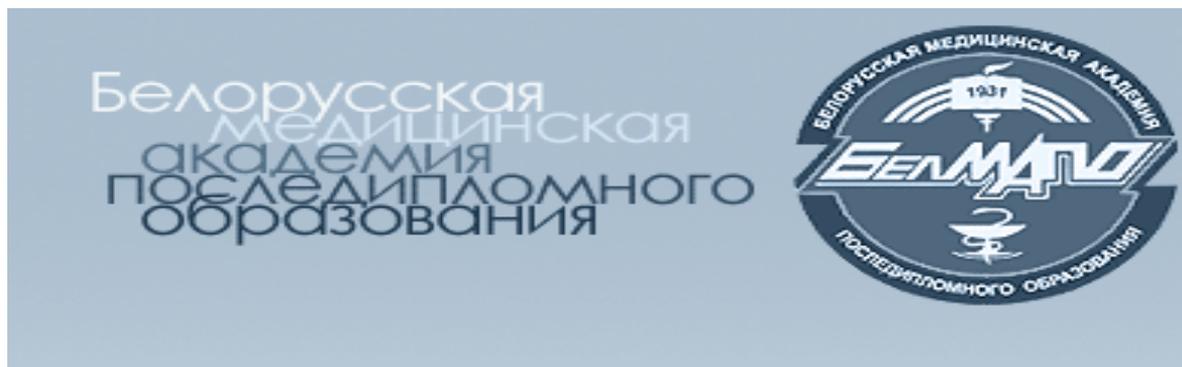


СОВРЕМЕННЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ АЛЛЕРГЕНСПЕЦИФИЧЕСКОЙ ИММУНОТЕРАПИИ



Доцент кафедры аллергологии и профпатологии
Маслова Л.В.



- **Аллергенспецифическая иммунотерапия – это метод лечения IgE-зависимых аллергических заболеваний, состоящий во введении в организм пациента возрастающих доз того аллергена, к которому у больного выявлена повышенная чувствительность и который ответственен за клинические проявления заболевания, с целью снижения чувствительности к данному аллергену, проявляющемся в уменьшении или в полном отсутствии клинических симптомов при естественной экспозиции аллергена.**

ПОДКОЖНАЯ ИММУНОТЕРАПИЯ

- возможность проведения только в условиях аллергологического кабинета или отделения;
- инвазивность;
- риск побочных реакций и осложнений;
- частота общих реакций-от 0,1 до 21%, местных - 25-35% .



1986

Scadding et al
1st DBPC trial



1997

Tari et al
1st pediatric trial

Bagnasco et al.
Absorption and kinetics of radiolabelled allergen



1998

Passalacqua et al
1st study with tablets



2001

ARIA - *Bousquet et al.*
SLIT for adults and children



1998
WHO accepts SLIT for adults



1998

Lombardi et al, DiRienzo et al.
Postmarketing studies on SLIT Safety in Adults & Children



2004

Wilson et al.
1° METANALYSIS



2004
Novembre et al.
Preventive effect



2005-2006

Cosmi et al, Durham et al., Bohle et al.
SLIT Mechanims

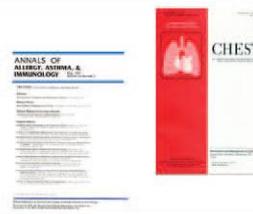


2006

Cox et al.
1° USA review



2006-2008
Penagos et al.
Meta-analyses in children



2005- 2007

DiRienzo et al., Fiocchi et al., Agostinis et al.
SLIT safety in children below 5 years



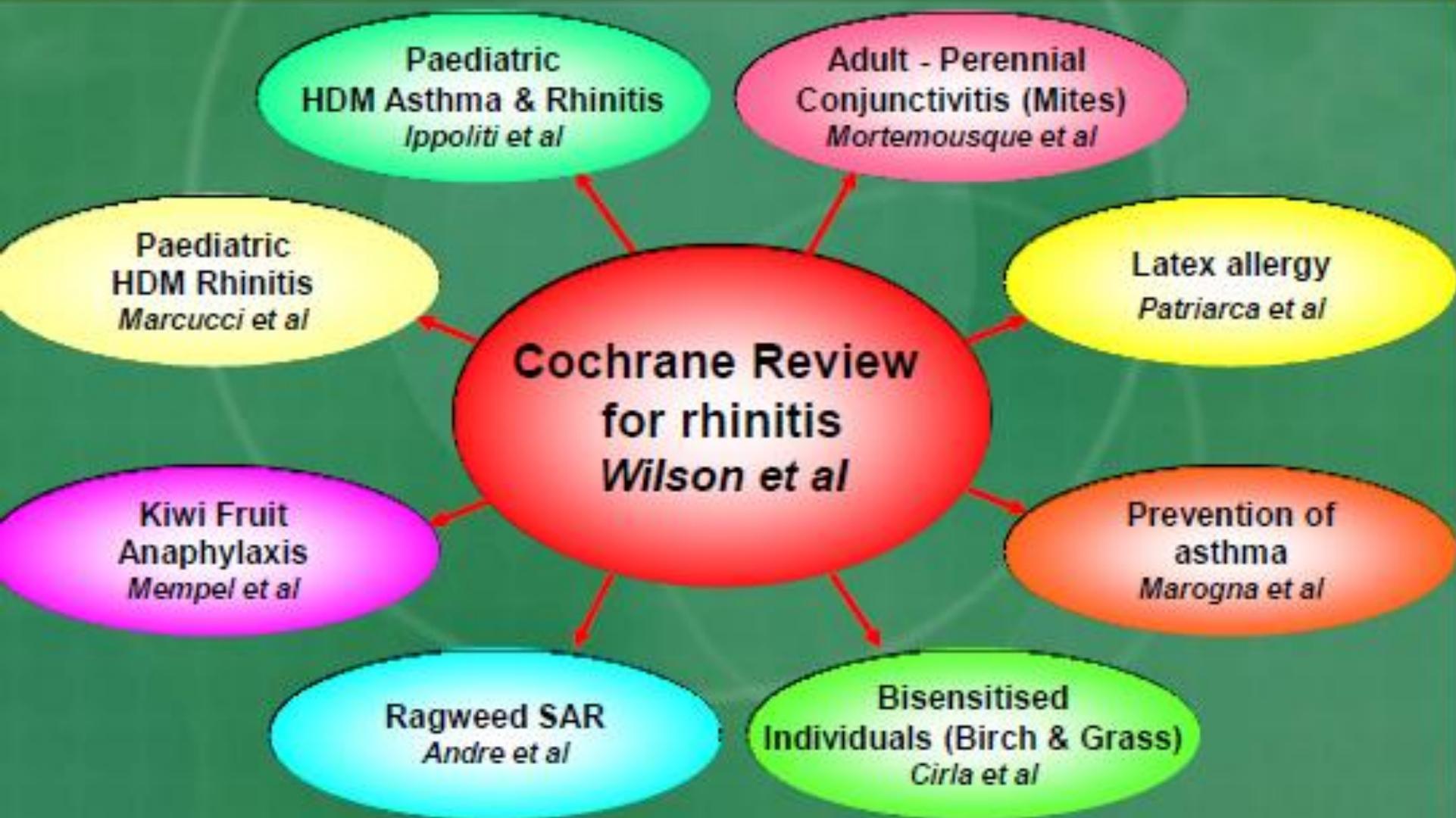
2006-2009

Large RCTs with tablets in Adults & Children



REGISTRATION in Europe of SLIT Grass Tablets as Drug

An explosion of new SLIT studies published: >1000 patients



СЛИТ

- Сублингвальная иммунотерапия основана на важном физиологическом механизме оральной толерантности. Мукозальная подъязычная область обладает уникальными иммунологическими характеристиками: высокой концентрацией ДК и Т-л и низкой концентрацией ТК, базофилов и эозинофилов.

