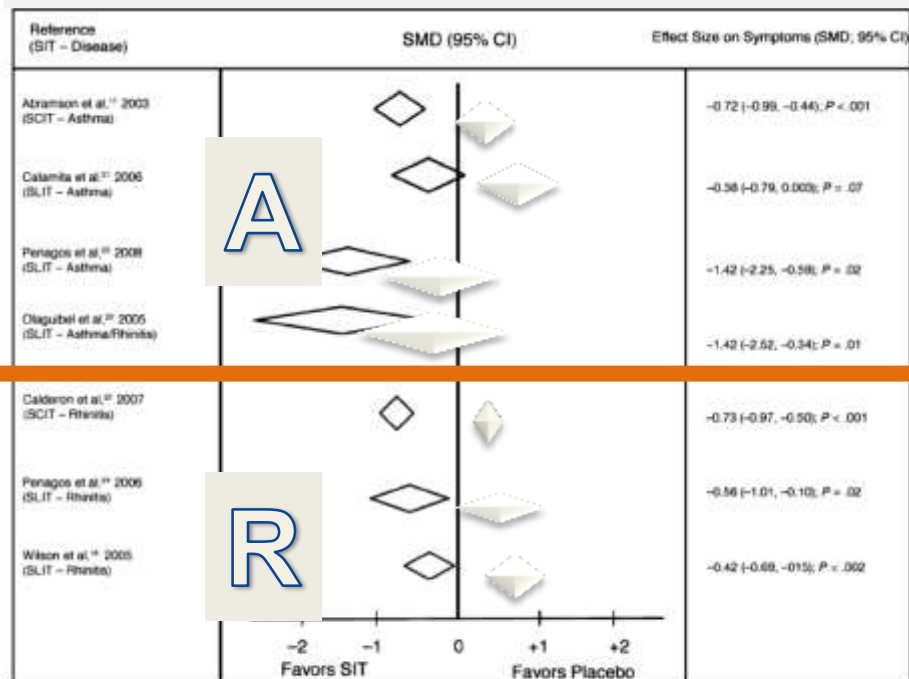
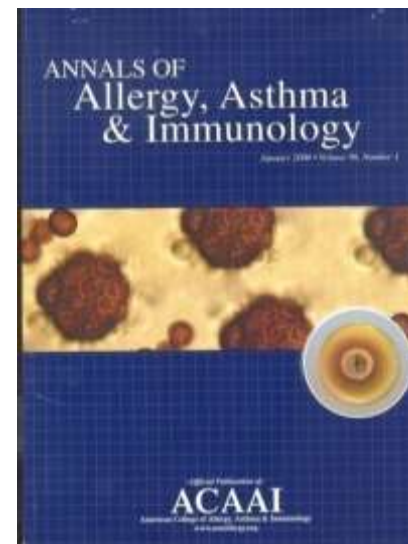


Figure 1. Efficacy of specific immunotherapy (SIT). Summary of meta-analysis results expressed as effect size on symptoms. CI indicates confidence interval; SCIT, subcutaneous immunotherapy; SLIT, sublingual immunotherapy; and SMD, standardized mean difference.



Согласно научно обоснованным критериям, АИТ может быть рекомендована для лечения респираторной аллергии по причине ее эффективности в отношении снижения симптомов астмы и ринита. Также положительной характеристикой метода являются безопасность и стоимость

Compalati E. et al AAAI 2009

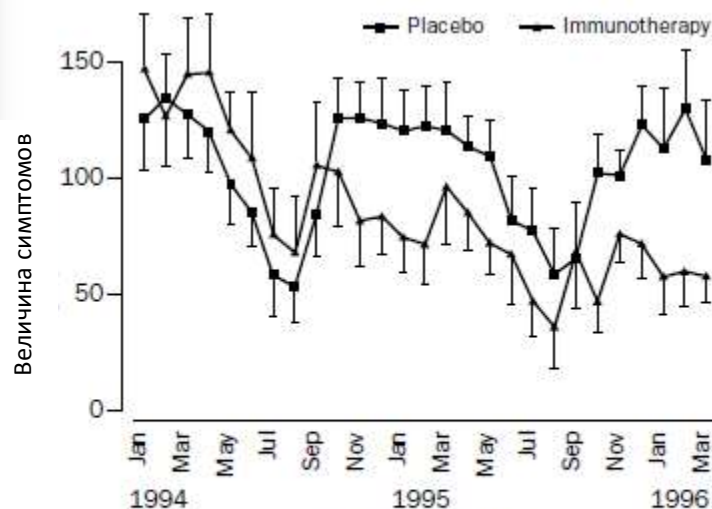
Randomised controlled trial of local allergoid immunotherapy on allergic inflammation in mite-induced rhinoconjunctivitis

