



Por un niño sano
en un mundo mejor

SOCIEDAD ARGENTINA DE PEDIATRÍA
**Jornadas Nacionales Conjuntas de Alergia
e Inmunología en Pediatría**
Buenos Aires, Argentina ; 13 al 15 de mayo de 2010

Mesa Redonda

Tratamiento de la Enfermedad Alérgica de la Vía Aérea

Sábado 15 de mayo de 2010 – 11:35 hs.

Tratamiento Inmunológico de las Enfermedades Alérgicas Respiratorias

Dr. Ricardo J. Saranz

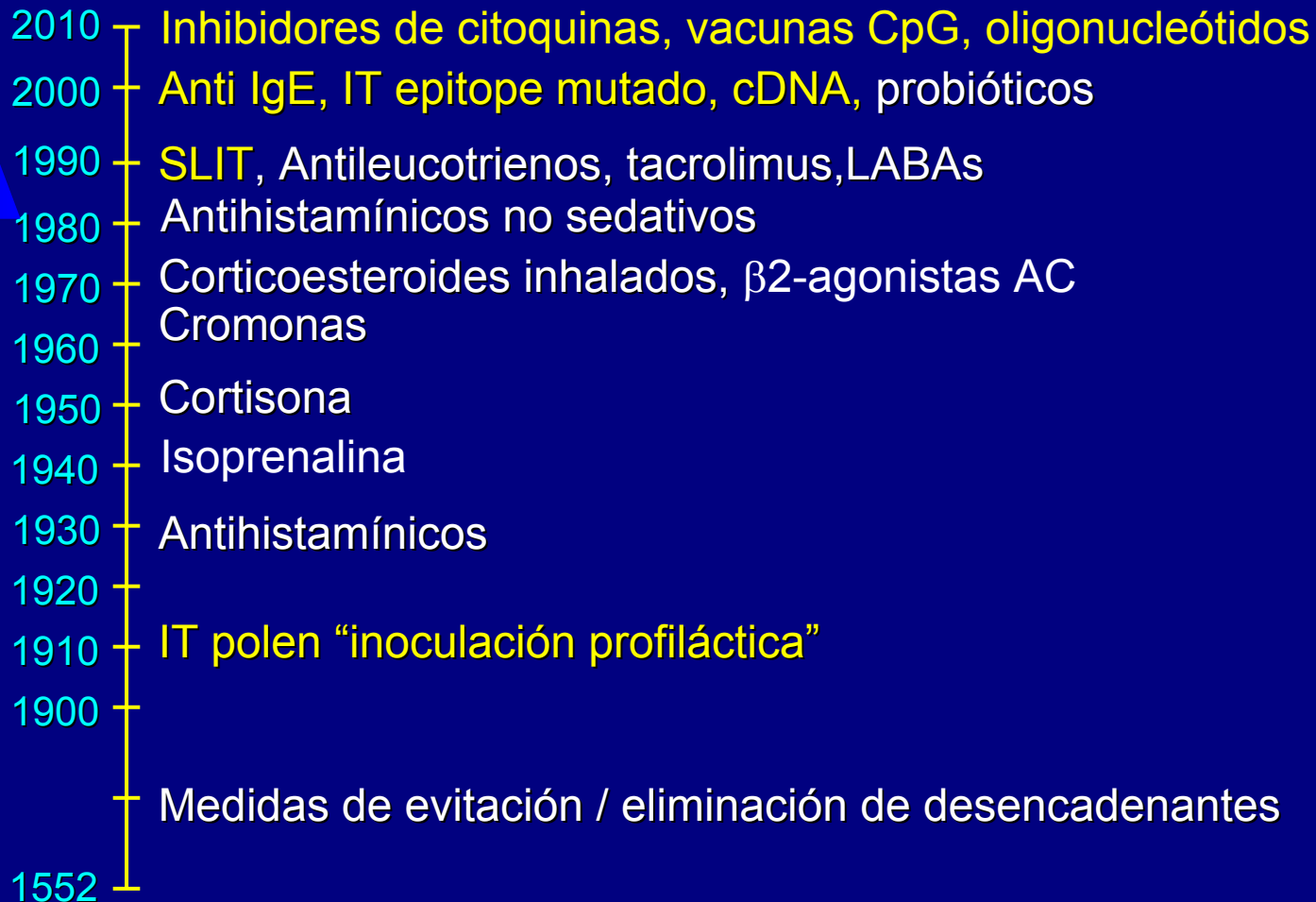
Servicio de Alergia e Inmunología - Clínica Reina Fabiola
Profesor Adjunto- Cátedra de Inmunología
Universidad Católica de Córdoba



Manejo de las Enfermedades Alérgicas Respiratorias 2010



EVOLUCIÓN HISTÓRICA DEL TRATAMIENTO DE LAS ENFERMEDADES ALÉRGICAS





Por un niño sano
en un mundo mejor

Sociedad Argentina de Pediatría
Comité Nacional de Alergia

Documento de Recomendación

Inmunoterapia con Alergenos para la Prevención y Tratamiento de las Enfermedades Alérgicas Respiratorias de la Infancia

Autores

**Saranz Ricardo J, Lozano Alejandro, Cáceres María E, Arnolt Roque G, Máspero Jorge F,
Bozzola César M , Neffen Hugo E, Croce Víctor H, Gualtieri Octavio, Procopio Norberto**

Colaboradores

**Skrie Víctor, Bandin Gloria, Claeys Renée, Mindel Elsa B, Miño Ofelia, García Jorge, Sanchez
Segovia Antonio, Mariño Andrea, Cavallo Aldo, Bustos Guillermo J, Orellana Julio, Blanco
Adolfo, Quinteros Cristina, Sala Andrea, Sasia Laura, Sancho Marta, Salvucci Karina**

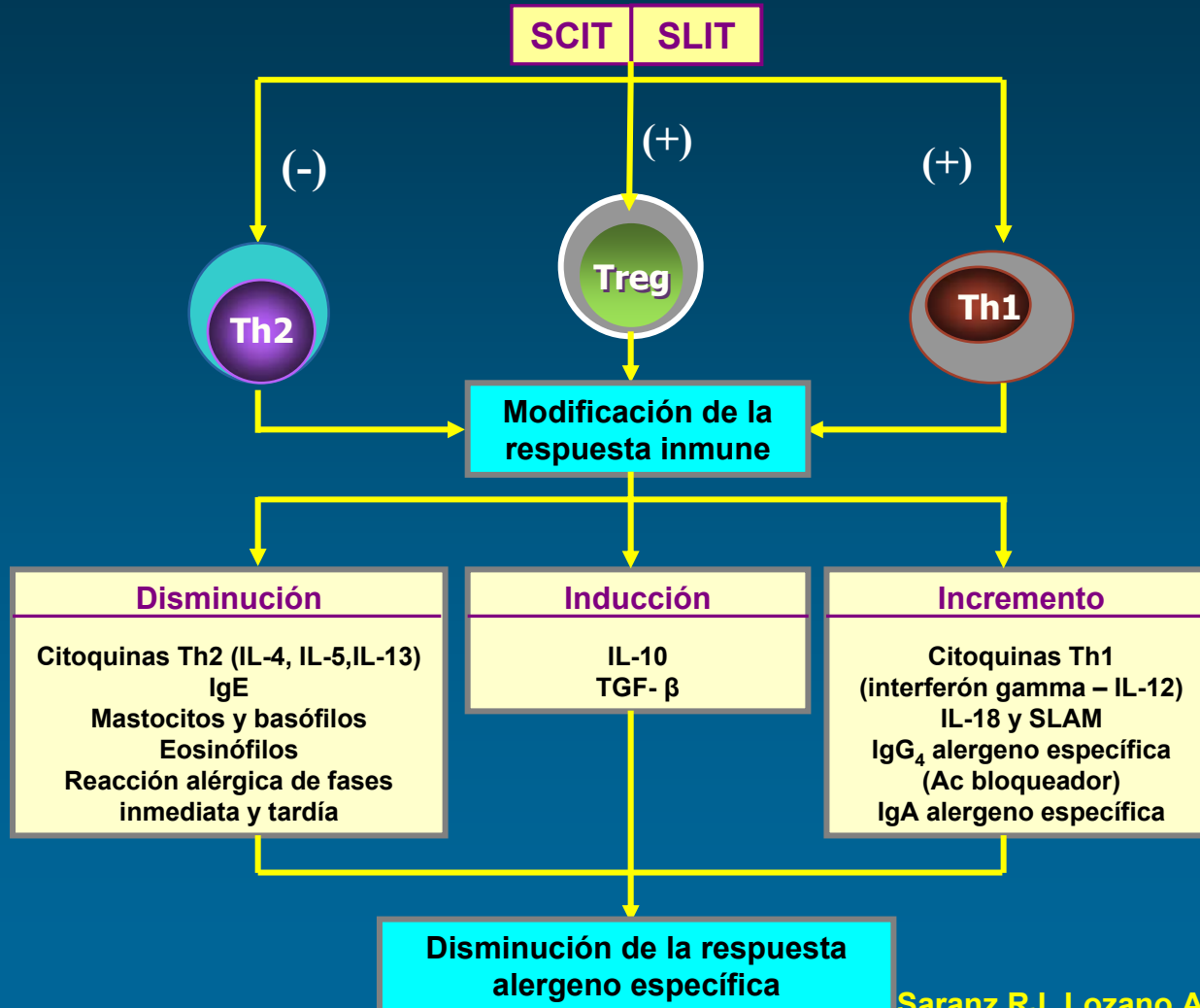
Arch Arg Pediatr 2010 (en prensa)