Иммунологические составляющие оральной слизистой

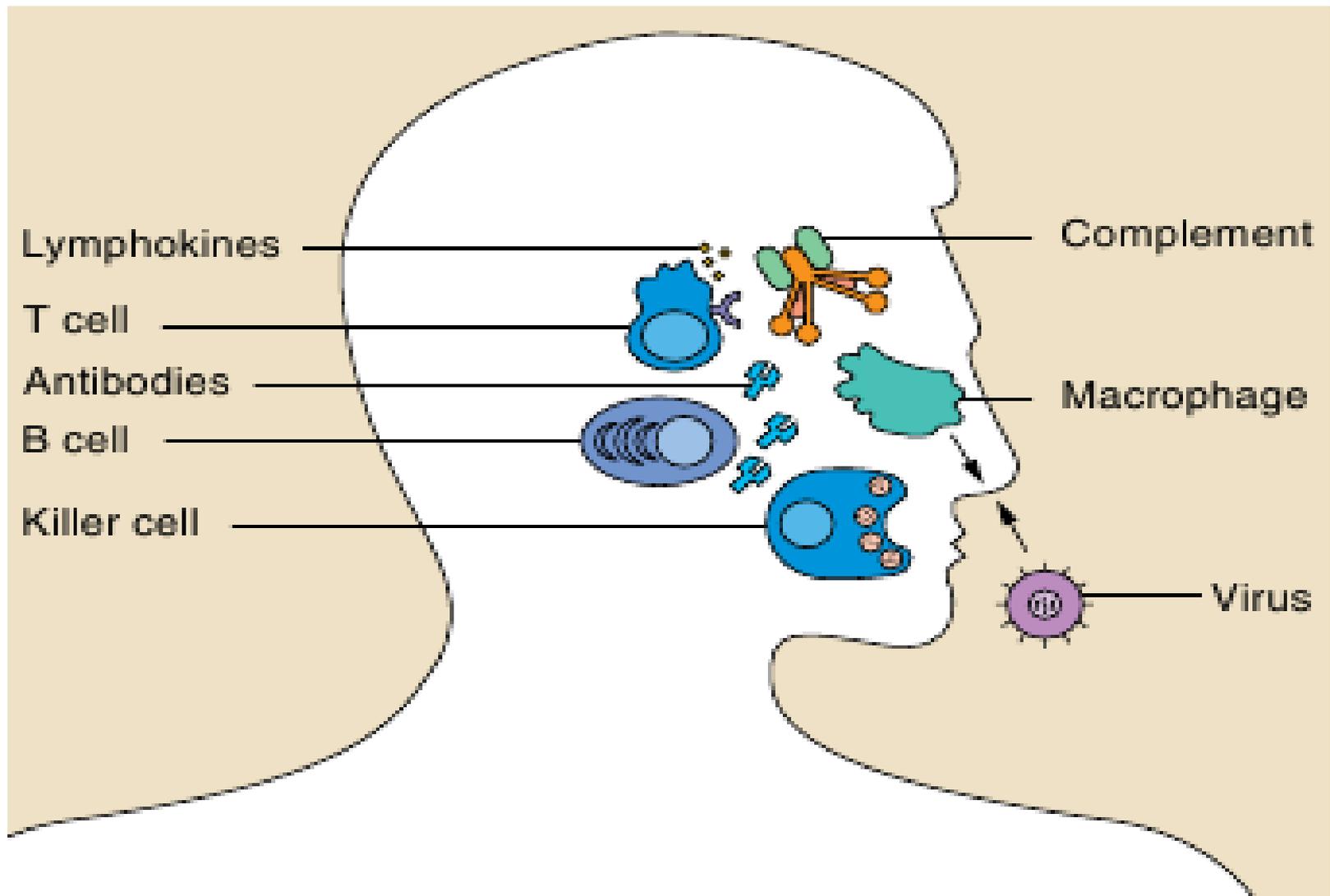
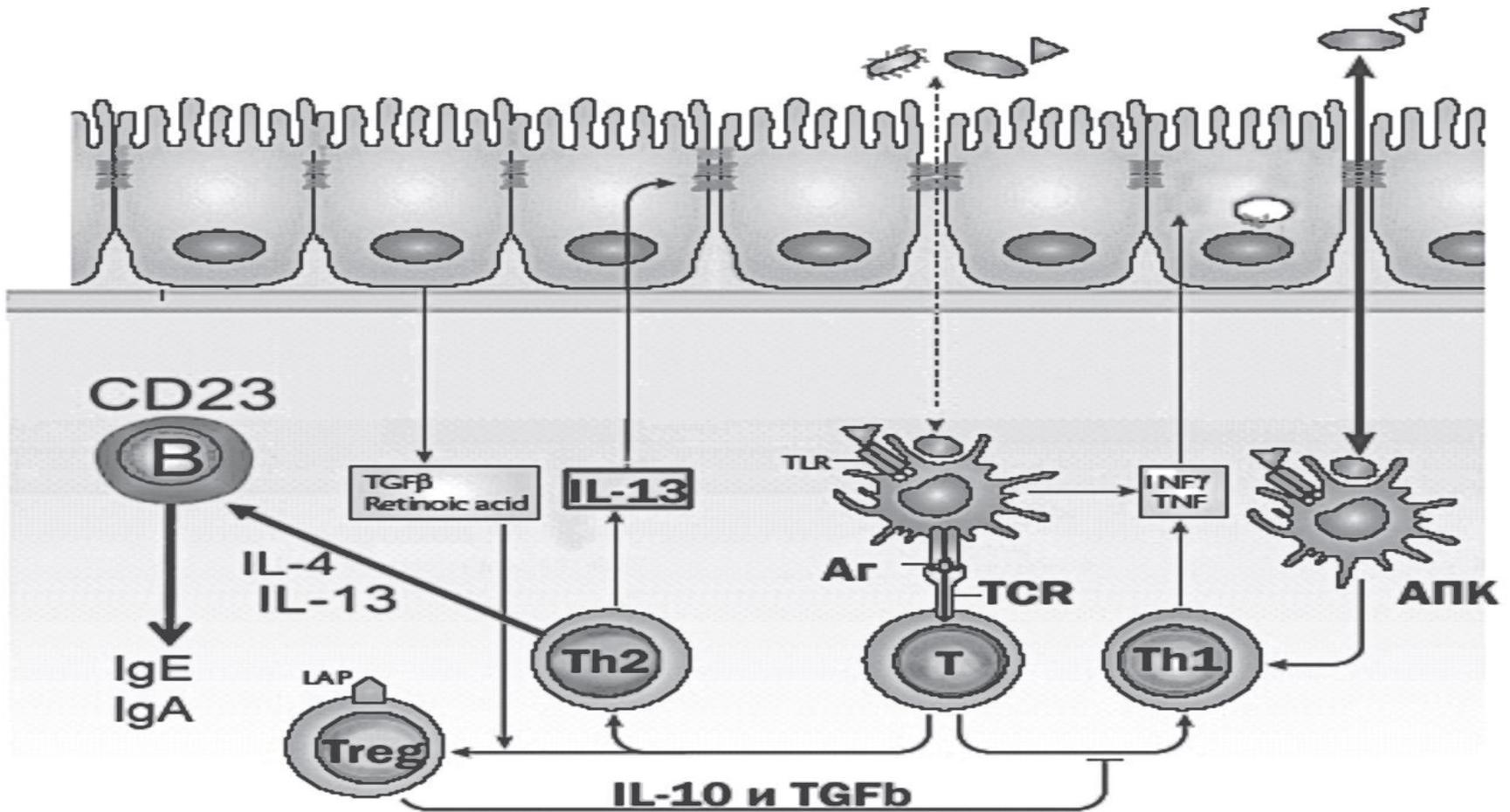


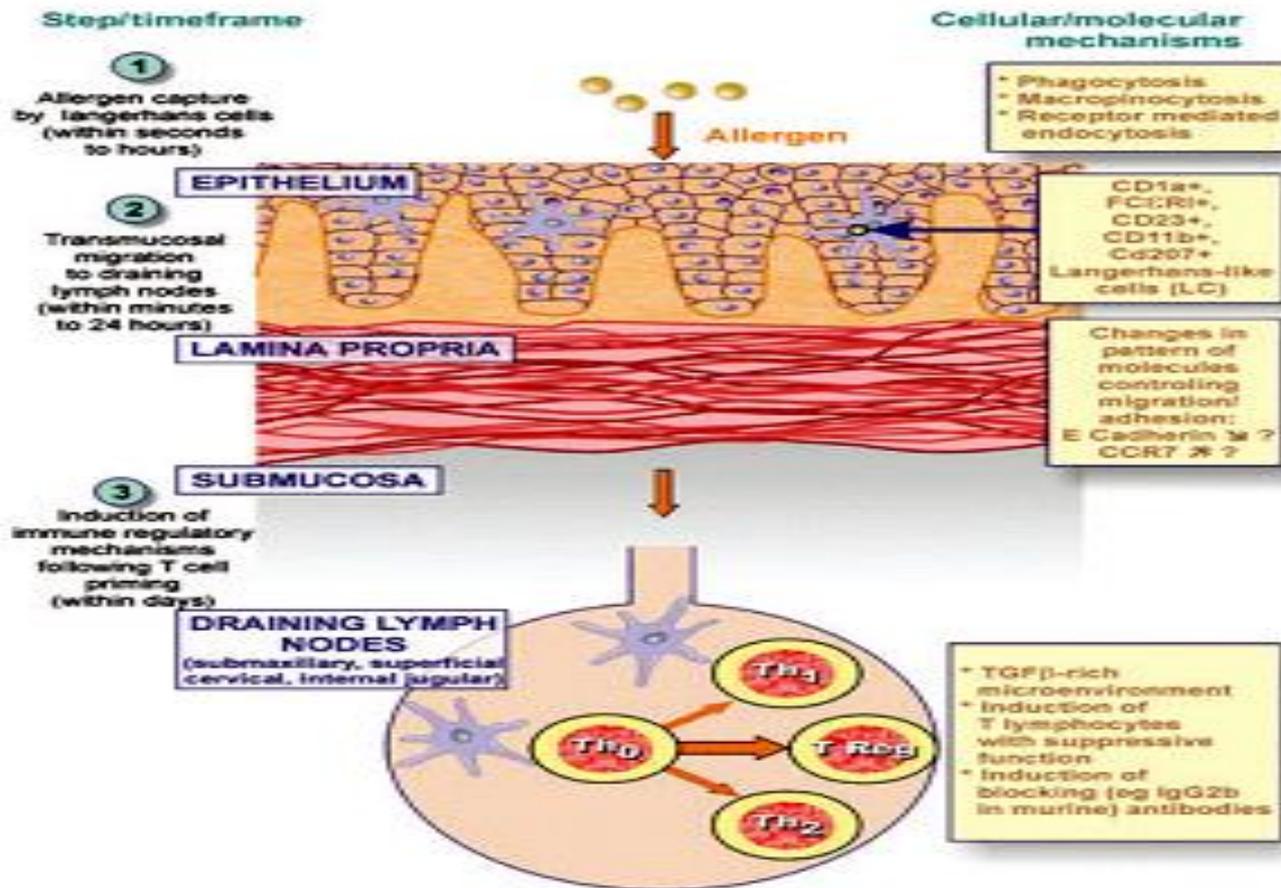
Схема построения иммунной защиты слизистых



СЛИТ

В период лечения аллерген локализуется на оральной слизистой дендритными клетками типа клеток Лангерганса с последующим фагоцитозом, макропиноцитозом или рецептор-обусловленным эндоцитозом. Дендритные клетки созревают и мигрируют в проксимальные дренирующие лимфатические узлы (подчелюстные, поверхностные шейные и внутренние яремные), в результате изменяется экспрессия поверхностных рецепторов (CCR7 хемокин-рецептор), вовлеченных в адгезию и движение.