Рандомизированное контролируемое исследование местной аллергоидной иммунотерапии риноконъюнктивитов, вызванных клещами домашней пыли

Giovanni Passalacqua, Monica Albano, Laura Fregonese, Annamaria Riccio, Caterina Pronzato, Giuseppe Sandro Mela, Giorgio Walter Canonica



История исследования



Продолжительность исследования

Рис. 2 Значения (95% CI) величины симптомов в группах иммунотерапии (n=10) и плацебо (n=9)

THE LANCET

"A staggering tripling of diagnosed cases of diabetes in the USA: from 6.2 million cases in the late 1980s to 21.1 million cases in the early 2010s."

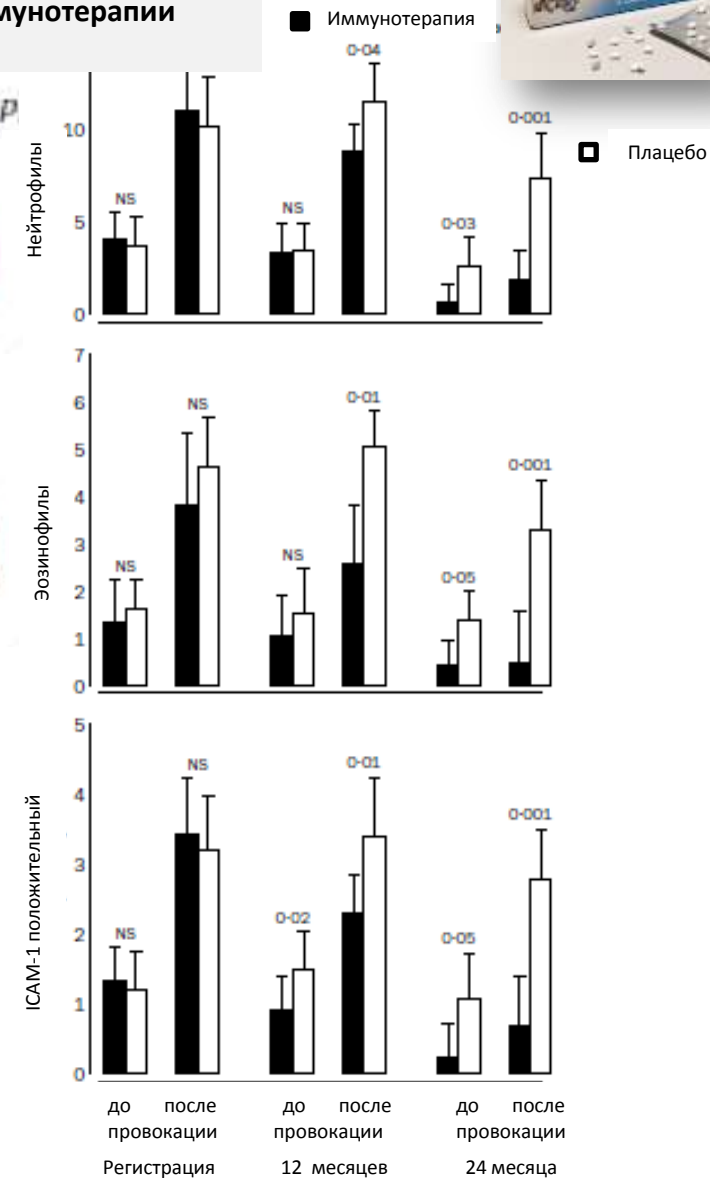


Самое известное исследование

Randomised controlled trial of local allergoid immunotherapy on allergic inflammation in mite-induced rhinoconjunctivitis

Рандомизированное контролируемое исследование местной аллергоидной иммунотерапии риноконъюнктивитов, вызванных клещами домашней пыли

Giovanni Passalacqua, Monica Albano, Laura Fregonese, Annamaria Riccio, Caterina P. Giuseppe Sandro Mela, Giorgio Walter Canonica