INMUNOTERAPIA CON ALERGENOS (ITA) TRATAMIENTO CON VACUNAS PARA LAS ENFERMEDADES ALÉRGICAS

Definición

“Es la administración repetida de alergenios específicos a pacientes con afecciones mediadas por IgE con el objetivo de modificar la respuesta inmunitaria e inducir un estado de tolerancia a la exposición alérgica con la consiguiente disminución de los síntomas alérgicos y de las reacciones inflamatorias asociadas con la exposición natural a dichos alergenios”

Cambios Inmunológicos Inducidos por la Inmunoterapia con Alergenos



Indicaciones de la Inmunoterapia con Alergenos SCIT y SLIT en Asma y Rinoconjuntivitis Alérgica en la Infancia (I)

- ❖ Síntomas inducidos por la exposición natural a alergenos no evitables y evidencia demostrable de IgE alergenoespecífica
- ❖ Existencia de sensibilidad a pólenes que se prolongan en la estacionalidad
- ❖ Pacientes no propensos al uso prolongado de medicamentos o que experimentan efectos secundarios indeseables
- ❖ Intención de reducir el tratamiento farmacológico a largo plazo y sus costos
- ❖ Cuando los síntomas son producidos por un limitado número de alergenos

Indicaciones de la Inmunoterapia con Alergenos SCIT y SLIT en Asma y Rinoconjuntivitis Alérgica en la Infancia (II)

- ❖ Coexistencia de **rinitis** y **asma** de origen alérgico
- ❖ En **rinitis alérgica**: formas intermitente (moderada y grave) y persistente (leve, moderada y grave)
- ❖ **Asma** persistente leve y moderada mediada por IgE; en asma grave o no controlada solo debiera usarse IT con estabilidad clínica y FEV1 > 70% del valor predictivo
- ❖ Posibilidad de prevención del desarrollo de **asma** en niños con **rinitis alérgica**
- ❖ La indicación de SLIT se refuerza en niños que manifiestan reacciones adversas sistémicas por SCIT o no son complacientes con el uso de la vía inyectable a largo plazo

Inmunoterapia con Alergenos en Asma y Rinoconjuntivitis Alérgica en la Infancia

Claves para una Indicación Exitosa

- ❖ La indicación de IT debiera considerarse según el fenotipo de enfermedad alérgica y grado de severidad, la necesidad de tratamiento sintomático, el riesgo-beneficio del tratamiento, factores psicosociales y la actitud de los padres frente a la enfermedad y el tratamiento
- ❖ ***Se recomienda el uso de IT como **estrategia asociada** a la farmacoterapia, el control ambiental de alergenios relevantes y la educación del niño y su familia***

Inmunoterapia con Alergenos en Enfermedades Alérgicas Respiratorias

Objetivos

Corto Plazo

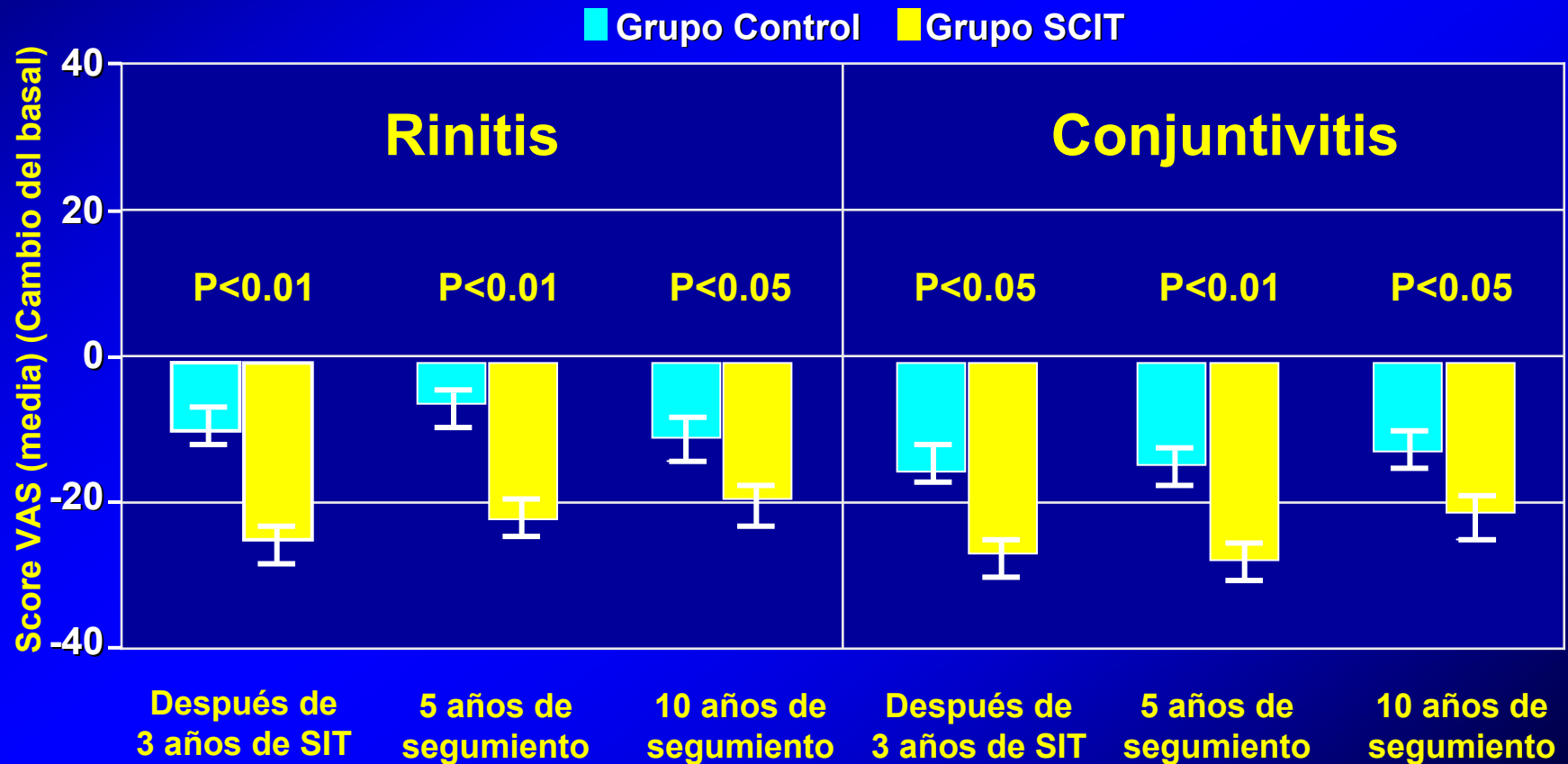
- ❖ Reducir la capacidad de los estímulos alérgicos para provocar síntomas