Особенности поступления аллергена в организм пациента при СЛИТ



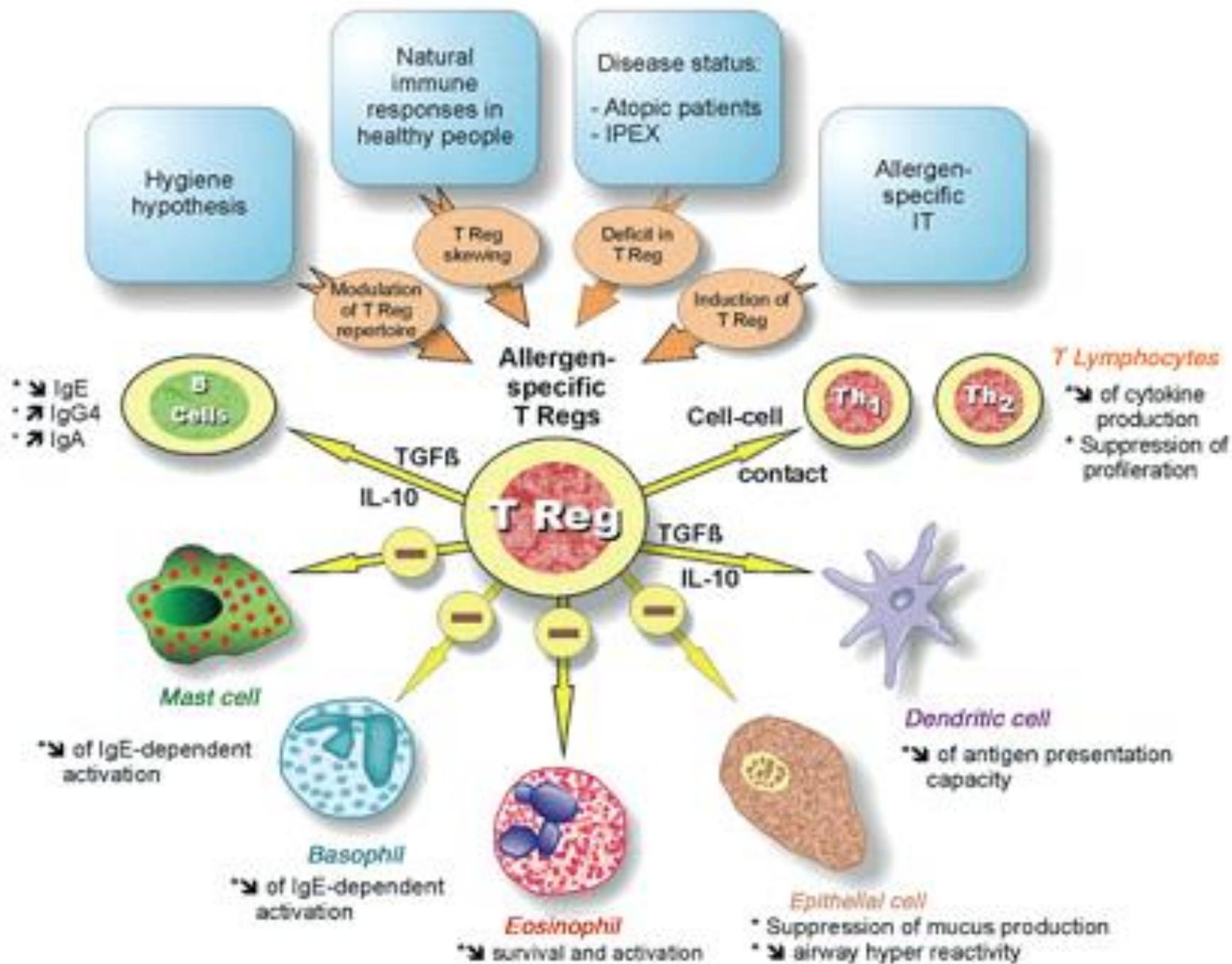
1 – захват аллергена клетками Лангерганса (от нескольких секунд до нескольких часов); 2 – миграция в регионарный лимфатический узел (от нескольких минут до 24 ч); 3 – индукция иммунорегуляторных

СЛИТ

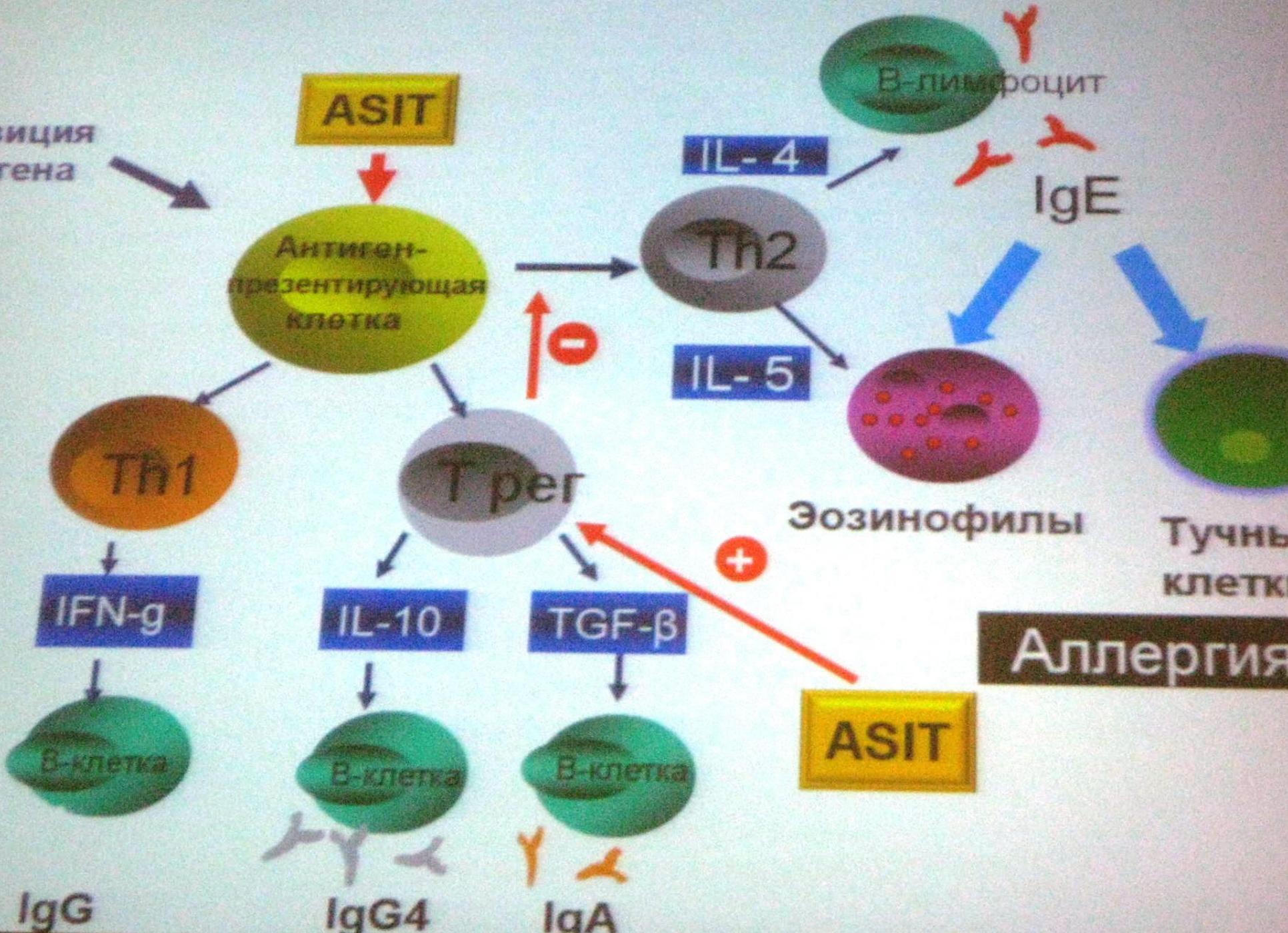
- Важно, что величина CD4+Т-клеточного ответа в лимфатических узлах прямо пропорциональна числу аллергеннесущих дендритных клеток, мигрирующих в лимфатические узлы. Как следствие циркуляции аллерген-специфических активированных эффекторных Т-клеток и персистенции клеток памяти, сублингвальный прием аллергена вызывает как системный, так и местный протективный иммунный ответ.

Иммунологические изменения, индуцируемые СЛИТ:

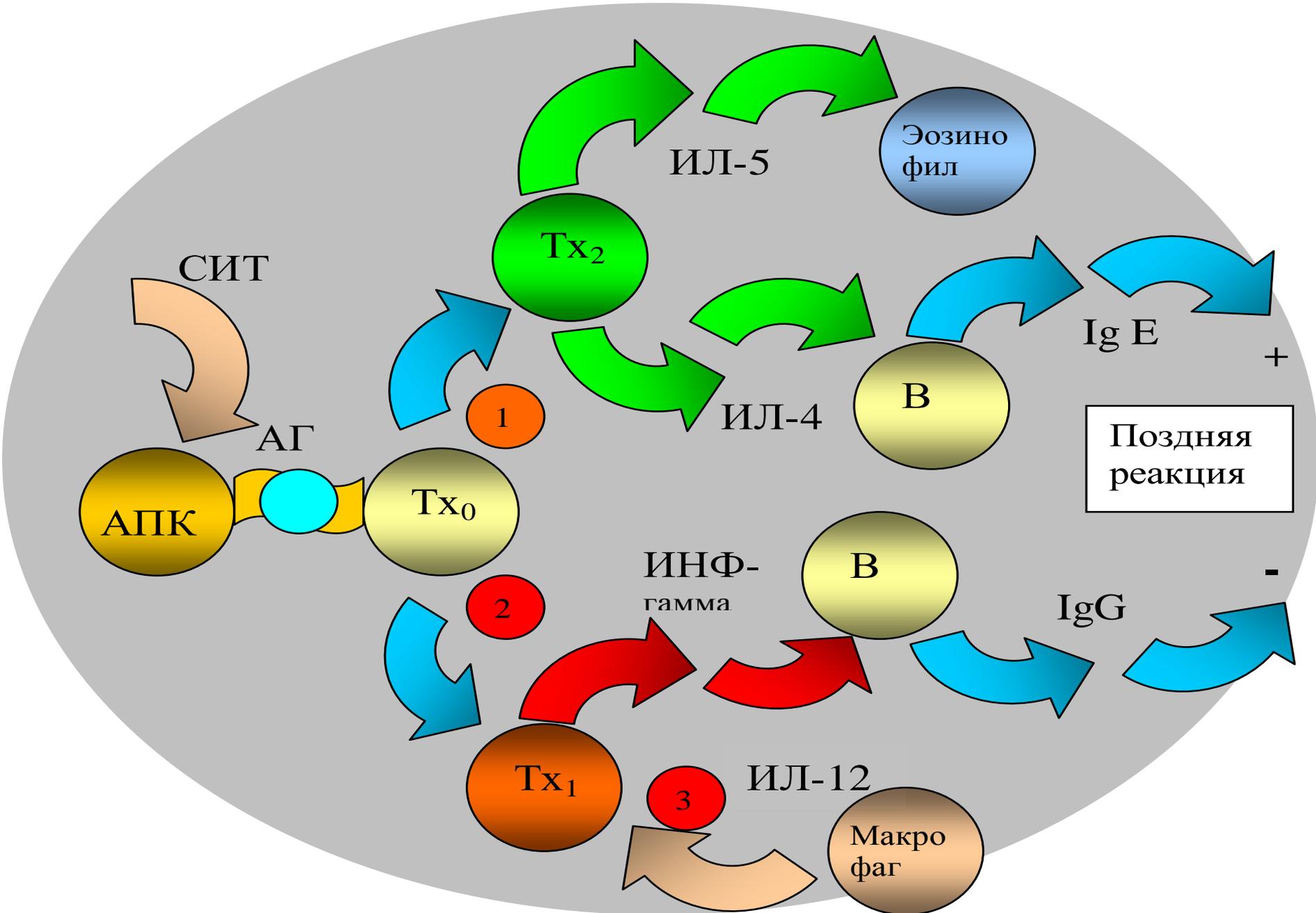
- модуляция аллерген-специфических антител;
- редукция набора и активности воспалительных клеток;
- изменение паттерна аллерген-специфических Т-клеток.