Противовоспалительный эффект

Рис. 3 Показатели воспаления конъюнктивы до и после провокации в момент регистрации, спустя 12 и 24 месяцев

Effect of sublingual immunotherapy with grass monomeric allergoid on allergen-specific T-cell proliferation and interleukin 10 production

Samuele E. Burastero, MD*; Gianni Mistrello, PhD†; Paolo Falagiani, DVM†; Clara Paolucci, PhD*; Daniela Breda, BSc*; Daniela Roncarolo, PhD†; Stefania Zanotta, PhD†; Giorgio Monasterolo, MD‡; and Renato E. Rossi, MD§

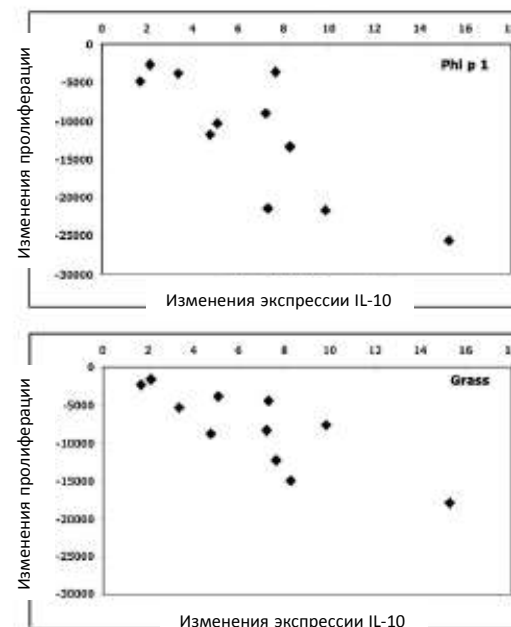
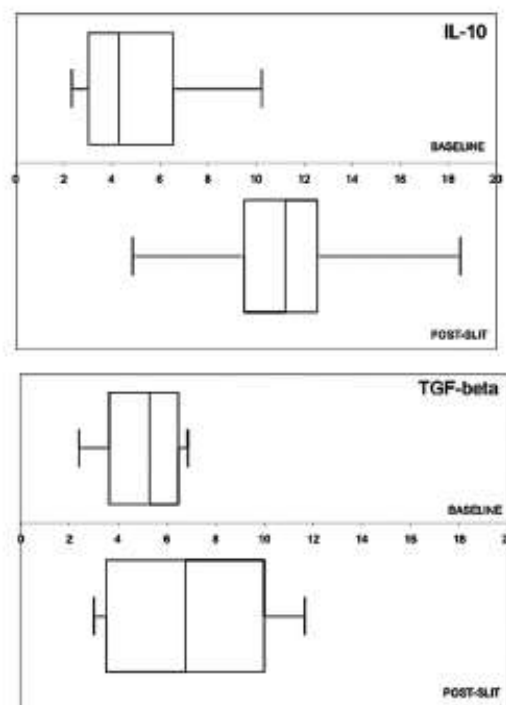
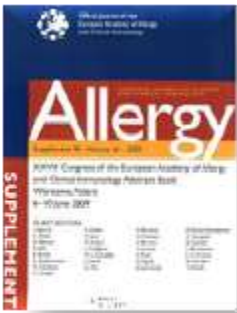


Рис.3 Корреляция наблюдаемых изменений экспрессии аллерген-зависимого интерлейкина 10 (IL-10) после сублингвальной иммунотерапии (СЛИТ) (значения пост-СЛИТ минус пре-СЛИТ) с соответствующими аллерген-зависимыми изменениями пролиферации

Эффект сублингвальной иммунотерапии мономерными аллергоидами трав на пролиферацию аллерген-специфических Т-клеток и продукцию интерлейкина 10