Largo Plazo

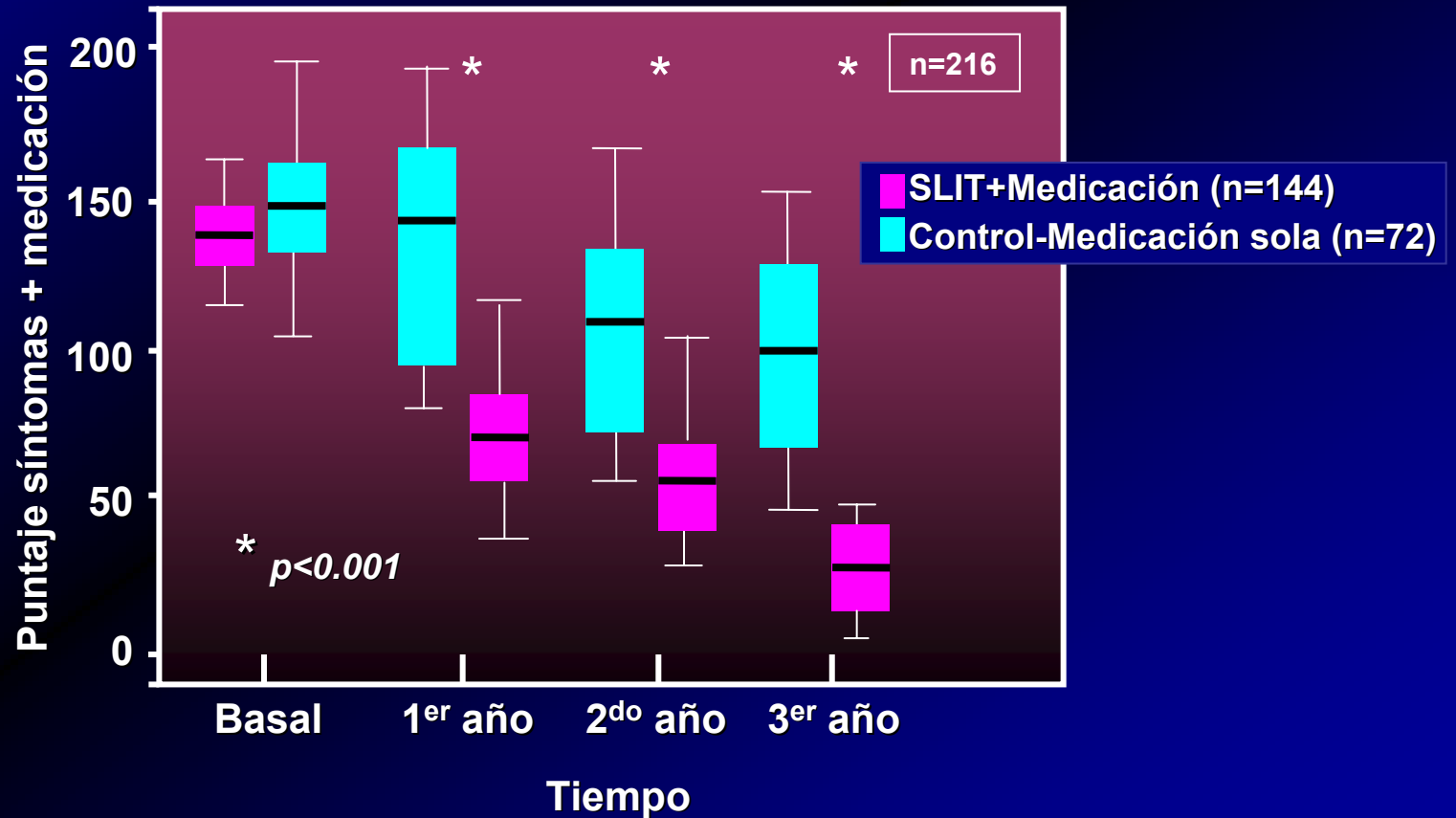
- ❖ Reducir o prevenir el desarrollo de la inflamación crónica, antes que la injuria tisular resulte irreversible
- ❖ Prevención secundaria del desarrollo de nuevas sensibilizaciones , HRB y asma

Persistencia del Efecto de SCIT en Rinitis y Conjuntivitis Alérgica

Estudio PAT



Eficacia Clínica de la SLIT en Niños con Rinitis Alérgica

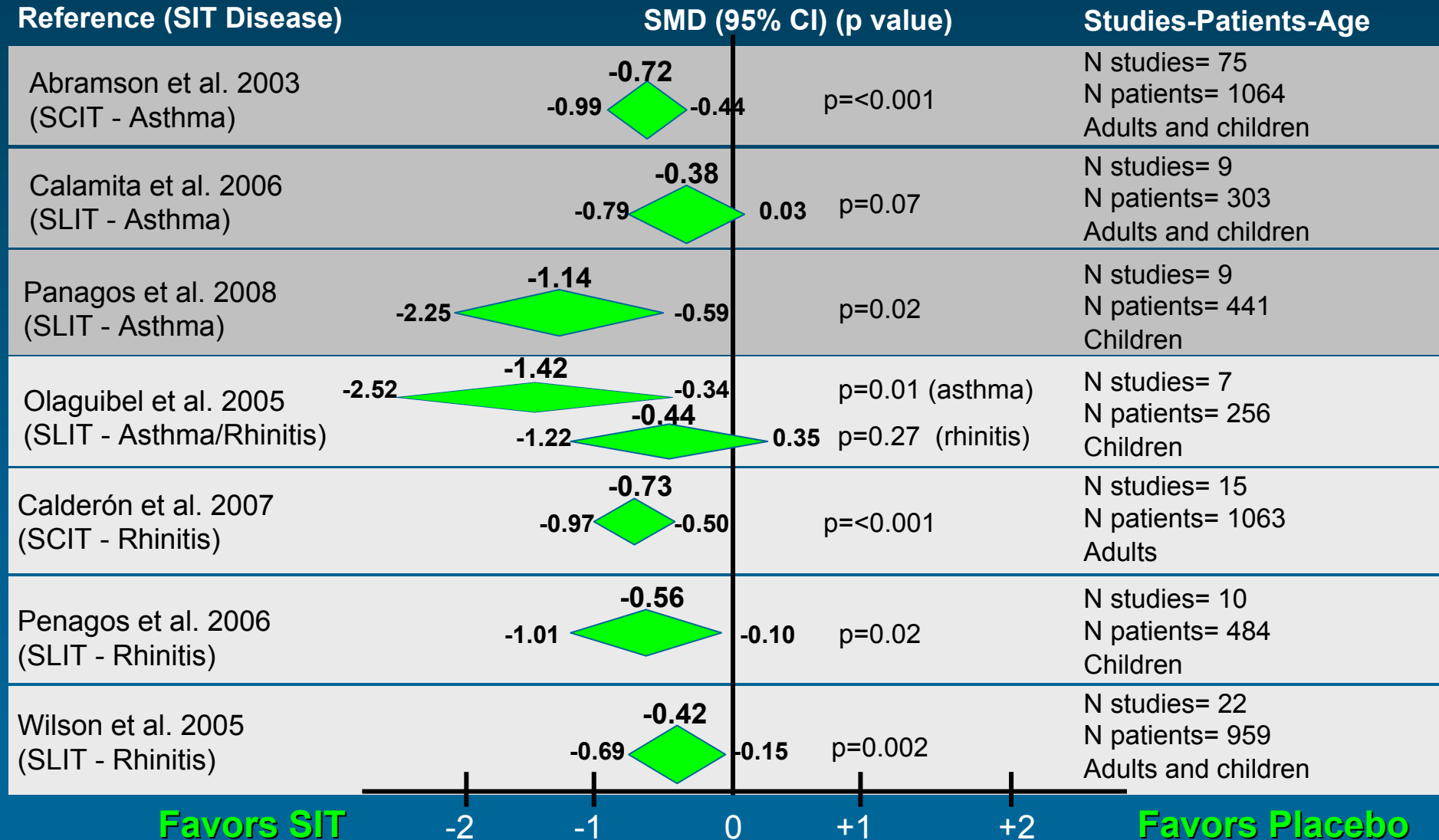


Published Meta-analyses Regarding SLIT and SCIT

Effect Size on Symptoms

Compalati E. et al. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2009;102:22-28