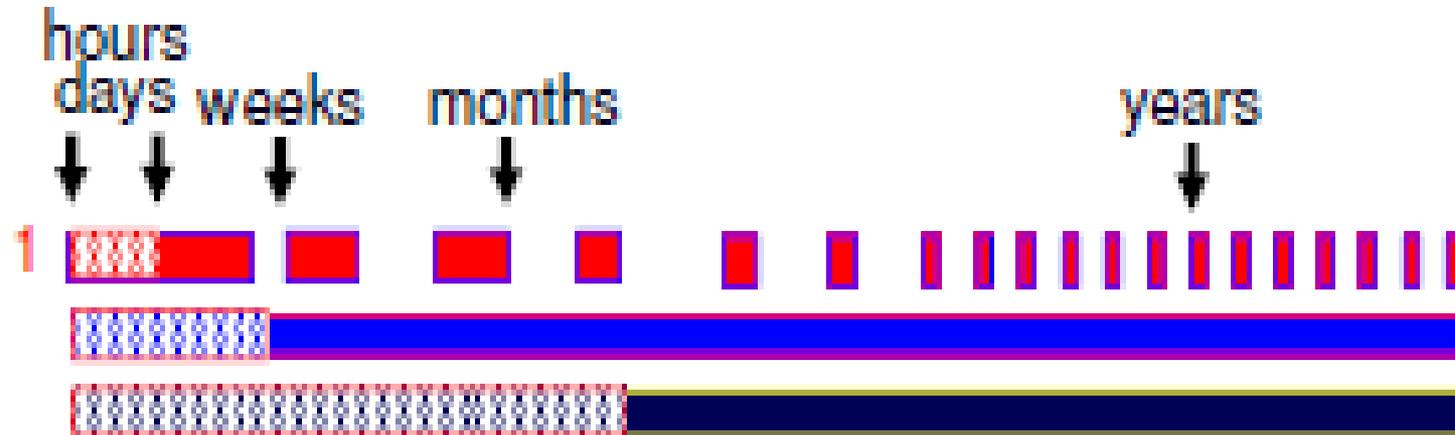
иция
гена



АСИТ- единственный из существующих методов лечения аллергических заболеваний, влияющих на Т-клеточные взаимодействия, видоизменяя их в сторону активации Th 1 типа и угнетения Th 2 типа, подавляя продукцию IL 4 и в конечном итоге - синтез IgE.



mechanisms of SIT

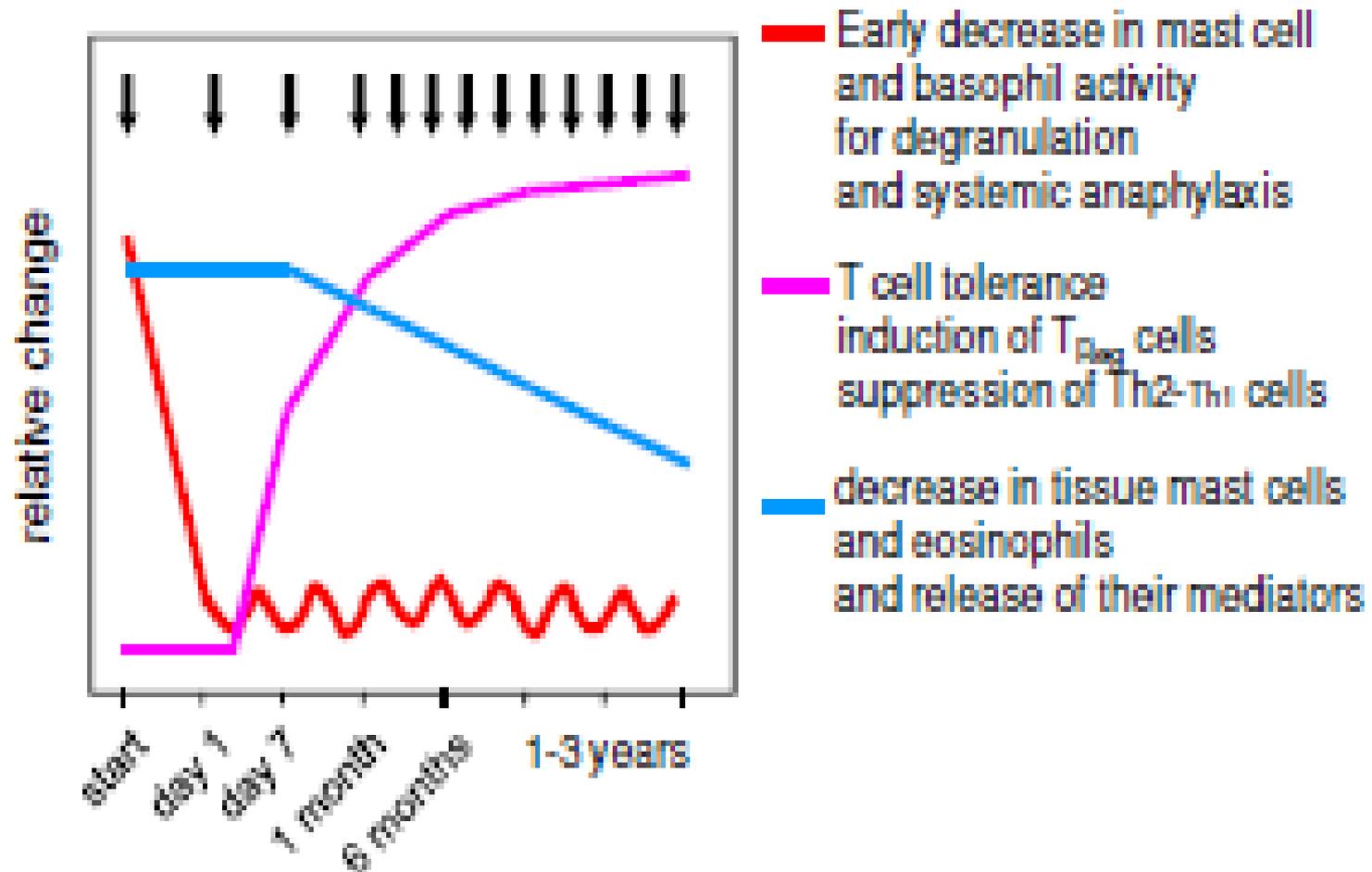


1. Basophil, mast cell desensitisation,
early events related to APC (DC, B cell),
effect of adjuvants

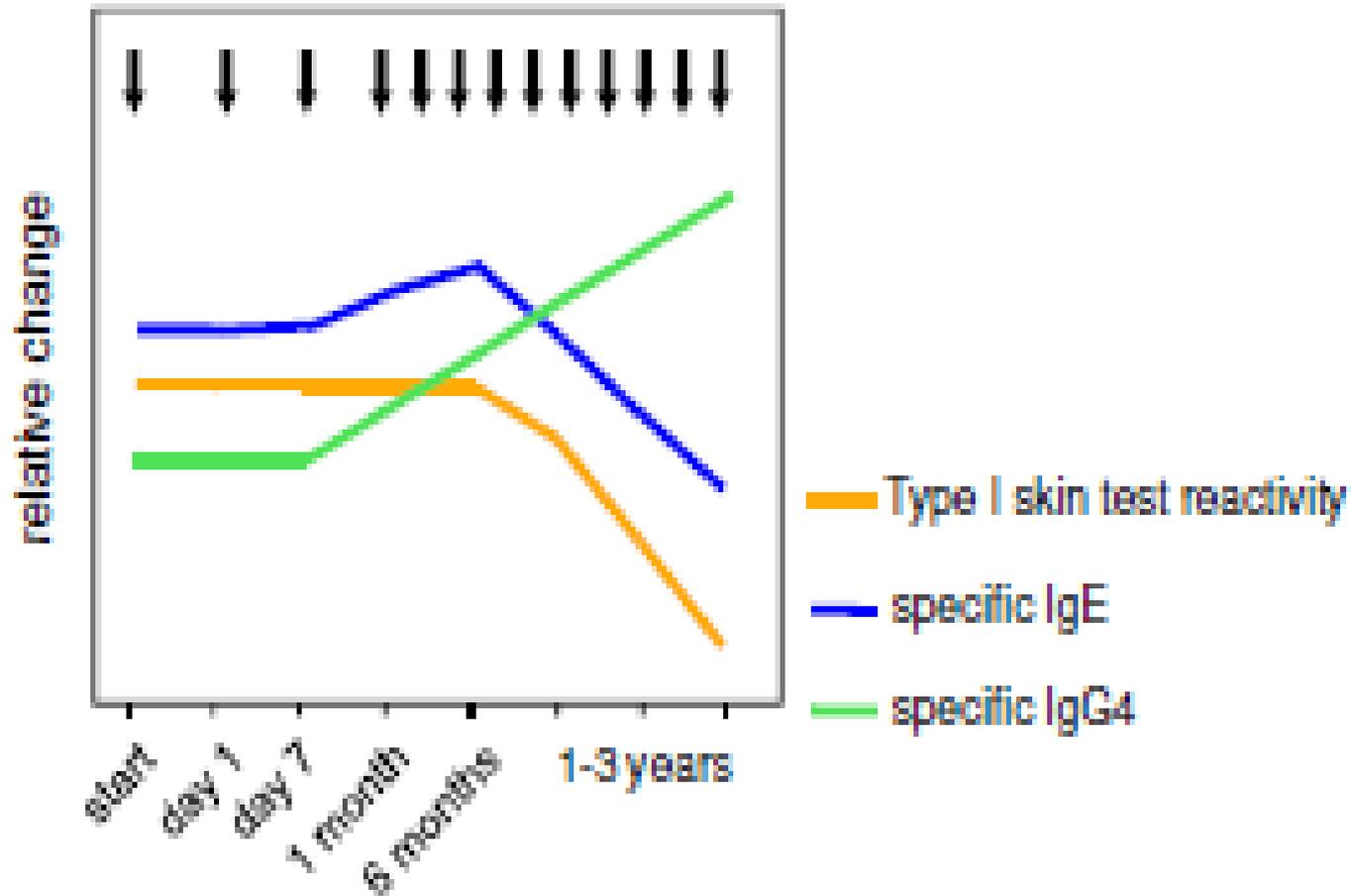
2. Regulation of T cells and
related phenomena