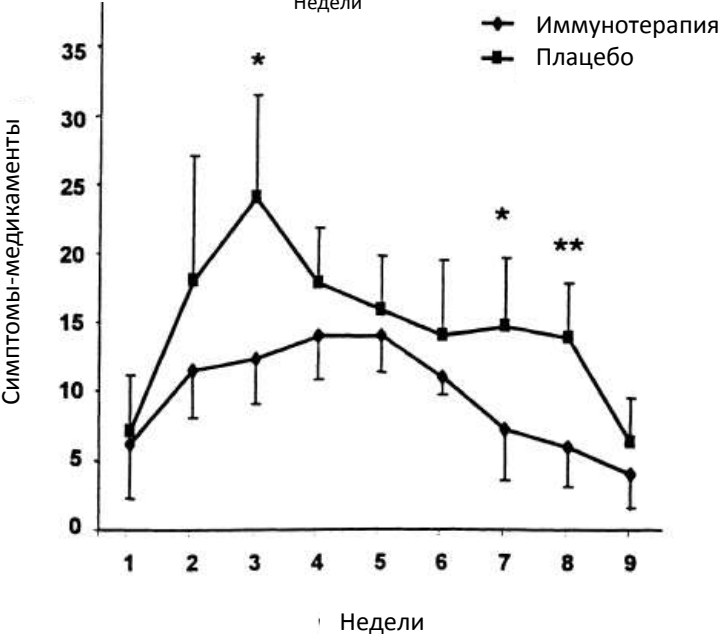
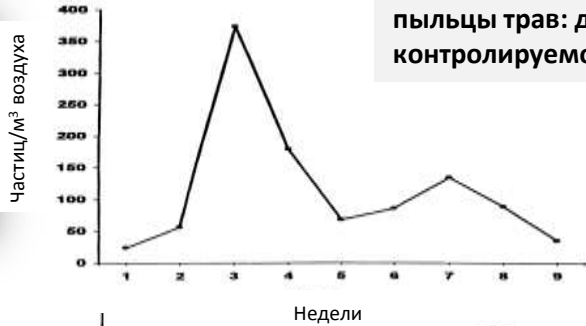
Original article

Preseasonal local allergoid immunotherapy to grass pollen in children: a double-blind, placebo-controlled, randomized trial

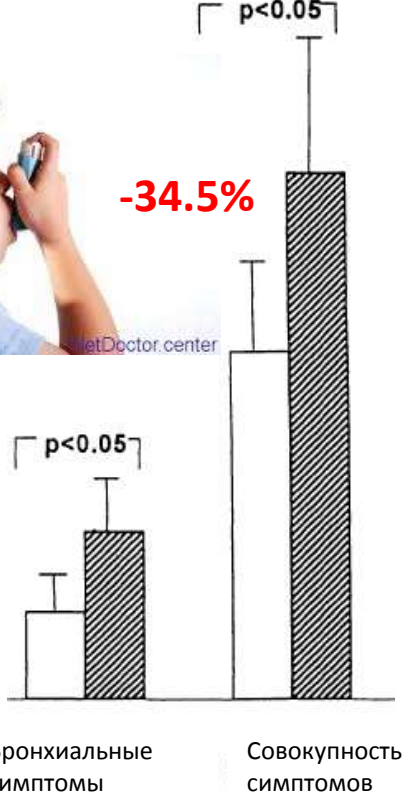
Background: We assessed the efficacy of preseasonal local allergoid immunotherapy in a group of children with asthma and/or rhinitis and/or

C. Caffarelli
Pediatric Department, Parma

Предсезонная иммунотерапия детей аллергоидами
пыльцы трав: двойное, слепое, плацебо-
контролируемое, рандомизированное исследование



-34.5%



1-е двойное слепое
плацебо-
контролируемое
рандомизированное
исследование лечения
детей аллергоидами
пыльцы трав в
таблетках

Какой препарат выбрать?



ЭФФЕКТИВНОСТЬ

БЕЗОПАСНОСТЬ

СЛИТ ПРИ РЕСПИРАТОРНОЙ АЛЛЕРГИИ

Safety of sublingual immunotherapy in children

Franco Frati[†], Erminia Ridolo, Nicola Fuiano, Salvatore Barberi, Ilaria Dell'Albani, Massimo Landi, Luisa Ricciardi, Guglielmo Scala & Cristoforo Incorvaia

[†] *Sublergenes, Medical and Scientific Department, Milan, Italy*

Introduction: Sublingual immunotherapy (SLIT) was introduced as a safer option to subcutaneous immunotherapy (SCIT) which was associated with the possible occurrence of systemic reactions including anaphylaxis and, though very rarely, fatalities. Some anaphylactic reactions to SLIT are reported, mainly in adults but also in children. It is therefore important to investigate the risk factors related to such reactions.