Pipet A et al. *Respir Med* 2009;103:800-812

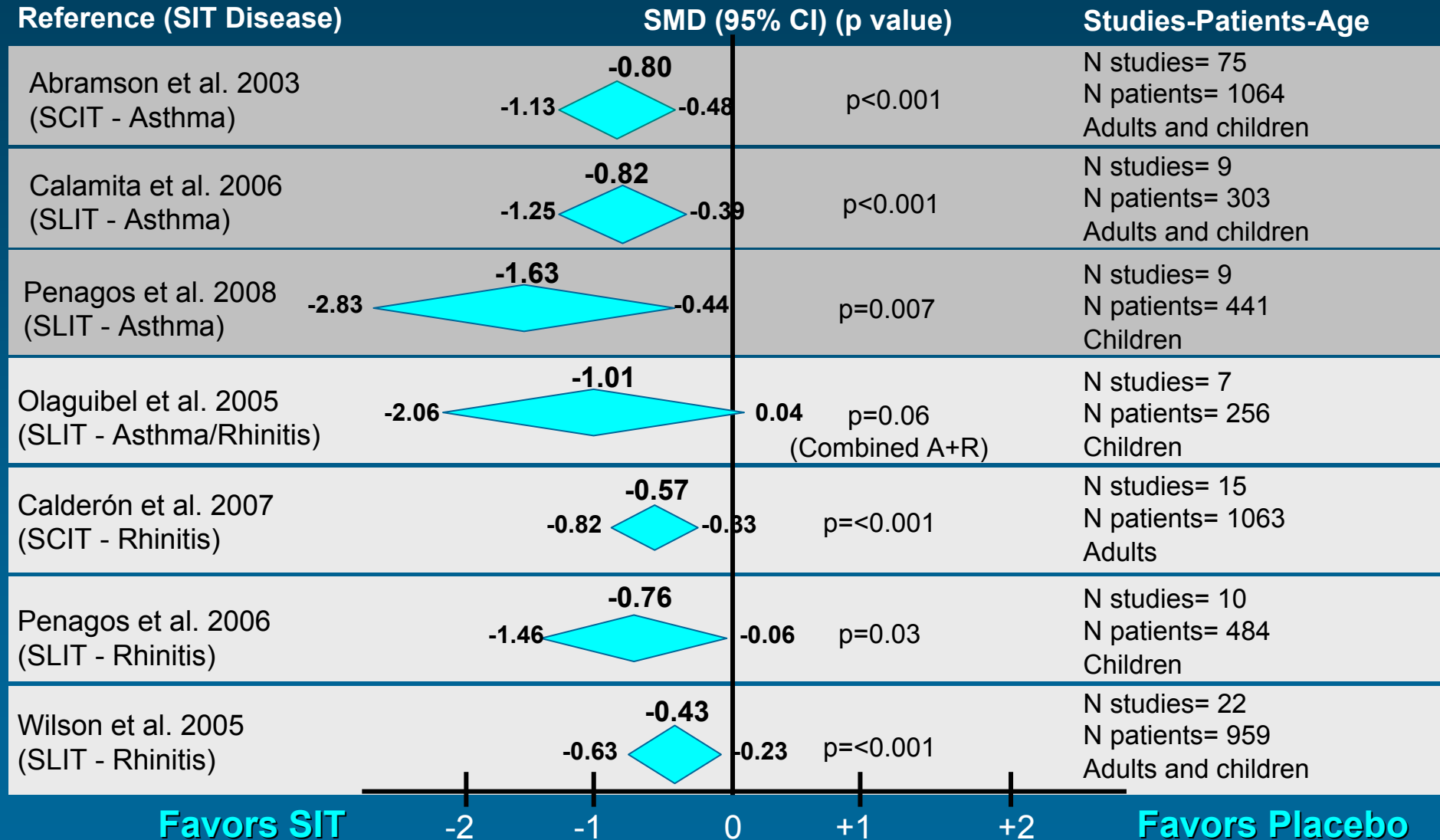


Published Meta-analyses Regarding SLIT and SCIT

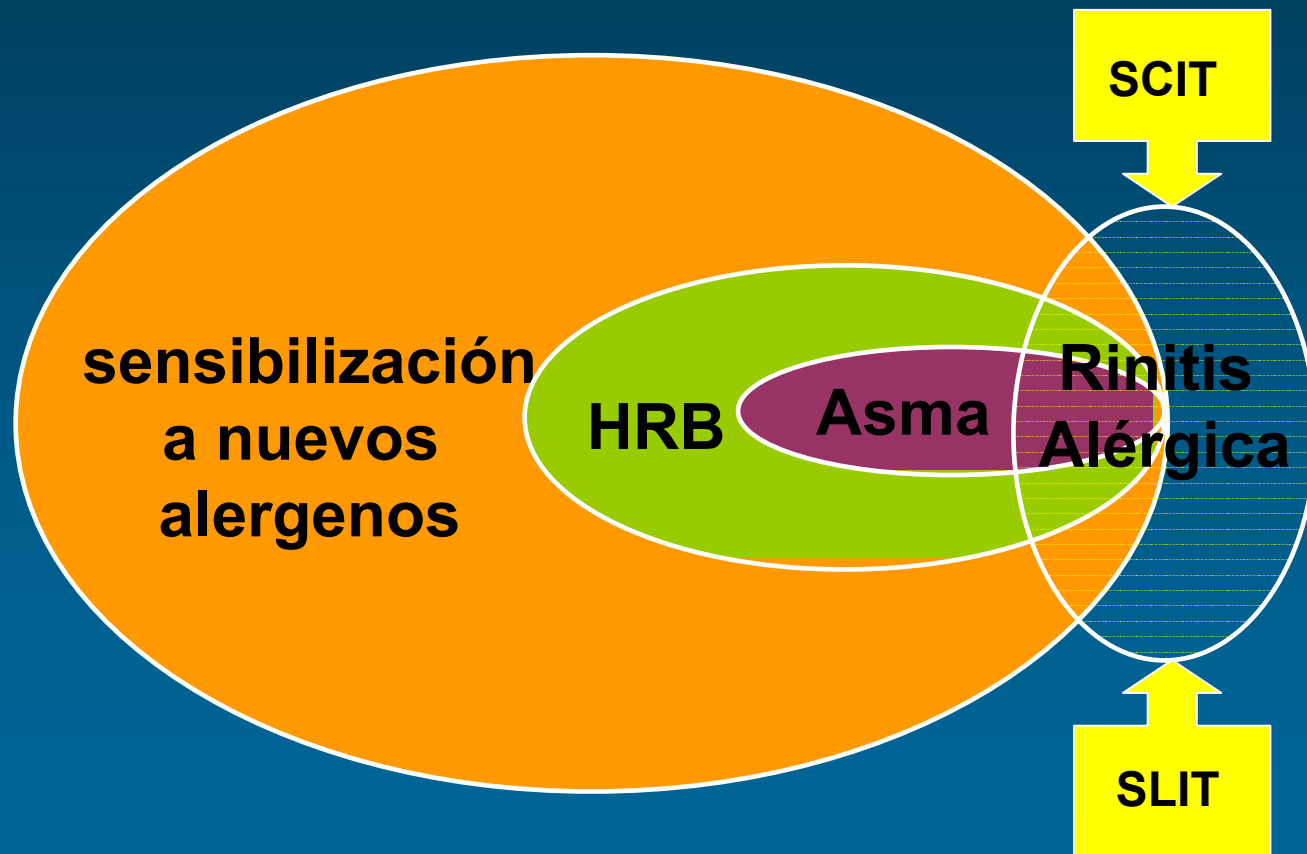
Effect Size on Medication Requirement

Compalati E. et al. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2009;102:22-28