3. Regulation of B cells, antibodies and
related phenomena

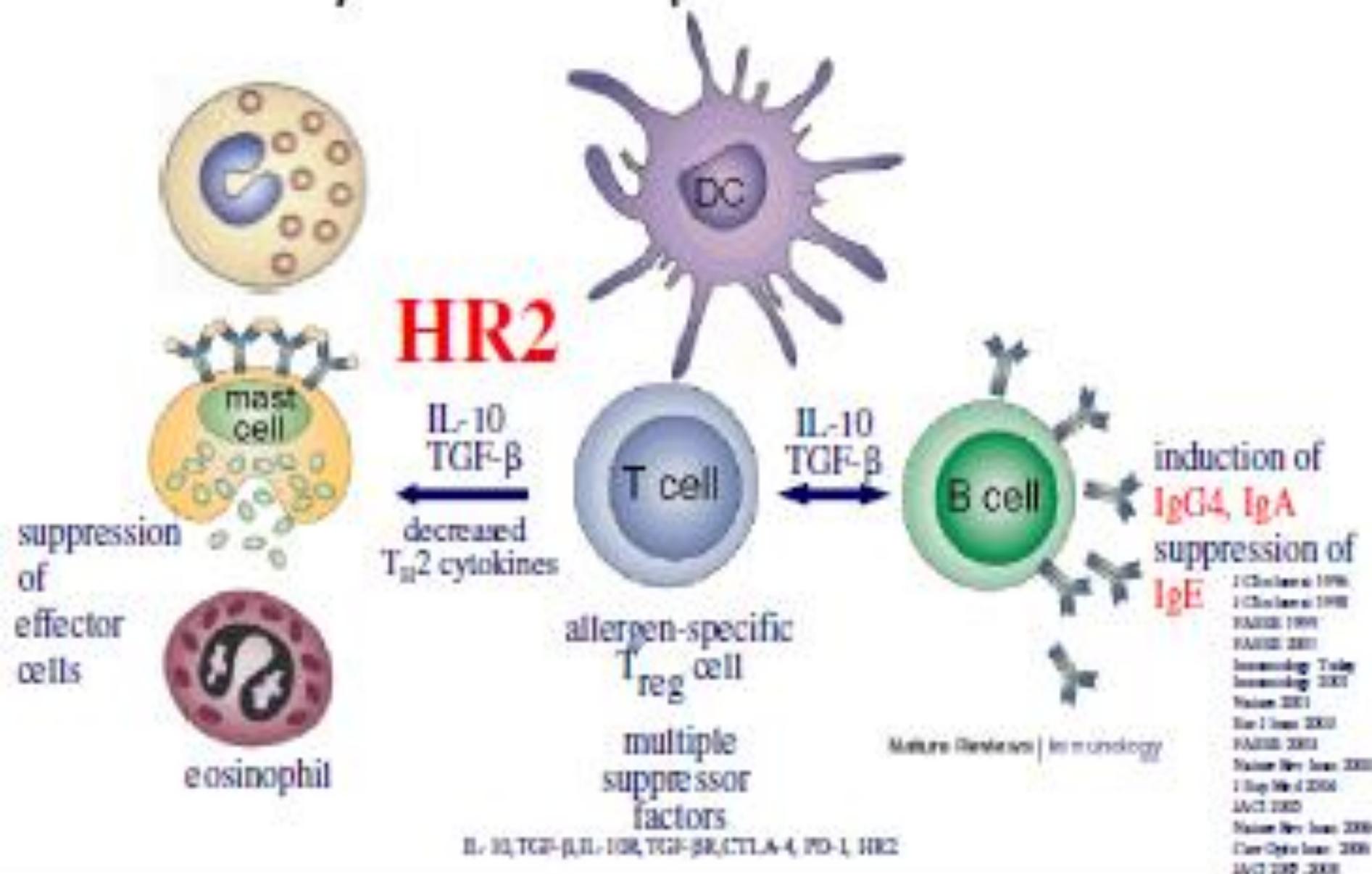
Mechanisms of allergen-specific immunotherapy



Mechanisms of allergen-specific immunotherapy



Immune tolerance to allergens in healthy immune response and successful SIT

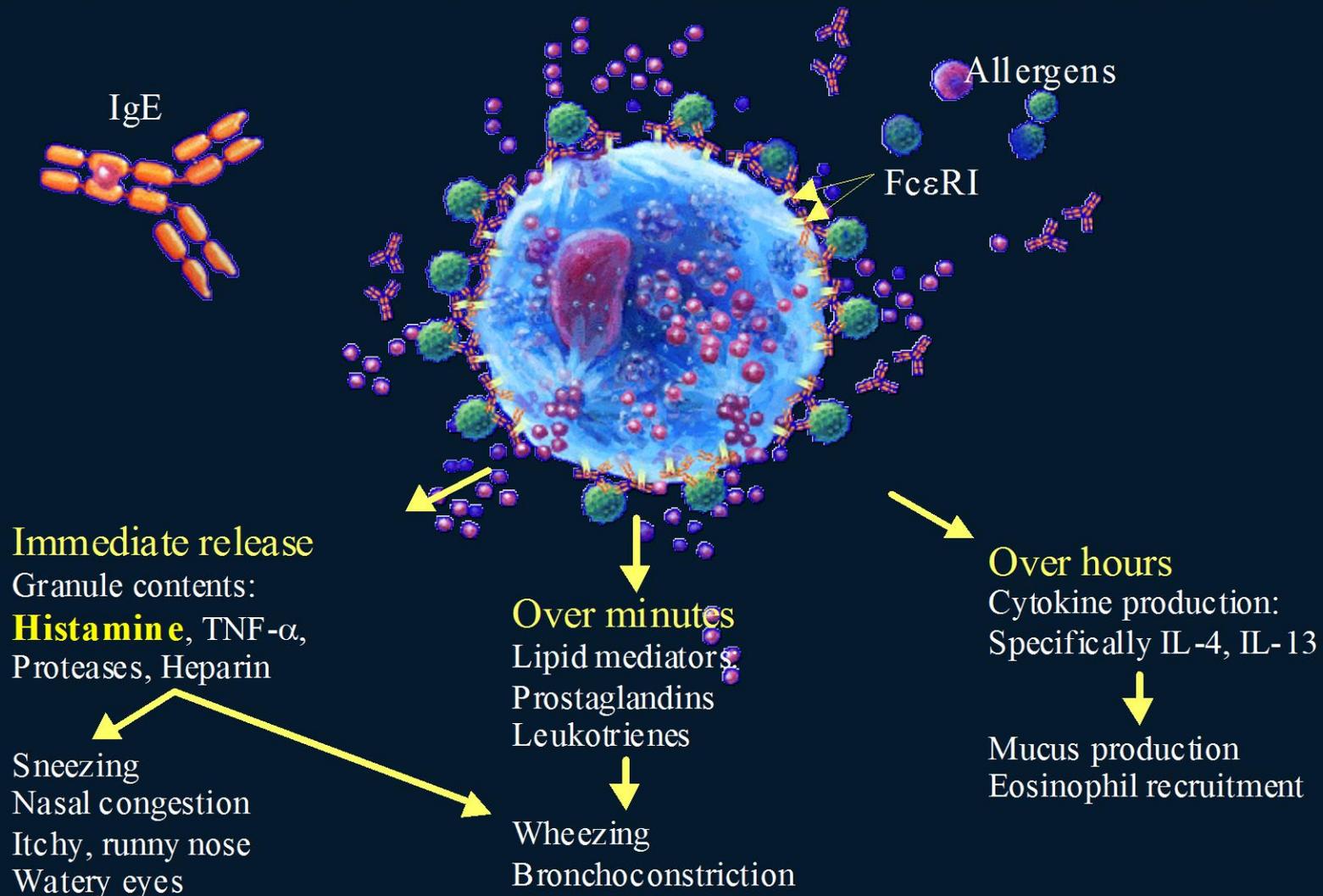


Факторы, которые необходимо оценить перед началом АСИТ:

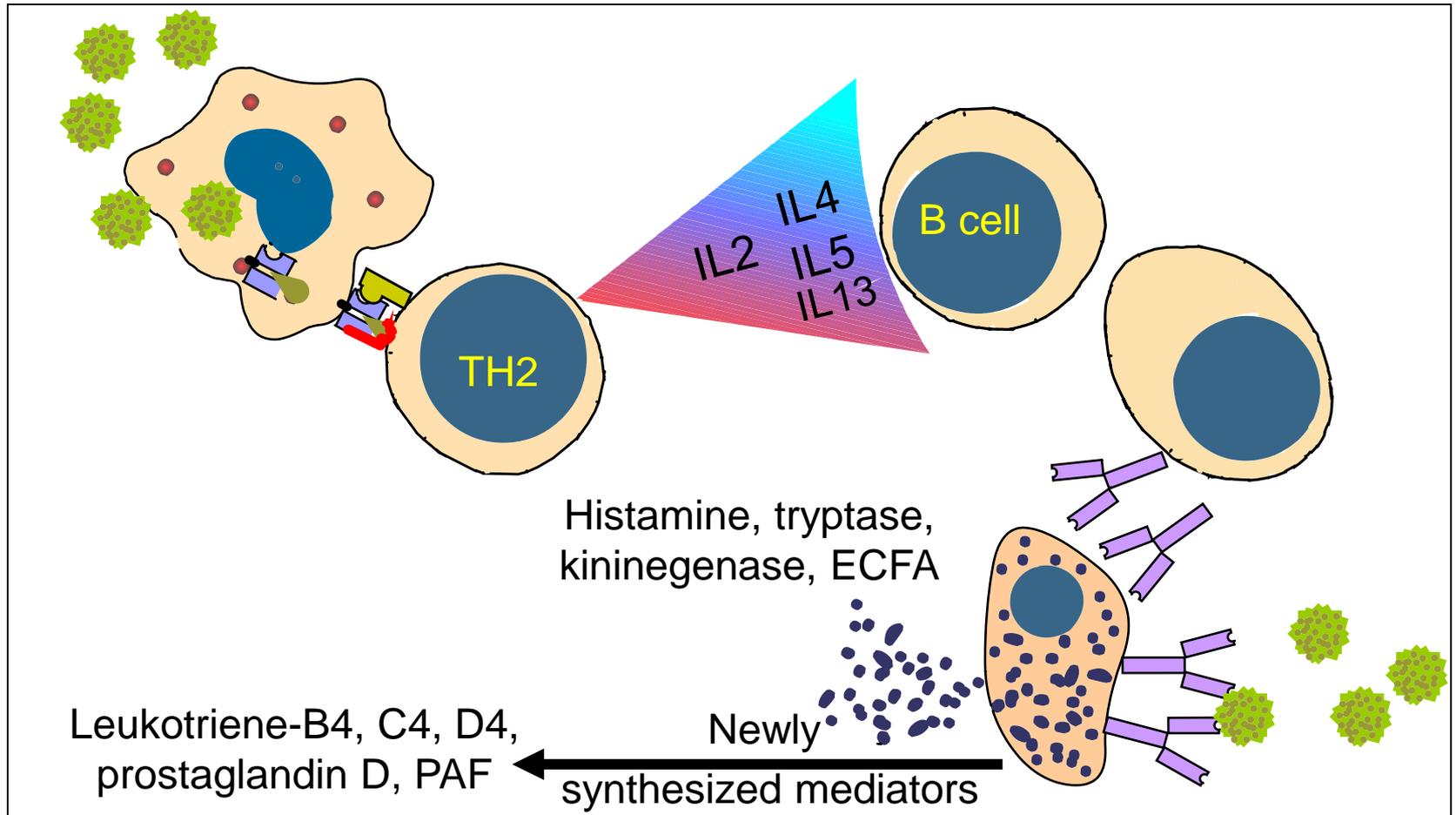
- Болезнь имеет IgE-опосредованную природу (аллергический ринит, аллергическая астма)