Areas covered: Data from the literature on the safety of SLIT in children were reviewed. The data reviewed concerned the application of this treatment to patients with respiratory allergy and also possible new indications such as food allergy, atopic dermatitis and latex allergy. Reports of anaphylactic reactions were analyzed to identify the potential risk factors.

Expert opinion: SLIT is a well tolerated treatment, the common side effect being local reactions in the mouth. Systemic reactions, concerning the skin and the airway, are rare and anaphylactic reactions are extremely rare.

Keywords: children, major allergen, safety, sublingual immunotherapy

Expert Opin. Drug Saf. [Early Online]



СЛИТ – хорошо переносимое лечение, обычно, побочные эффекты местные, локализованные во рту. Системные реакции кожи и дыхательных путей - редки, а анафилактические - крайне редки (Frati et al EOD&S 2014)



Безопасность СЛИТ карбамилированным мономерным аллергоидом для очень маленьких детей



F. Agostinis et al. 2005

33 ребенка

Продолжительность исследования: 2 года
Аллергия на клещей (19), на пыльцу трав (17)
Водный раствор LAIS® капли - перорально
Дневник родителей за 22.2 месяца наблюдения

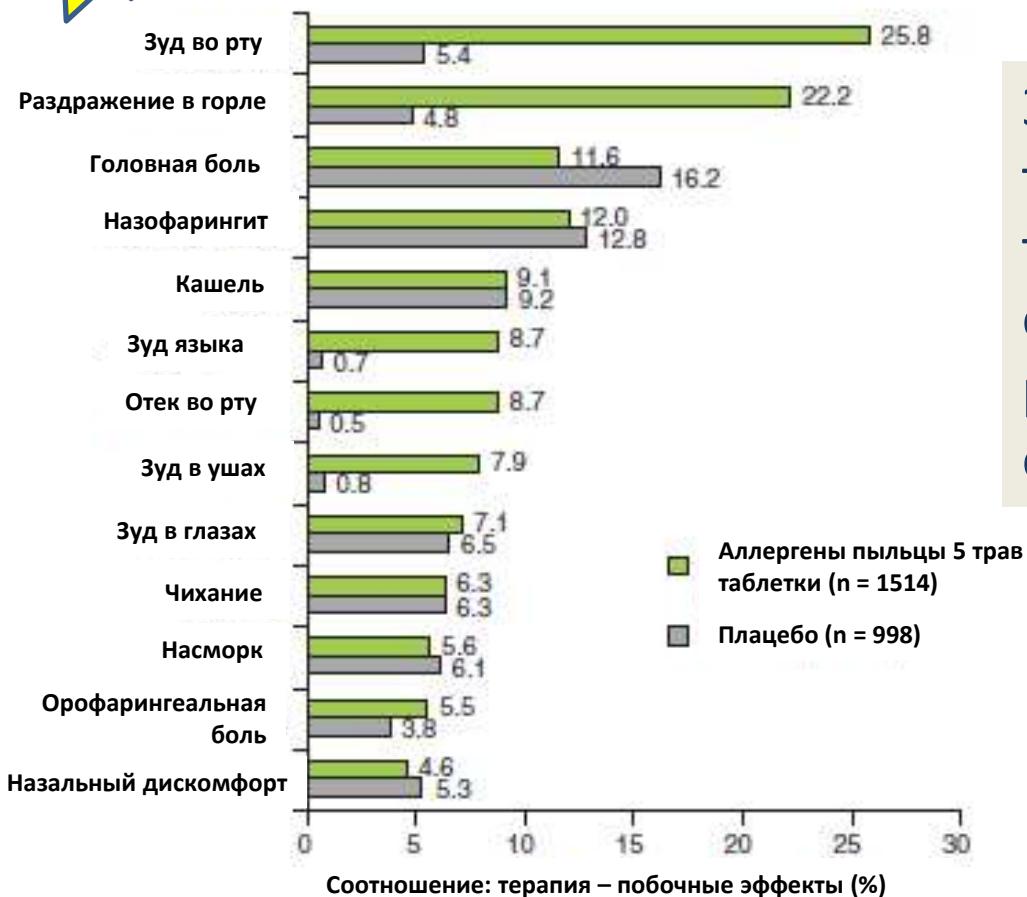


Возраст: 1,5 - 3,5 года

Побочные реакции: **5%** пациентов (**0.071** на **1000** доз)