Pipet A et al. *Respir Med* 2009;103:800-812

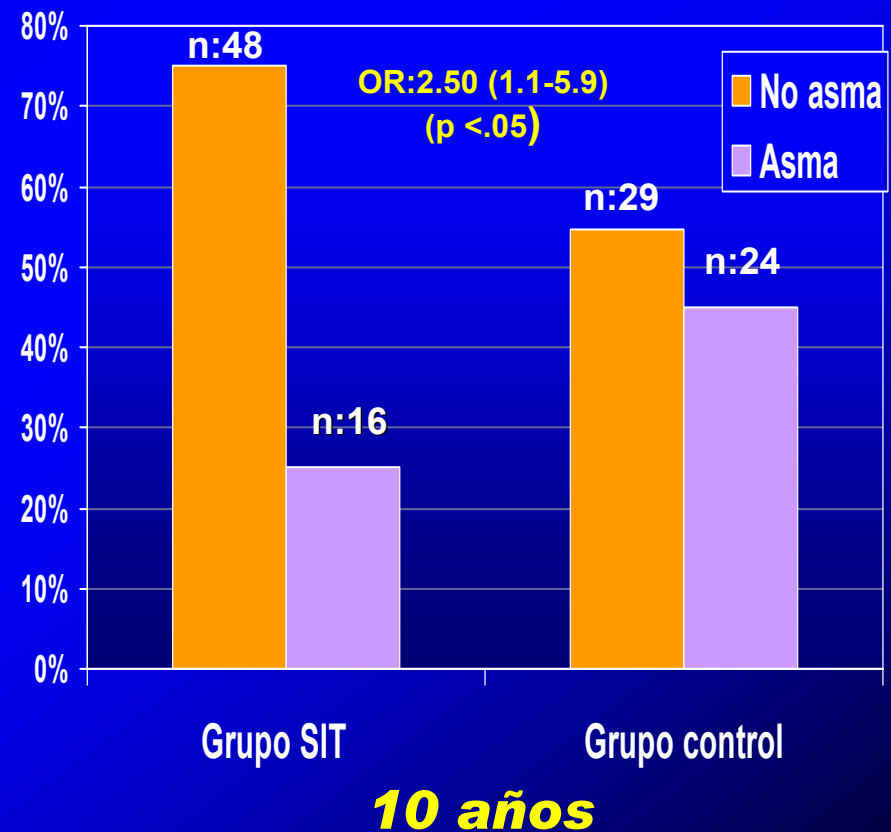
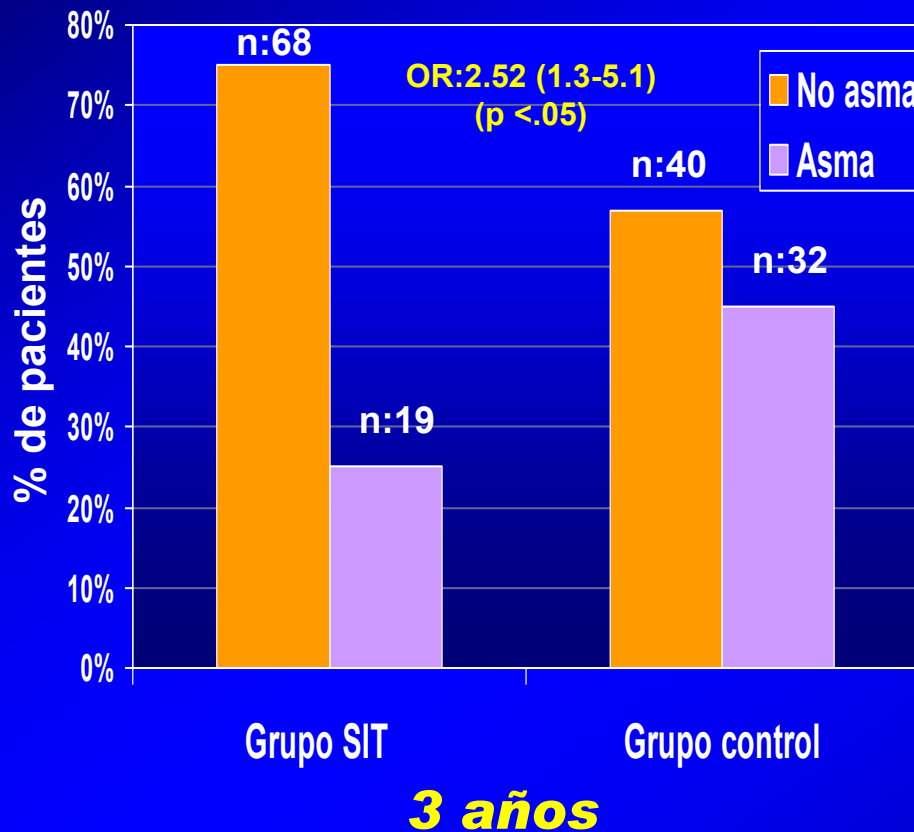


Niveles Posibles de Acción Preventiva de la Inmunoterapia con Alergenos



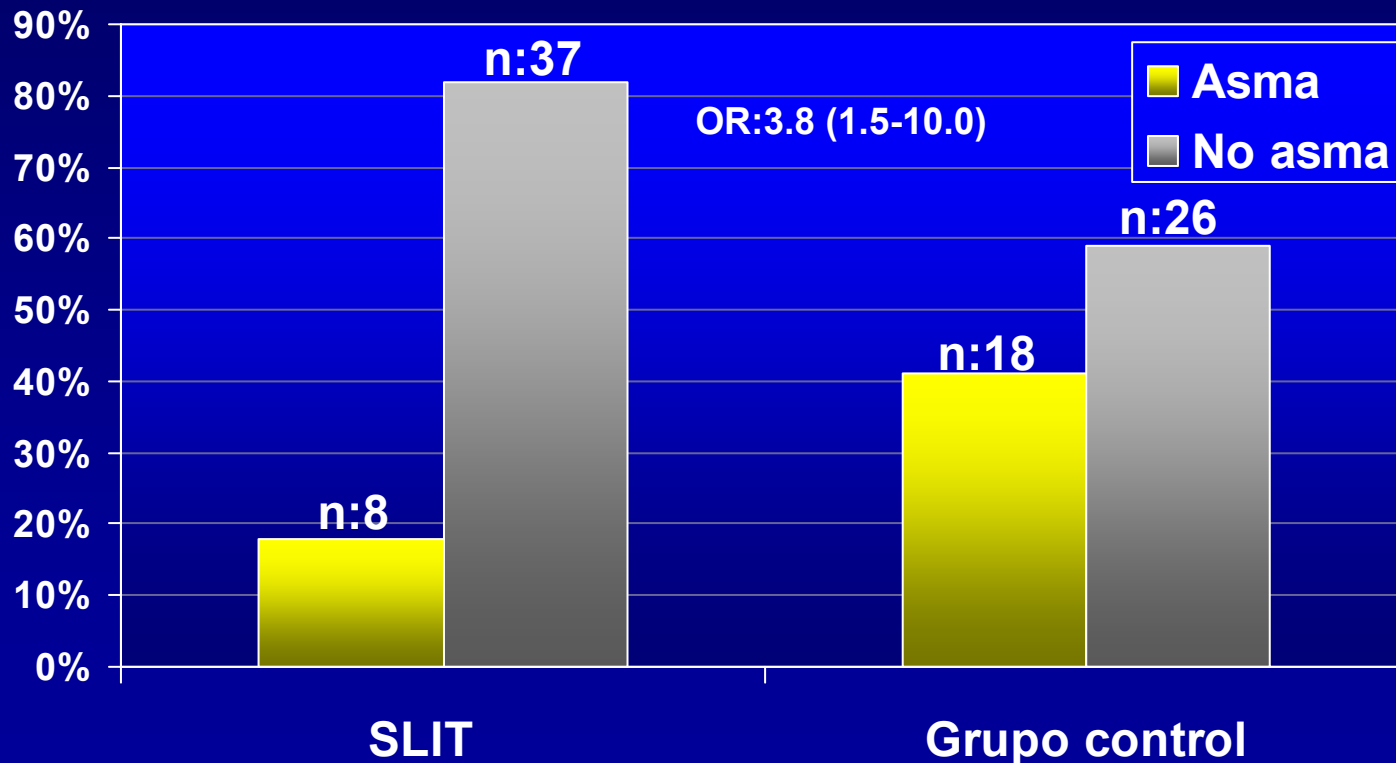
Desarrollo de Asma en Niños con Rinitis Estacional luego de 3 Años de SCIT