IgE-dependent Release of Inflammatory Mediators

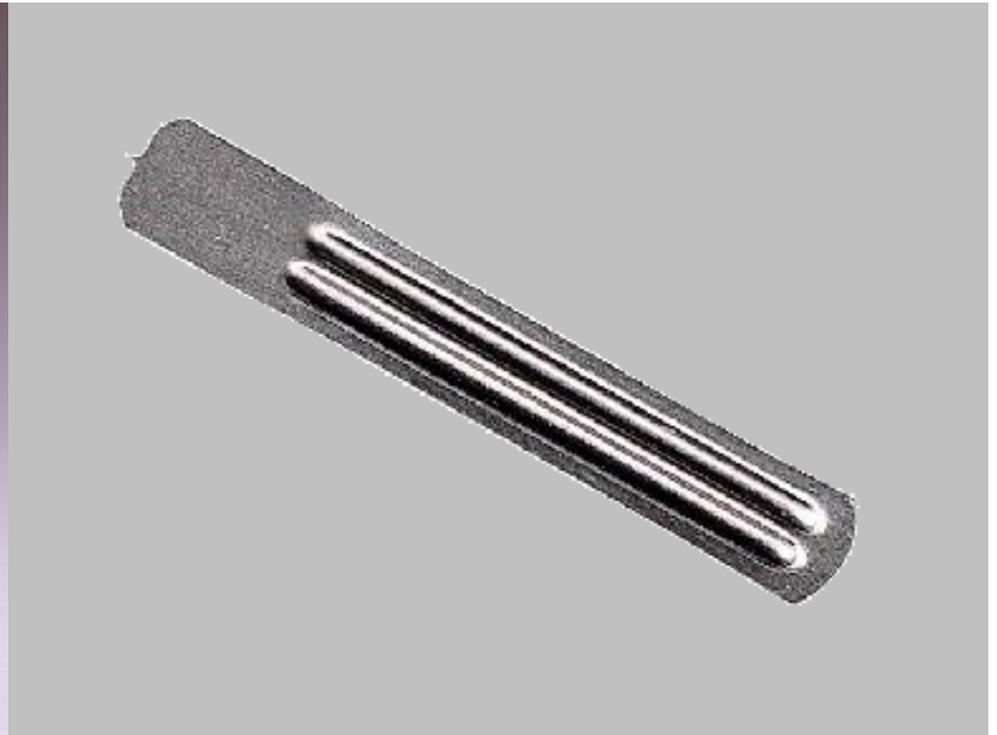


Sensitization against allergens and type-I hypersensitivity



The prick test

The prick test can be conducted quickly with little expense. There is moderate discomfort involved for the patient only.



Диагностические аллергены: прик-тесты.



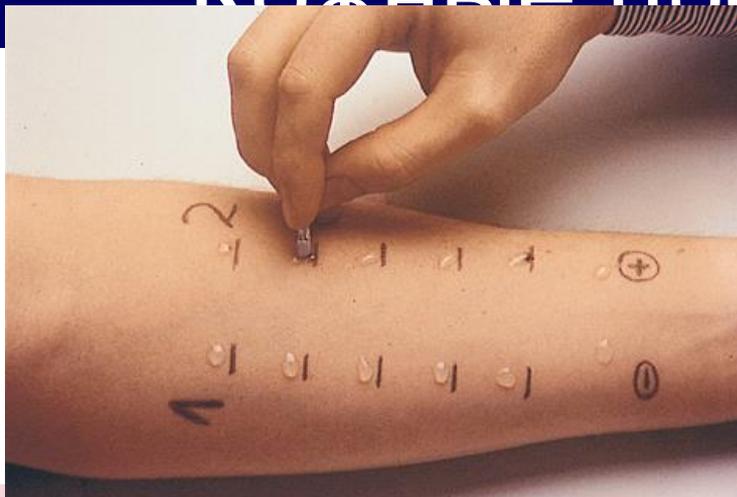
yellow	D-AL pollens	blue	D-AL myco, bacto
violet	D-AL mites	green	D-AL foods
red	D-AL insects	white	Negativni kontrola I, II
brown	D-AL dusts		



ДОЗИРОВКА АЛЛЕРГЕНОВ ДЛЯ ПРИК-ТЕСТОВ.

- **Экстракты аллергенов:**
- **pollens** (аллергены пыльцы) - 1 000 ЕСК
- **mites** (аллергены клещей) -1 000 PNU
- **myco** (аллергены плесневых и дрожжевых грибов) 1 000 PNU
- **insects** (аллергены насекомых) - 500 PNU
- **foods** (аллергены продуктов питания) -1000 PNU
- **dusts** (аллергены пыли) - 1 000 PNU .

Кожные пробы





R-Biopharm Group

Germany

UK

Netherlands

Italy

USA

France

Switzerland



RIDA® AllergyScreen

RIDA® AllergyScreen



Аллергены

Panel 1

D1 Der. pteronyssinus
D2 Der. farinae
T2 Alder pollens
T3 Birch pollens
T4 Hazel pollens
GX1 Grass pollens
G12 Rye pollens
W6 Mugwort
W9 Plantain
E1 Cat
E3 Horse
M6 Alternaria alternata
F2 Milk
F13 Peanut
F17 Hazelnut
F4 Wheat flour

Panel 2

D1 Der. pteronyssinus
D2 Der. farinae
T2 Alder pollens
T3 Birch pollens
T4 Hazel pollens
T7 Oak pollens
GX1 Grass pollens
G12 Rye pollens
W6 Mugwort
W9 Plantain
E1 Cat
E5 Dog
E6 Guinea pig
E82 Rabbit
M2 Cladosp. herbarum
M6 Alternaria alternata

Panel 3

F17 Hazelnut
F13 Peanut
F16 Walnut
F2 Milk
F400 Egg
F78 Casein
F85 Cellery
F31 Carrot
F25 Tomato
F3 Cod fish
F23 Crab
F44 strawberry
F49 Apple
F4 Wheat flour
F5 Rye flour
F14 Soya bean

Panel 4

D1 Der. pteronyssinus
D2 Der. farinae
T3 Birch pollens
GX1 Grass pollens
E1 Cat
E5 Dog
M6 Alternaria alternata
F76 a-Lactoalbumin
F77 β -Lactoglobulin
F78 Casein
F400 Egg
E101 Bovine serum albumin
F31 Carrot
F4 Wheat flour
F17 Hazelnut
F13 Peanut



Assay Report

AllergyScreen Panel 4 v4 UK

RIDA®

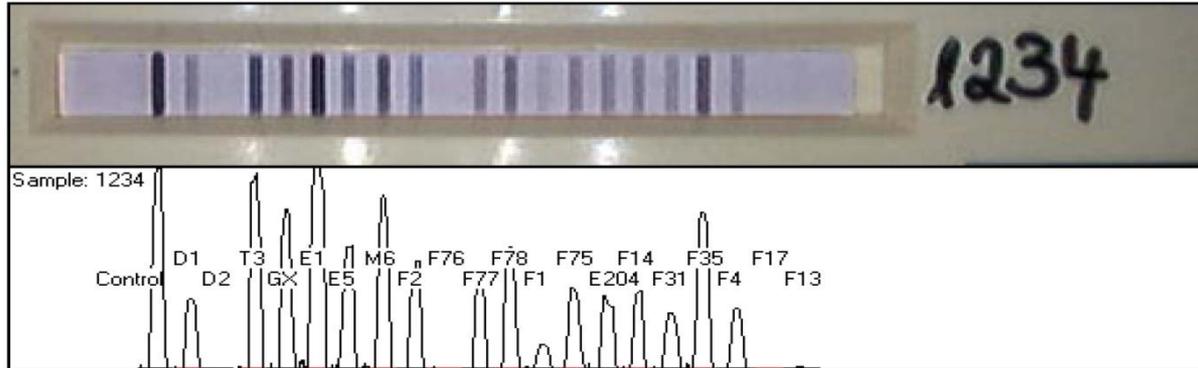
X-Screen

performed by

R-Biopharm AG
Landwehrstraße 54
Darmstadt 64293
Germany

performed for

Name MUSTERMANN, GERLINDE
ID -
DOB 01.01.01
Gender female
Date 25.04.05 - 10:11:38



Allergen Code	Allergen Name	IU/ml	Class	Valuation
D1	Derm. pteronyssinus	7.52	3.2	significantly increased
D2	Derm. farinae	0.00	0.0	not or hardly present
T3	birch	39.48	4.6	high
GX	grass mixture	17.69	4.0	high
E1	cat	>100	6.0	extremely high
E5	dog	16.67	3.9	significantly increased
M6	Alternaria alternata	28.00	4.3	high
F2	milk	4.79	3.0	significantly increased
F76	a-lactoalbumine	0.00	0.0	not or hardly present
F77	β-lactoglobuline	7.00	3.2	significantly increased
F78	casein	12.10	3.6	significantly increased
F1	egg white	1.86	2.4	slight increase
F75	egg yolk	7.38	3.2	significantly increased
E204	bovin serum albumin	3.14	2.8	slight increase
F14	soya beans	5.40	3.1	significantly increased
F31	carrot	4.67	3.0	significantly increased
F35	potato	24.30	4.2	high
F4	wheat flour	4.56	3.0	significantly increased
F17	hazelnut	0.00	0.0	not or hardly present
F13	peanut	0.28	0.8	not or hardly present
Control		72.89	5.4	Test valid

Показания для проведения АСИТ:

- Тип 1 аллергии (Gell and Coombs classification): риноконъюнктивит, риноконъюнктивит, астма сезонная или круглогодичная, инсектная аллергия.