Безопасность таблеток с высокой дозой аллергенов пыльцы трав

НОВОСТИ



За более чем 6 лет применения таблеток аллергенов пыльцы 5-ти трав известно 12 случаев серьезных анафилактических реакций, по мнению врачей, связанных с лечением

Безопасность и переносимость таблеток аллергенов пыльцы 5-трав при сублингвальной иммунотерапии: суммарный анализ и клинический обзор (Дидье А. Оценка безопасности лекарств, Bons 2015)

FDA одобряет Odactra для лечения аллергии на клещей домашней пыли



Наиболее часто встречающимися неблагоприятными реакциями были: тошнота, зуд в ушах и во рту, отек губ и языка

Инструкция, положенная в коробку, предупреждает о возможности серьезных аллергических реакций, некоторые из которых могут быть опасны для жизни



Безопасность **сублингвальной** иммунотерапии **карбамилированным** мономерным **аллергоидом**: фармаконадзорное исследование в Италии

E.Compalati, M.Bruno, S.Urbano, P.Strada and F.Frati

FLORENCE

Palazzo dei Congressi & Palazzo degli Affari

DECEMBER, 6-9 2018

20 лет

15.000.000 доз

(аллергоиды КЛЕЩЕЙ И ТРАВ)

Взрослые и Дети

0.00000 побочных реакций



LAIS НОВЫЕ ДАННЫЕ 2018

Результаты: За это время пациенты приняли 10.071.390 доз аллергоидов клещей домашней пыли и 5.096.930 доз аллергоидов пыльцы трав. Только 2 реакции были серьезными – тахикардия (1) и отек горла, которые полностью устранили. Огромная диспропорция между большим количеством назначенных доз и крайне низким числом неблагоприятных реакций, причем очень низкой частотой серьезных реакций, тогда как, по результатам исследований лечения различными нативными аллергенами в таблетках число серьезных реакций - 10% или более, является доказательством весьма заметного профиля безопасности **карбамилированного мономерного аллергоида**

Accepted: 20 September 2017

DOI: 10.1111/all.13317



POSITION PAPER

WILEY **Allergy** Official Journal of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology

При назначении СЛИТ рекомендуется информировать пациентов о том, как распознавать и управлять особенно тяжелыми реакциями

C. Pitsios^{1*} | A. Sheikh^{2*} | M. Worm^{3*} | S. Arasi^{4,5,6*} | M. A. Calderon⁷ | C. Cingi^{8*} |
S. Dhimi²⁰ | J. L. Fauquet²¹ | E. Hamelmann²² | P. Hellings^{23,24} | L. Jacobsen²⁵ |
E. F. Knol²⁶ | S. Y. Lin²⁷ | P. Maggina²⁸ | R. Mösges²⁹ | J. N. G. Oude Elberink^{30,31} |
G. B. Pajno¹⁷ | E. A. Pastorello³² | M. Penagos⁹ | G. Rotiroli³³ | C. B. Schmidt-Weber³⁴ |
F. Timmermans³⁵ | O. Tsilochristou³⁶ | E.-M. Varga³⁷ | J. N. Wilkinson³⁸ | A. Williams³⁹ |
L. Zhang⁴⁰ | I. Agache⁴¹ | E. Angier⁴² | M. Fernandez-Rivas⁴³ | M. Jutel^{44,45} | S. Lau⁴⁶ |
R. van Ree⁴⁷ | D. Ryan⁴⁸ | G. J. Sturm^{49,50} | A. Muraro⁵¹

Заключительные соображения

1. По результатам доказательной медицины, вот уже более чем 100 лет, как **специфическая иммунотерапия** играет фундаментальную роль в лечении респираторной аллергии
2. Задача устранения побочных эффектов (в т.ч. серьезных), способствовала постепенному присоединению к инъекционной терапии **сублингвальной**, которая сразу же оказалась **простой в выполнении** и **безопасной для взрослых и детей**.
3. Использование некоторых современных таблеток, с большими дозами природных аллергенов (трав и клещей домашней пыли) в составе, также приводит к серьезным побочным эффектам (вплоть до анафилаксии).
4. Внедрение в практику **инновационных подъязычных алергоидов (Лайс)**, кажется, окончательно позволяет решить этот вопрос как для **взрослых**, так и для **детей**.

Thank you
for your attention!

Спасибо за внимание!

Dr. Franco Frati
д-р Франко Фрати
frati@lofarma.it