Estudio PAT

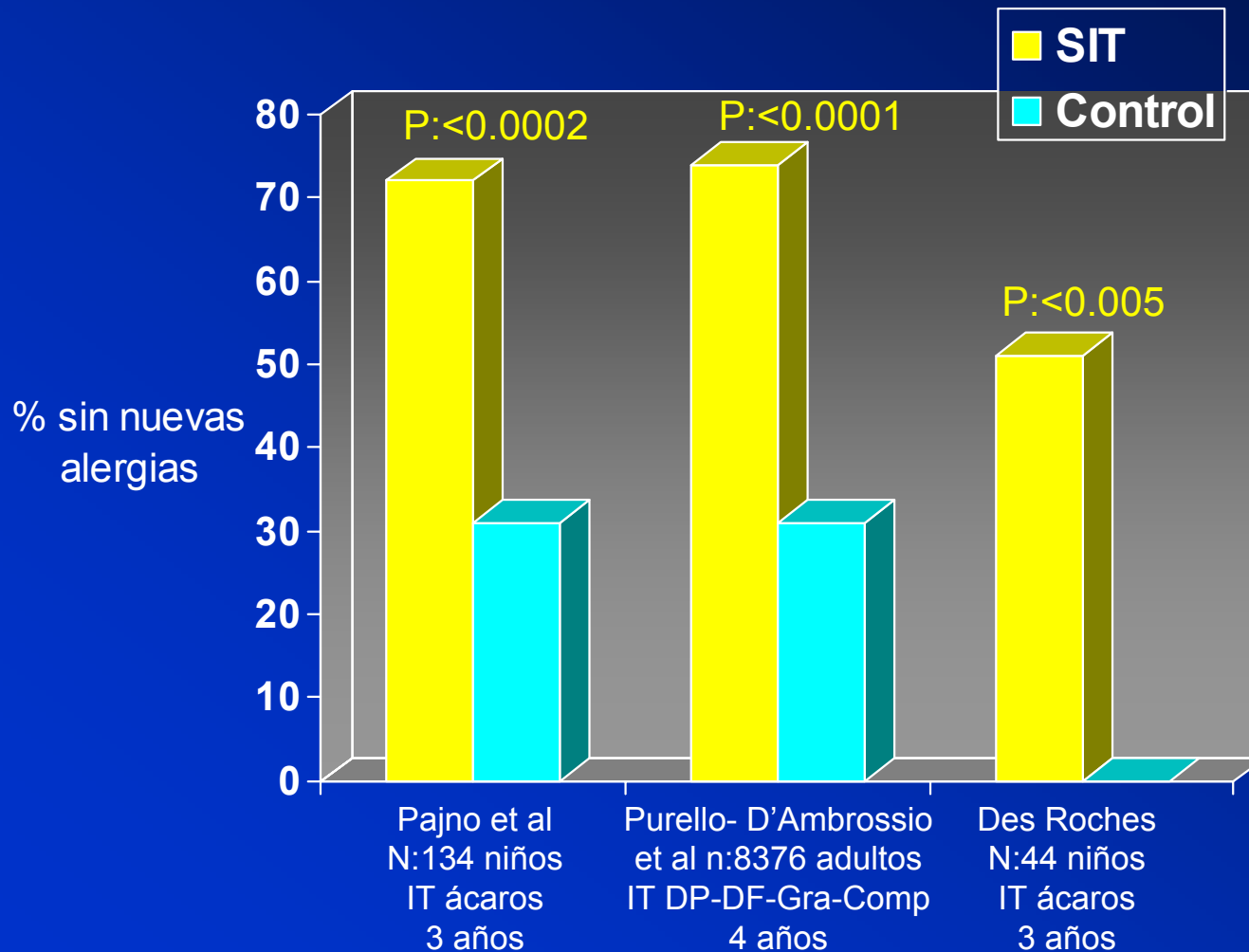


SLIT reduce el Desarrollo de Asma en Niños con Rinoconjuntivitis Alérgica Estacional

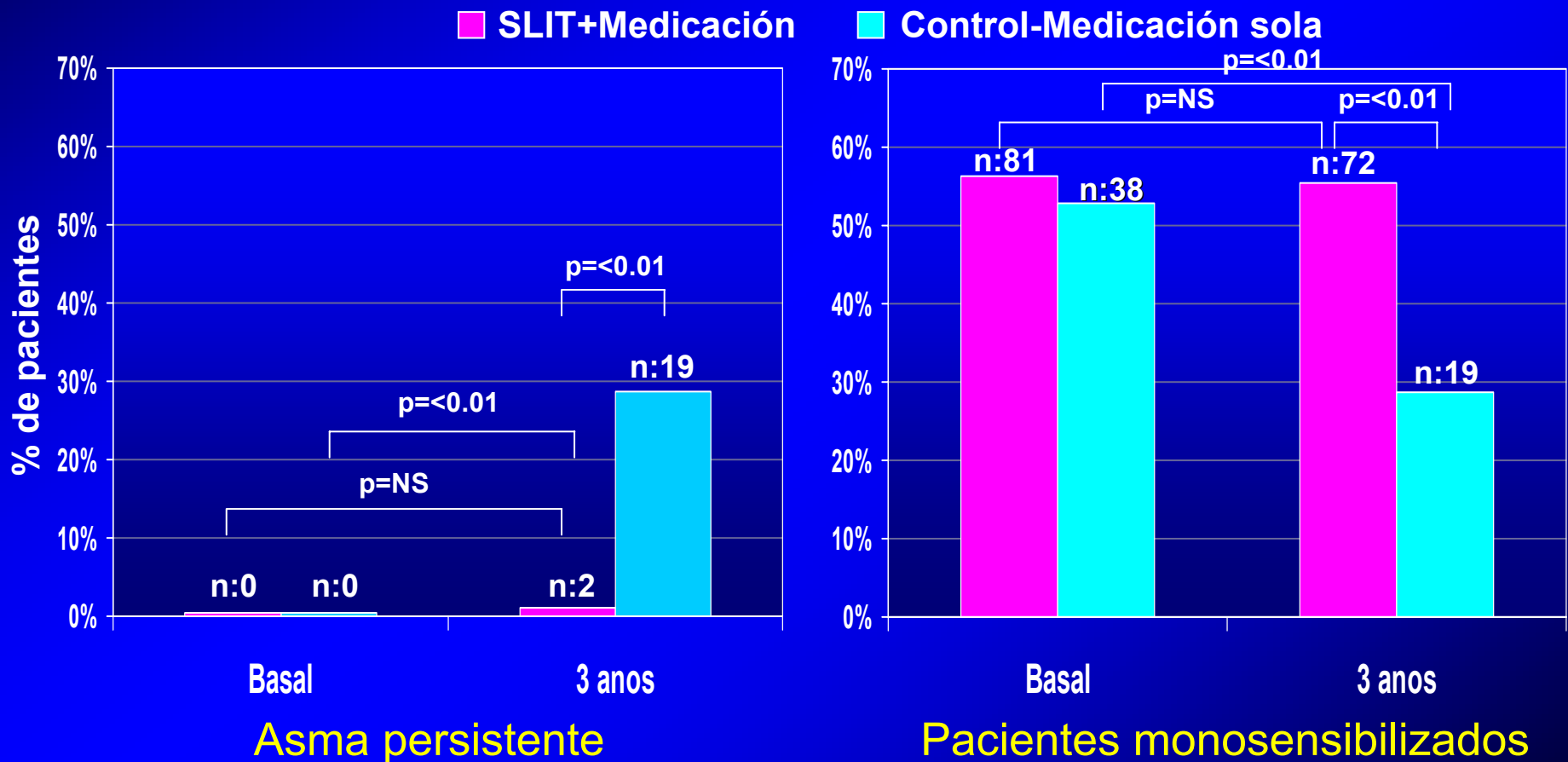
- Ensayo abierto, controlado, randomizado
- 113 niños (5-14 años) con RC alérgica por sensibilización a gramíneas
- Seguimiento: 3 años



Inmunoterapia Específica (SCIT) como Preventiva de Nuevas Sensibilizaciones



Efecto Preventivo de la SLIT en Niños con Rinitis Alérgica



Main Studies Comparing SCIT to SLIT

	Quirino et al. <i>Clin Exp Allergy</i> 1996	Mungan et al <i>Ann Allergy</i> 1999	Khinchi et al <i>Allergy</i> 2004	Mauro et al <i>Eur Ann Allergy</i> 2007
Method	Double Blind but not Placebo Controlled (PC)	Randomized, PC	Randomized, Double Blind PC	Randomized but not PC
Disease	Rhinitis	Rhinitis + asthma	Rhinitis + asthma	Rhinitis
Allergen	Grass	House dust mites	Birch	Betulaceae
Age (N patients)	Adults (N=20)	Adults (N=36)	Adults (N=71/48)	Adults (N=47/40)
Duration	Two pollen seasons	1 year	2 years	One pollen season
Medication score	SLIT/SCIT: NS	SLIT vs P: p<0.01 SCIT vs P: p<0.01	SLIT/SCIT: NS	SLIT/SCIT: NS
Main symptom score	SLIT/SCIT: NS	SLIT vs P: p<0.01 (only for Rhinitis) SCIT vs P: p<0.01 SLIT/SCIT: NS	SLIT vs P: p<0.002 SCIT vs P: p<0.002 SLIT/SCIT: NS	No data
Immunologic evaluation	Only in SCIT group change in IgG4 (p;<0.001)	Increase in IgG4 in both SLIT and SCIT	No data	Only in SCIT group increase in IgG4 (p:0.01)
Safety: systemic reactions	No data	None	SCIT group : 29% SLIT group : 0%	SCIT group :16% SLIT group : 0%

Factores Asociados con Reacciones Adversas a la Inmunoterapia Subcutánea (SCIT) con Alergenos

Factores relacionados al paciente	Factores relacionados a la SCIT
<ul style="list-style-type: none">● Asma inestable, grave o con función pulmonar alterada● Alta sensibilidad alérgica● Exacerbación estacional de la enfermedad alérgica● Falta de control después de la administración del antígeno	<ul style="list-style-type: none">● Alta dosis de alergenos y uso de antígenos no estandarizados● Esquemas de dosis aceleradas● Inicio de nuevos viales o cambios en la concentración● Errores de dosificación