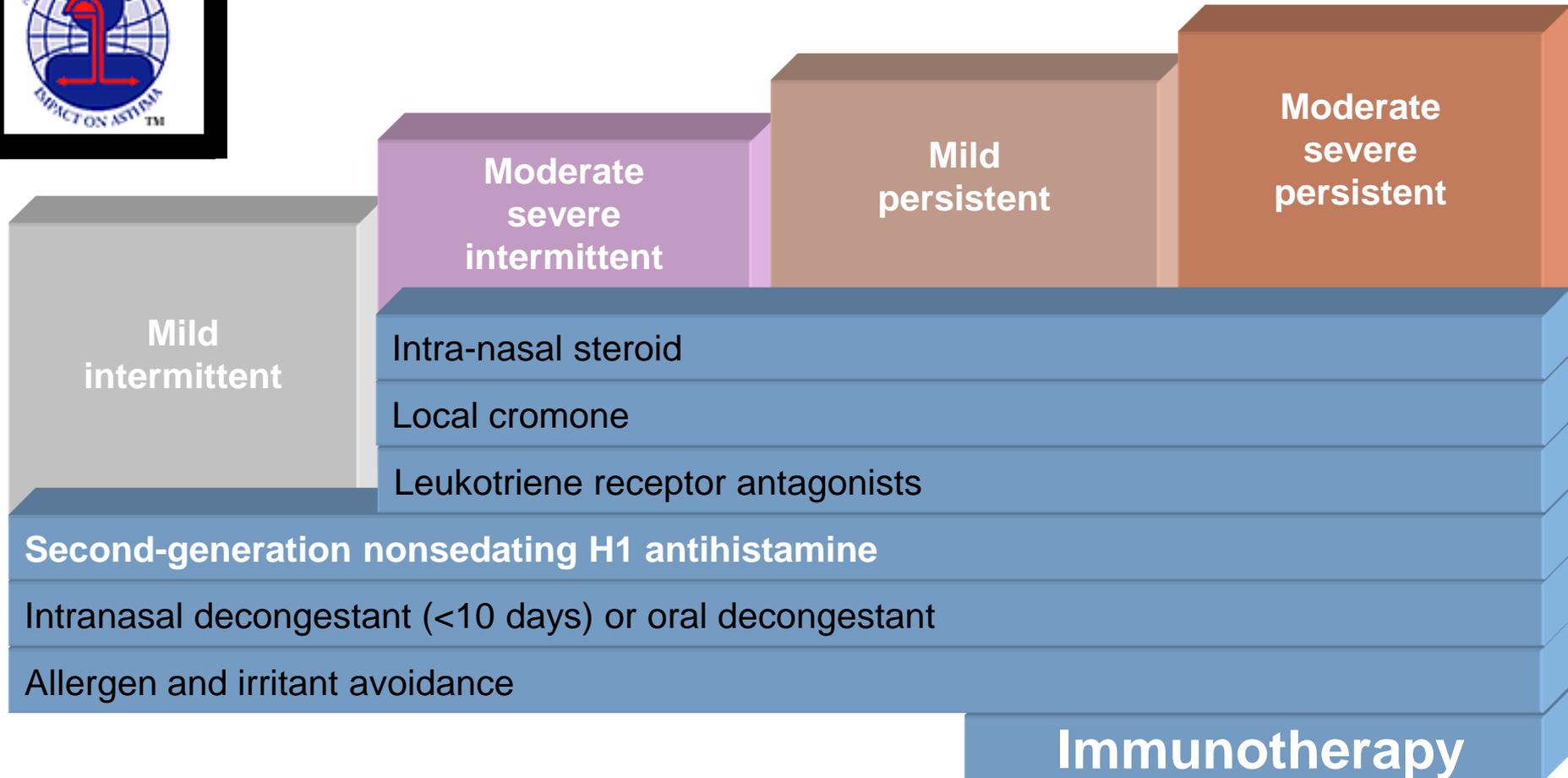
Cedar Pollen



Показания при аллергическом рините (в соответствии с руководством ARIA)

ARIA POSITION PAPER	Специфическая иммуноterapia Сублингвальная Подкожная
легкие интермиттирующие симптомы	не рекомендовано
умеренные/тяжелые интермиттирующие симптомы	показано
легкие персистирующие симптомы	
умеренные/тяжелые персистирующие симптомы	

ARIA Guidelines: Recommendations for Management of Allergic Rhinitis



ARIA = Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma.

Bousquet et al. *J Allergy Clin Immunol.* 2001;108 (5 suppl):S147.

**Показания при аллергической астме
(в соответствии с рекомендациями ВОЗ).**

Степень тяжести астмы	Специфическая иммуноterapia Сублингвальная Подкожная
Степень 1: интермиттирующая	не рекомендовано
Степень 2: легкая персистирующая	показано
Степень 3: умеренная персистирующая	
Степень 4: тяжелая персистирующая	не показано

1. Общие противопоказания

A – для подкожной и сублингвальной специфической иммунотерапии:

- Иммунные и иммунодефицитные заболевания
- Злокачественные заболевания;
- Выраженные психические нарушения;
- Лечение β -блокаторами в любой форме;

- Кардиоваскулярные заболевания, повышающие риск побочных эффектов адреналина
- Плохой комплайнс.

2. Относительные противопоказания

A – для подкожной и сублингвальной специфической иммунотерапии:

- Возраст: дети до 5 лет

- Беременность не считается

противопоказанием для продолжения хорошо переносимой иммунотерапии, но начинать лечение в период беременности не рекомендуется.

Эти относительные
противопоказания не
применимы к иммунотерапии в
случае аллергии к яду
перепончатокрылых в связи с
потенциальным риском для
жизни.



3. Временные противопоказания

A – для подкожной и

сублингвальной специфической

иммунотерапии:

- Нестабильная астма;
- Обострение любого другого аллергического заболевания;
- Лихорадка;
- Вакцинация (не показана иммунотерапия в тот же день).

**В – дополнительные
противопоказания для
сублингвальной АСИТ:**

- Персистирующее повреждение buccal mucosa: язвы, erosive lichen;
- Персистирующие периодонтальные заболевания.

В – дополнительные
противопоказания для
сублингвальной АСИТ:

- Открытая рана в полости рта;
- Недавняя экстракция зуба;
- Кровотоочащий гингивит.



Факторы, которые необходимо оценить перед началом АСИТ:

- Наличие противопоказаний
- Соотношение стоимость/эффект
- Согласие пациента
- Наличие стандартизованных аллергенов



Единицы стандартизации

- **PNU**-единица белкового азота-1
PNU=0,00001 мг протеинового азота в 1 мл аллергена.
- **ESK**- биологическая активность .
- **1 000 ESK**- соответствует такой же активности стандартизованного аллергена, которая при кожном тесте, проведенном методом прик-теста, вызывает в рандомизированной популяции появление папулы средним диаметром 5,5 мм.
(например, для аллергена тимофеевки 1000 ESK=1 307 PNU)

Сублингвальный способ (под язык)

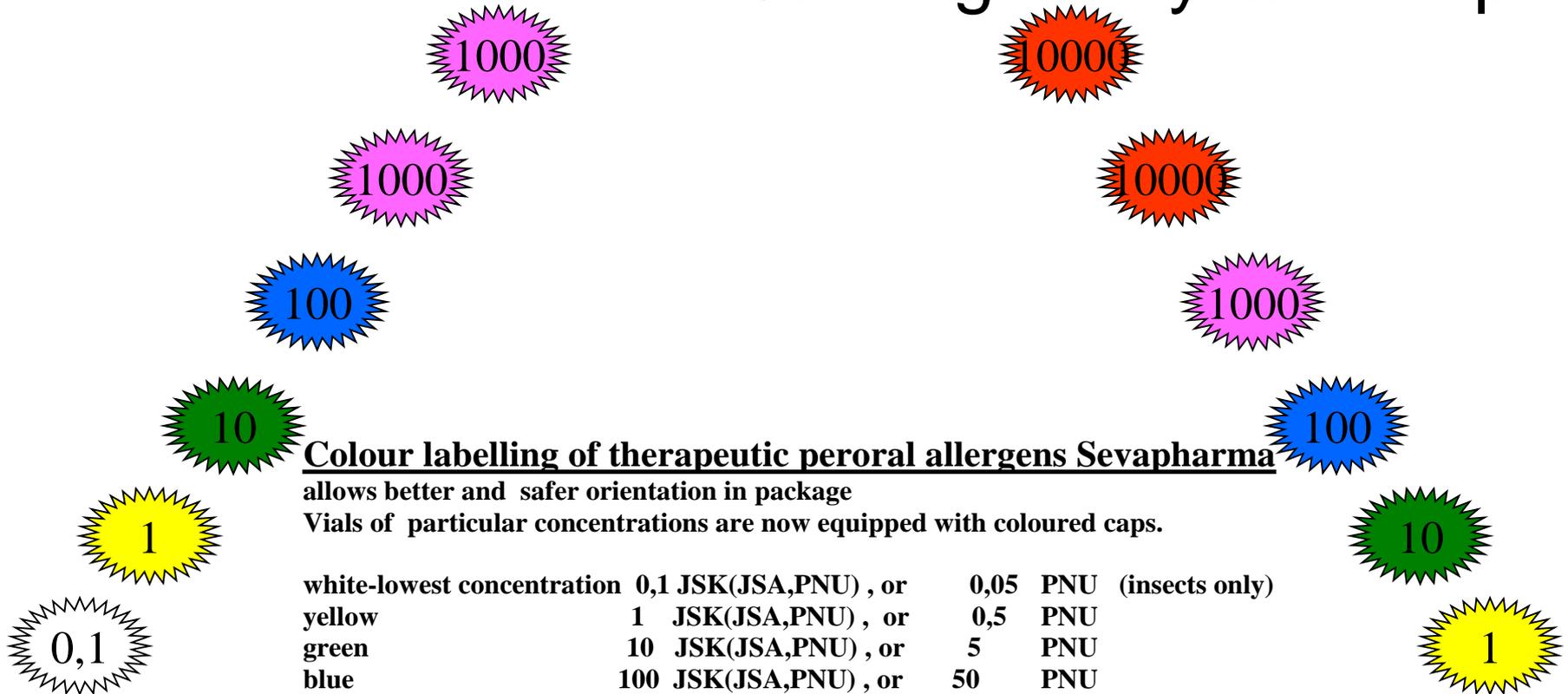
- **Препарат принимается одной дневной дозой(утром или вечером), не менее, чем за 10 мин до еды.**
- **Из флакона с препаратом соответствующее количество капель капают прямо *под язык*, где препарат действует не менее 1-2 мин, а затем проглатывают.**
- **Препарат не заедают и не запивают.**

Фазы дозирования аллергенов.

- Первая начальная (**инициирующая**) фаза проводится посредством введения ряда повышающихся концентраций аллергена вплоть до достижения максимально допустимой дозы (**1 раз в жизни**).
- Её продолжением является **фаза поддержания**, в ходе которой данная максимально допустимая доза вводится в течение нескольких лет в более длительных интервалах времени (**3-5 лет**).