Inmunoterapia Específica con Alergenos

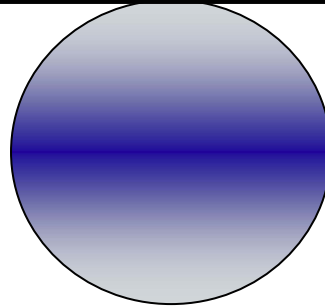
Riesgo & Beneficio

Eficacia ++
Seguridad +

SCIT

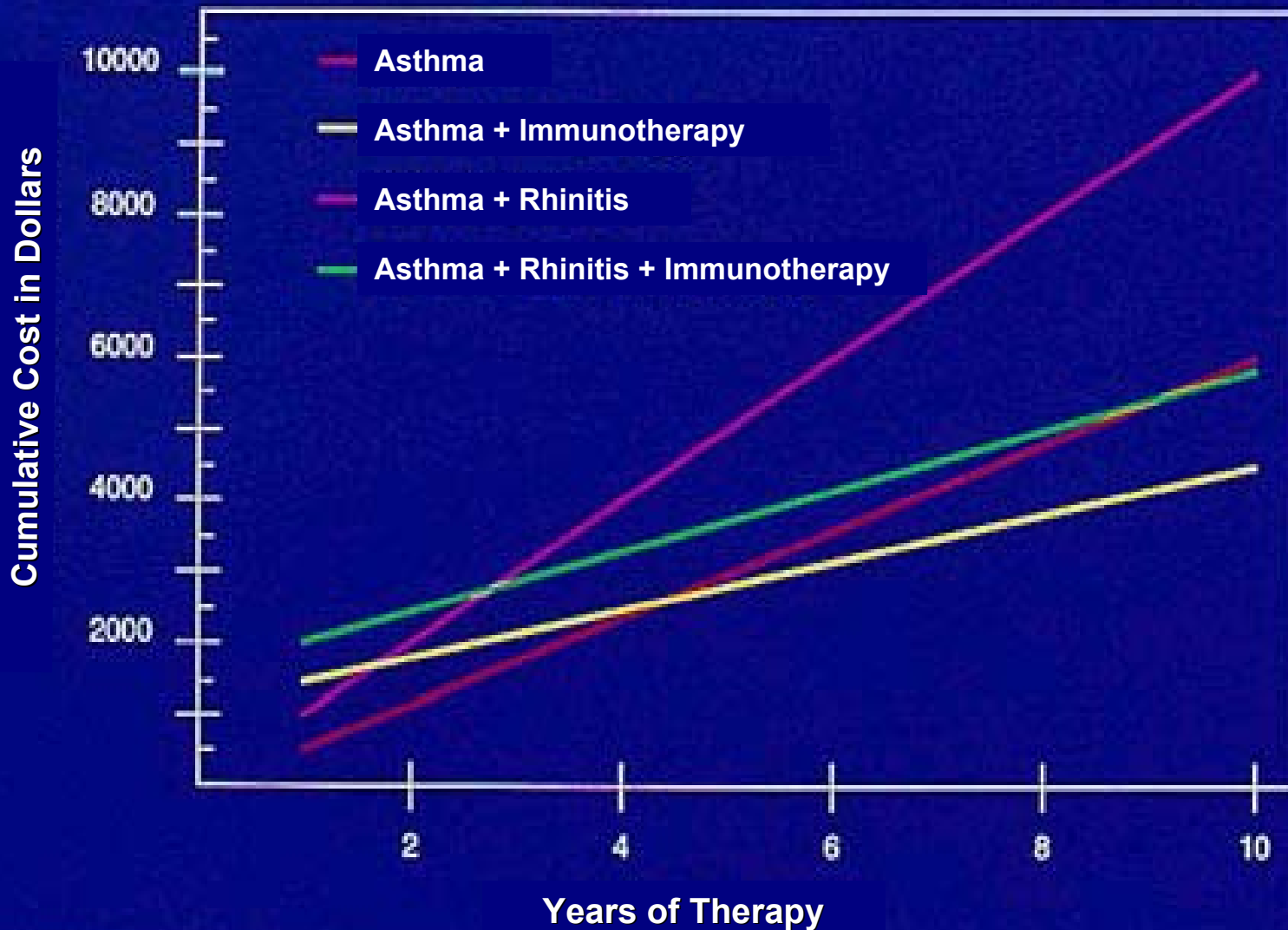
Eficacia +
Seguridad ++

SLIT

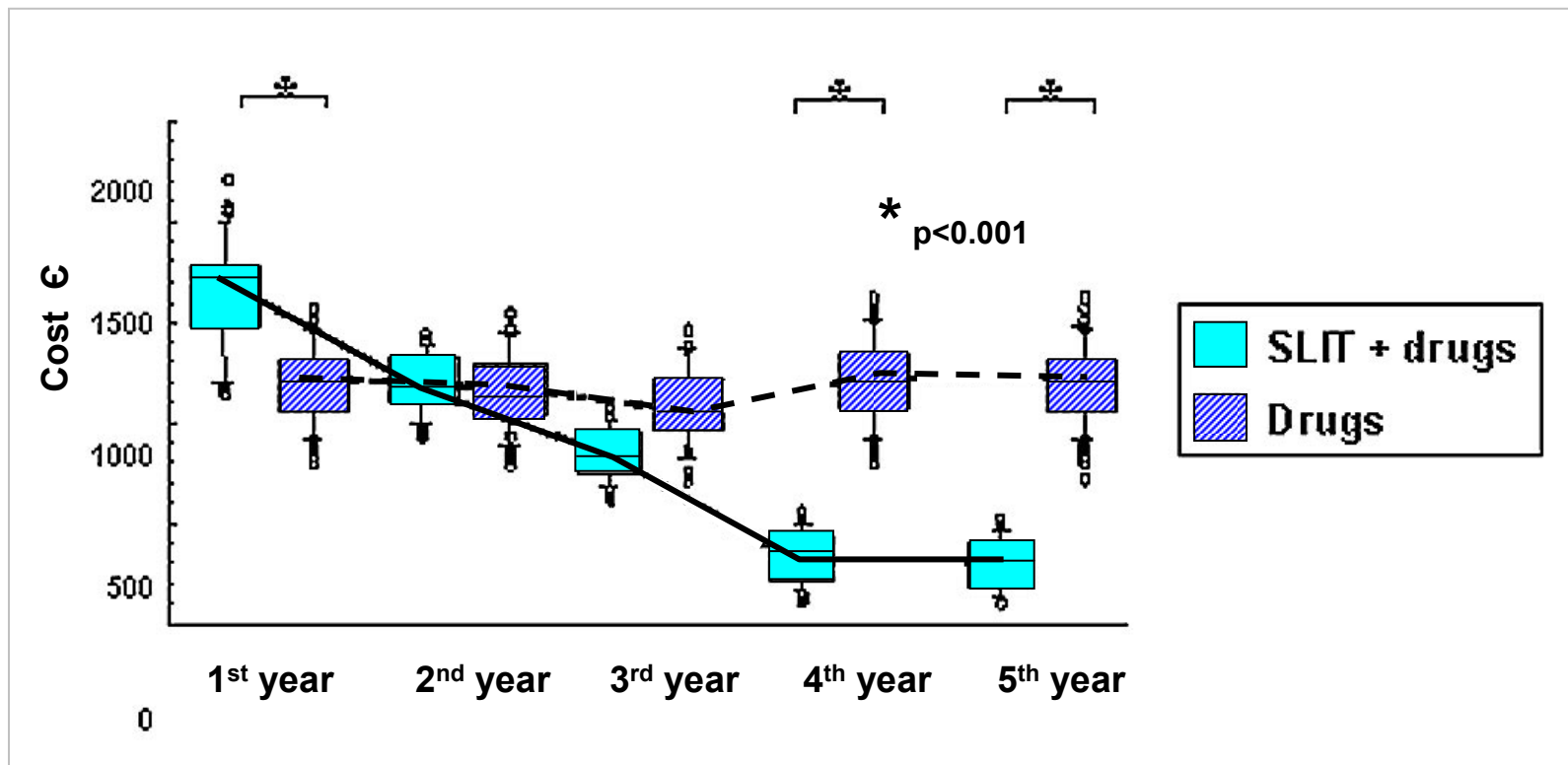


La elección del Paciente es importante

Economic Impact of Immunotherapy for Asthma and Allergic Rhinitis



Evaluación Económica del Uso de SLIT vs Tratamiento Farmacológico en Asma Alérgico



Ariano R et al. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2009;103:254-259.