Intruduction dose: two sets

- Starting with white colour cap
 - Starting with yellow cap



Colour labelling of therapeutic peroral allergens Sevapharma

allows better and safer orientation in package

Vials of particular concentrations are now equipped with coloured caps.

white-lowest concentration	0,1 JSK(JSA,PNU) , or	0,05 PNU (insects only)
yellow	1 JSK(JSA,PNU) , or	0,5 PNU
green	10 JSK(JSA,PNU) , or	5 PNU
blue	100 JSK(JSA,PNU) , or	50 PNU
violet	1 000 JSK(JSA,PNU) , or	500 PNU
red-the highest conc.	10 000 JSK(JSA,PNU) , or	5 000 PNU - two vials per package



Administration scheme- SLIT

Administration scheme-introduction of peroral therapeutic allergens H-AL Sevapharma a.s.											
1 JSK/PNU	Day/Date	1/	2/	3/	4/	5/	6/	7/	8/	9/	10/
	Drops amount	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
10 JSK/PNU	Day/Date	11/	12/	13/	14/	15/	16/	17/	18/	19/	20/
	Drops amount	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
100 JSK/PNU	Day/Date	21/	22/	23/	24/	25/	26/	27/	28/	29/	30/
	Drops amount	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
1 000 JSK/PNU	Day/Date	31/	32/	33/	34/	35/	36/	37/	38/	39/	40/
	Drops amount	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
10 000 JSK/PNU	Day/Date	41/	42/	43/	44/	45/	46/	47/	48/	49/	50/
	Drops amount	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Maintenance dose - 10 drops 3-times a week, all year, for 3-5 yrs											
10 000 JSK/PNU	Day/Date	51/	52/	53/	54/	55/	56/	57/	58/	59/	60/
	Drops amount	0	10	0	10	0	10	0	0	10	0

Поддерживающая иммунотерапия сублингвальными аллергенами.

- ***В течение 3-х лет после проведенного лечения необходимо принимать 10 капель аллергена в концентрации 10 000 ЕСК (10 000 PNU, 5000 PNU) 3 раза в неделю.***
- **Если пациент лечение переносит хорошо, то и в сезоне цветения можно принимать максимальную дозу аллергена.**

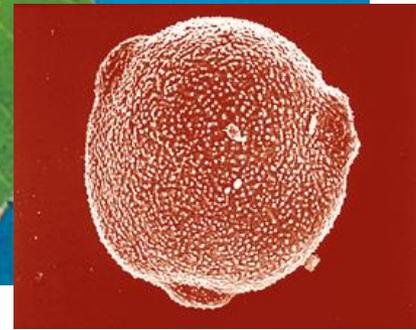
Дозировка аллергенов.

- В 1 мл препарата содержится **17-21** капля аллергена.
- В 1 мл препарата содержится от 0,1 -1-10-100-1 000-10 000 ЕСК, либо РНУ.
- **Лекарственная форма** – фаза инициации – **6 флаконов по 9 мл** аллергена.
- Фаза поддерживания - **1 флакон по 9 мл.**

Spring trees

- Birch tree - *Betula pendula*
- Habr obecný - *Carpinus betulus*
- Líska obecná - *Corylus avellana*
- Olše lepkavá - *Alnus glutinosa*

**Fully standardized
Per os, water solution
for injection**



Смесь трав 1:

- *Arrhenatherum elatius* – французский райграс высокий
- *Dactylis glomerata* – ежа сборная
- *Festuca* sp. - овсяница
- *Lolium* sp. – райграс плевел
- *Phleum pratense* - тимофеевка
- *Secale cereale* – рожь

ARTEMISIA mixtum:

- *Artemisia absinthium* – ПОЛЫНЬ
горькая
- *Artemisia vulgaris* -
чернобыльник

Смесь клещей:

- *Acarus siro*
- *Dermatophagoides farinae*
- *Dermatophagoides pteronyssinus*

Осложнения СЛИТ

А – Локальные реакции

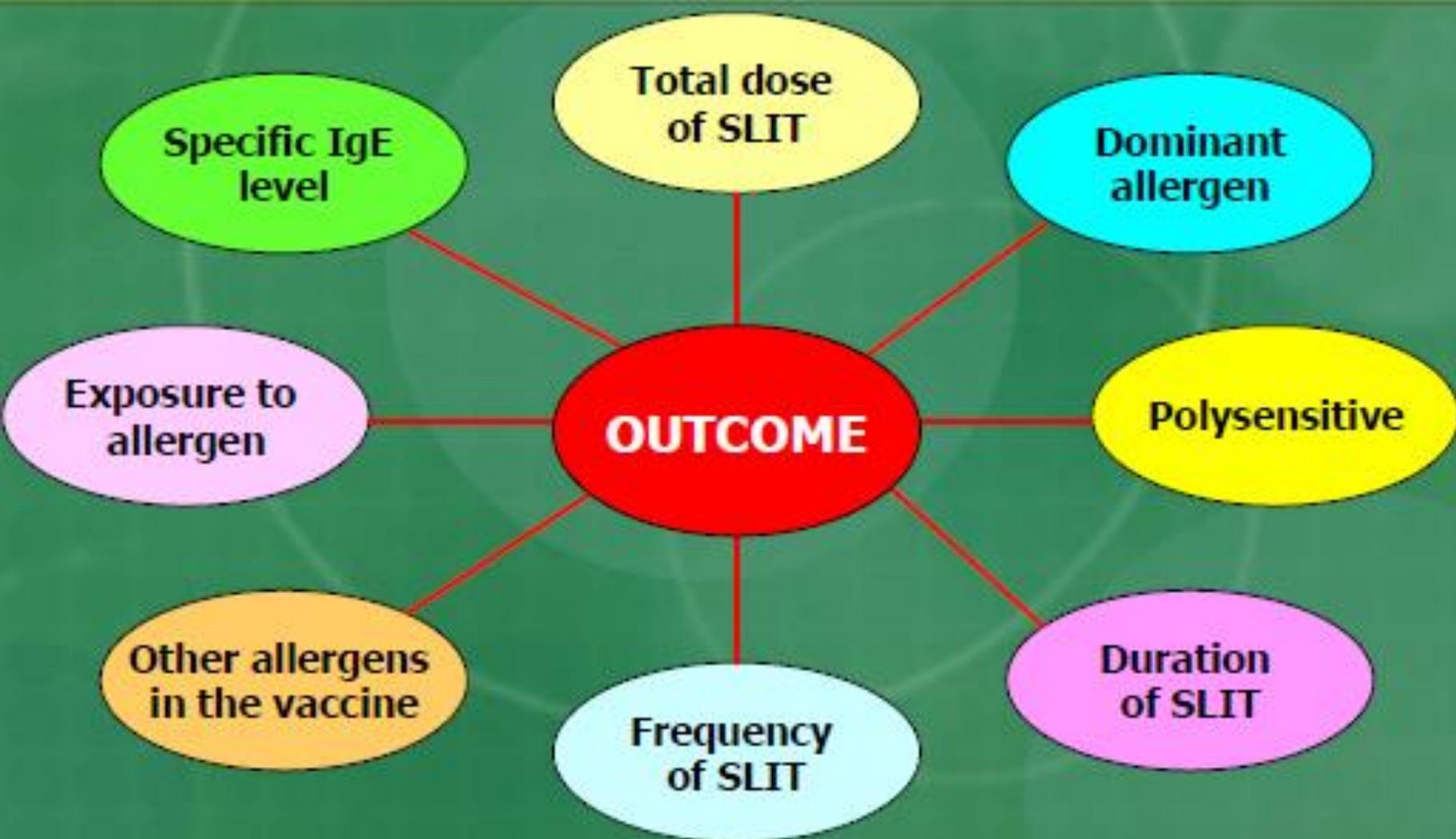
Это реакции общие и наблюдаются, главным образом, в течение инициирующей фазы.

- Зуд в полости рта и/или губ;
- Жжение в полости рта и губ;
- Отек губ или сублингвальный отек;
- Гастроинтестинальные реакции: абдоминальная боль и диарея.

В – системные реакции

- Риноконъюнктивит;
- Астма.

Possible influences on outcome in SLIT



Эффективность СЛИТ

ЗАВИСИТ ОТ:

- правильного диагноза;
- правильного отбора больных;
- качества лечебных аллергенов;
- полученной антигенной нагрузки;
- отношения пациента к лечению.

Рекомендации



- СЛИТ должна быть назначена и выполняться врачом-аллергологом.
- Для достижения результата обычно необходимо 3-5 лет лечения.

Рекомендации:

- СЛИТ необходимо назначать как можно раньше, в начале болезни в надежде предупредить дополнительную сенсibiliзацию или формирование астмы.

Профиль пациентов

СЛИТ рекомендуется:

1. Дисциплинированным и самостоятельно выполняющим предписания врача пациентам.
2. Пациентам с непереносимостью подкожной АСИТ.
3. Детям, из-за страха инъекций.
4. Пациентам, не имеющим возможности посещать врача для выполнения инъекций.

ФОРМИРОВАНИЕ ТОЛЕРАНТНОСТИ

- ✓ Tucson Children's Respiratory Study
- ✓ Isle of Wight Study
- ✓ Western Australian Pregnancy Cohort Study
- ✓ Antenatal Maternal Diet

РАННЯЯ СПЕЦИФИЧЕСКАЯ ИММУНОТЕРАПИЯ

- ✓ PAT

ПЕРВИЧНАЯ ПРОФИЛАКТИКА БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ

ЭЛИМИНАЦИОННЫЕ МЕРОПРИЯТИЯ

- ✓ PIAMA
- ✓ MAAS
- ✓ CAPS
- ✓ Diet and HDM avoidans

ПРЕВЕНТИВНАЯ ФАРМАКОТЕРАПИЯ

- ✓ Study in Japan
- ✓ Study in Argentina
- ✓ ETAS

Долгосрочные эффекты иммунотерпии

В случаях, когда для лечения поллиноза применялась иммунотерапия, у детей спустя 10 лет значительно реже развивалась астма, по сравнению с детьми, которые не получали подобного лечения (контрольная группа), что подтверждает эффективность иммунотерапии в предупреждении развития аллергии в более серьезные формы. См. Allergy 2007.

Контрольная группа



■ Без астмы ■ Астма

Иммунотерапия



■ Без астмы ■ Астма

ПРЕИМУЩЕСТВА СЛИТ

1. Меньший риск возникновения гиперчувствительных реакций.
2. Меньшая потребность в контроле со стороны аллерголога.
3. Удобство для медработников и пациентов.
4. Большая эстетичность метода, меньше неприятных ощущений.
5. Лучшая возможность комбинировать с фармакотерапией.
6. Исключается опасность парентеральных инфекций.
7. Ниже стоимость при сравнении с фармакотерапией.

СЛИТ (своевременно и адекватно проведенная):

- предотвращает переход заболевания в более тяжелые формы;
- снижает (или даже полностью устраняет) потребность в лекарственных препаратах;
- предупреждает расширение спектра аллергенов, к которым формируется повышенная чувствительность;
- позволяет добиться многолетней ремиссии заболевания, чего нельзя достичь лекарственными средствами.

Treatment of the allergic patient

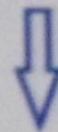
Section
Pediatrics

Patient
education

Allergen
avoidance

Specific
Immunotherapy

Pharmacological
treatment



Optimal Treatment

АСИТ является
высокоэффективным и
безопасным методом лечения
аллергических заболеваний
и должна шире
использоваться в
практической аллергологии.



Thank You