Beneficios de la Inmunoterapia con Alergenos en Rinitis Alérgica y Asma

- Disminución de los síntomas
- Remisión clínica sostenida y prolongada
- Mejoría de la calidad de vida
- Reducción del uso de medicación controladora
- Reducción del costo del tratamiento
- Efecto preventivo del desarrollo de asma, HRB y nuevas sensibilizaciones

ESPECTRO DE EFECTOS DE LA INMUNOTERAPIA ESPECÍFICA CON ALERGENOS (SIT)

EFECTO RÁPIDO

Beneficio clínico entre 8-12 semanas del inicio de la SIT

EFECTO SOSTENIDO

Persistencia del efecto clínico durante 3-5 años de SIT

INMUNOTERAPIA ESPECÍFICA CON ALERGENOS (SIT)

EFECTO PERSISTENTE

Permanencia del efecto clínico después de la suspensión de SIT

EFECTO PREVENTIVO

Del desarrollo de asma y nuevas sensibilizaciones en pacientes c/RA

Grados de Evidencia de Eficacia y Fuerza de Recomendación de la Inmunoterapia con Alergenos en Niños

	SCIT		SLIT	
Efecto	Grado de evidencia	Fuerza de recomendación	Grado de evidencia	Fuerza de recomendación
Eficacia clínica en asma alérgica en niños	la	A	la	A
Eficacia clínica en rinitis alérgica en niños	lb	A	la	A
Efecto sostenido a largo plazo	lb	A	IIa	B
Prevención de nuevas sensibilizaciones alérgicas	lb	A	lb	A
Efecto preventivo del desarrollo de asma en niños con rinitis alérgica	lb	A	lb	A

SCIT :Inmunoterapia subcutánea; SLIT:Inmunoterapia sublingual.

Saranz RJ,Lozano A,Cáceres ME et al.
Comité de Alergia, SAP. *Arch Arg Pediatr* 2010 (en prensa)

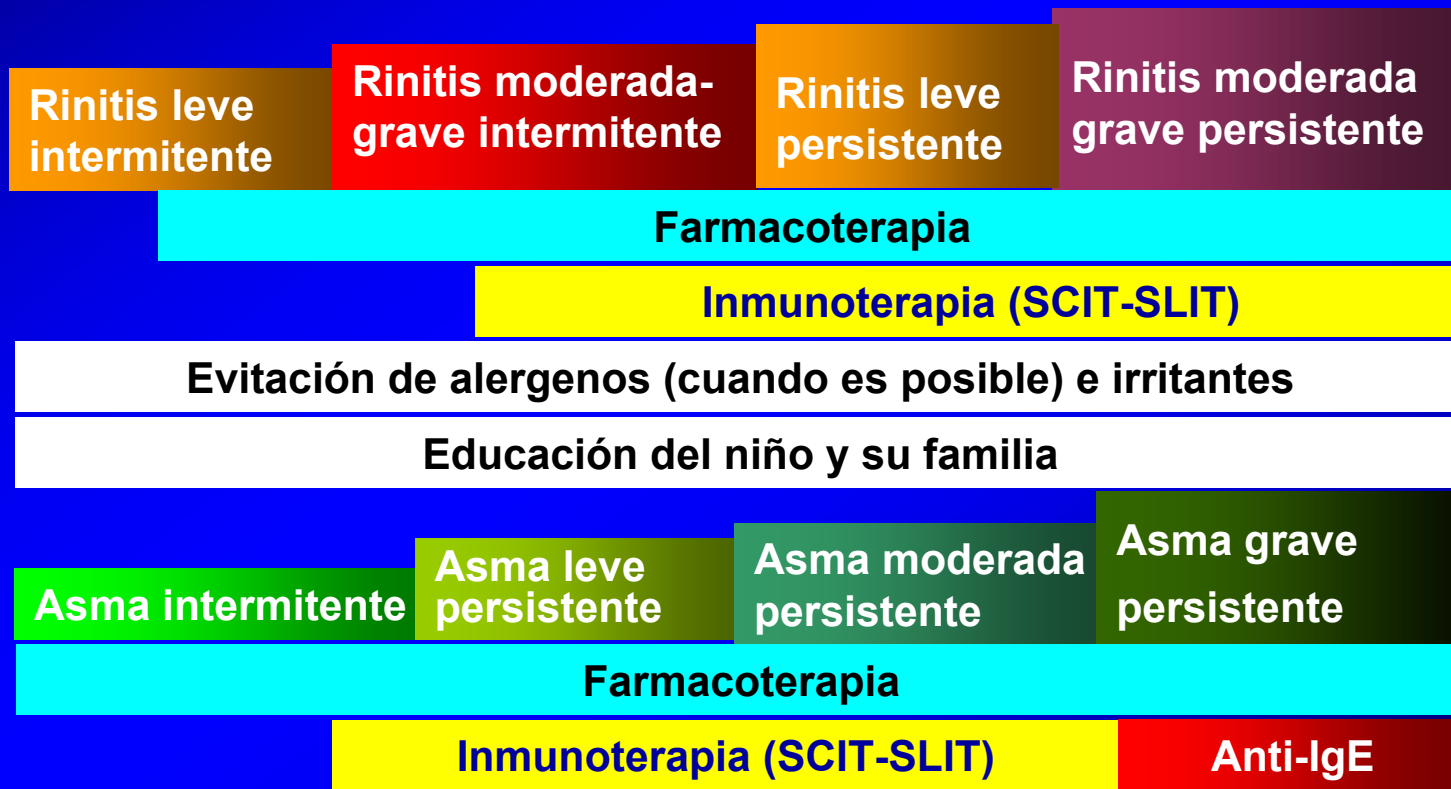
Novel Immunomodulatory Approaches for Allergen Specific Immunotherapy (I)

Type	Allergen	Probable advantages	Reference
Type A ISS ODN	Mite extract	Short course, rapid action, persisting and increased activity	Senti G. et al. <i>Clin Exp Allergy</i> 2009;39: 562
Type B ISS ODN	Amb A1 for ragweed allergy	Short course, persisting activity and reduced adverse reactions	Creticos PS et al. <i>N Engl J Med</i> 2006;355: 1445
Intralymphatic injection	Grass pollen extract	Short course, persisting activity and reduced adverse reactions, increased patient uptake	Senti G et al. <i>Proc Natl Acad Sci USA</i> 2008;18: 17908
Intradermal peptides	Fel d 1 peptides for cat allergy	Short course and decreased local adverse reactions	Alexander C et al. <i>Allergy</i> 2005;60:1269
Recombinant allergens	Bet V 1	Standardized; decrease or abolishes IgE binding but preserves T-cell reactivity	Kahlert H et al. <i>Int Arch Allergy Immunol</i> 2008; 145:193

Novel Immunomodulatory Approaches for Allergen Specific Immunotherapy (II)

Type	Allergen	Probable advantages	Reference
Allergen coupled to virus like particles	<i>Der p 1</i>	Rapid induction of high specific IgG specific ab titres	Kundig TM et al. <i>JACI</i> 2006;117:1470
Mixture of several major recombinant allergens	Group 1,2,5A,5b and 6 Timothy grass allergens	Standardized, no induction of IgE to new specificities	Jutel M et al. <i>JACI</i> 2005; 116:608
Monophosphoryl Lipid A adjuvant (MPL)	Tyrosine absorbed glutaraldehyde treated grass extract	Short course, rapid improvement, elevated allergen-specific IgG	McCormack PL. <i>Drugs</i> 2006;66:931
BCG	Mite extract	Increased efficacy for SLIT and SCIT	Cohon A et al. <i>JACI</i> 2007;120:210
Chimeric allergens	<i>Api m1, Api m2 and Api m3</i>	Fragments of major allergens are fused and expressed as a single protein. IgE binding(↓)	Karamloo F et al. <i>Eur J Immunol</i> 2005; 35:3268
Combination of conventional allergen-SIT with anti-IgE	Ragweed, cat, dog and house dust mite allergy	Anti IgE mAb pre-treatment enhances the safety of allergen-SIT for AR / asthma	Casale TB et al. <i>JACI</i> 2006;117:134 Massanari M et al. <i>JACI</i> 2010;125:383

Indicaciones de la Inmunoterapia con Alergenos en Rinitis y Asma



Modificado de Bousquet J et al. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2001;87(suppl):38-42 y GINA 2006
 Lozano A et al. Consenso Nacional de Rinitis Alérgica en Pediatría. *Arch Arg Pediatr* 2009;107:67-81
 Saranz RJ, Lozano A, Cáceres ME et al. Comité de Alergia, SAP. *Arch Arg Pediatr* 2010 (en prensa)