

АСИТ. Философия успеха.

Костина Елена Михайловна
д.м.н., профессор кафедры аллергологии и иммунологии
ПИУВ – филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава Росси ,
Главный внештатный аллергологиммунолог МЗ
Пензенской области, Пенза

Повестка :

- ПКИТ vs СЛИТ : эффективность / безопасность.
- Физиология орального иммунного ответа.
- Биодоступность аллергенов.
- Почему с точки зрения механизма АСИТ нужны высокие дозы?

Клиническая эффективность СЛИТ и ПКИТ в сравнительных исследованиях

Авторы	Год	Дизайн исследования	Пациенты (n)	Возраст	Аллерген	Длительность АСИТ	Доза СЛИТ vs ПКИТ	Эффективность
Bernardis et al.	1996	Открытое, контр, без плацебо	23	5-26	*Alternaria tenuis*	2 года	×3,6	СЛИТ>ПКИТ
Quirino et al.	1996	Рандомиз, контр, с двойным ослеплением, без плацебо	20	13-39	5 трав	1 год	×2,4	СЛИТ=ПКИТ
Mungan et al.	1999	Рандомиз, контр, с ослеплениеми плацебо	36	18-46	Der p, Der f	1 год	×80	СЛИТ=ПКИТ
Khinchi et al.	2004	ДСПКИ перекрёстное	58	20-58	Береза	2 года	×210	СЛИТ=ПКИТ
Herrscher	2006	Анализ пациентов	328	3-71	Разные аллергены	9 – 18 мес	×5-10	СЛИТ=ПКИТ
Mauro et al.	2007	РКИ	47	18-59	Ольха, береза, орешник	Не указано	×92	СЛИТ=ПКИТ

Calderón MA, Simons F.E.R et al. Sublingual allergen immunotherapy: mode of action and its relationship with the safety profile. Allergy 2012;67:302-311

EAACI / AAAAI / PRACTALL Консенсус

Многочисленные двойные слепые, плацебо-контролируемые исследования подтвердили сопоставимую эффективность ПКИТ и СЛИТ



PRACTALL consensus report

Update on allergy immunotherapy: American Academy of Allergy, Asthma & Immunology/European Academy of Allergy and Clinical Immunology/PRACTALL consensus report

A. Wesley Burks, MD,[a] Moises A. Calderon, MD, PhD,[b] Thomas Casale, MD,[c] Linda Cox, MD,[d] Pascal Demoly, MD, PhD,[e] Marek Jutel, MD,[f] Harold Nelson, MD,[g] and Cezmi A. Akdis, MD[h] *Chapel Hill, NC, London, United Kingdom, Omaha, Neb, Davie, Fla, Montpellier, France, Wroclaw, Poland, Denver, Colo, and Davos, Switzerland*

Symptom Scores							
Desease	**Author**	**Studies (n)**	**Population**	**Participants**		**Effect Size**	**Heterogeneity**
				Active (n)	**Placebo (n)**	**SMD (95% CI)**	**I^2**
ПКИТ							
Rhinitis	Calderon MA 2007	15	Adults	597	466	-0.73 (-0.97, -0.50)	63%
Asthma	Abramson MJ 2010	34	Adults and children	727	557	-0.59 (-0.83,-0.35)	73%
СЛИТ							
Rhinitis	Wilson D 2003	21	Adults and children	484	475	-0.42 (-0.69, -0.15)	73%
Rhinitis	Penagos M 2006	10	Children	245	239	-0.56 (-1.01, -0.10)	81%
Rhinitis	Radulovic S 2011	49	Adults and children	2333	2256	-0.49 (-0.64, -0.34)	81%
Asthma	Calamita Z 2006	9	Adults and children	150	153	-0.38 (-0.79, 0.03)	64%
Asthma	Penagos M 2008	9	Children	232	209	-1.14 (-2.10, -0.18)	94%
Conjunctivitis	Calderon MA 2011	36	Adults and children	1725	1674	-0.41 (-0.53, -0.28)	59%
House Dust Mites	Compalati E 2009	8	Adults and children	194	188	-0.95 (-1.77, -0.14)	92%
Grass Allergens	Di Bona D 2010	19	Adults and children	1518	1453	-0.32 (-0.44, -0.21)	56%

AMERICAN ACADEMY OF ALLERGY ASTHMA & IMMUNOLOGY

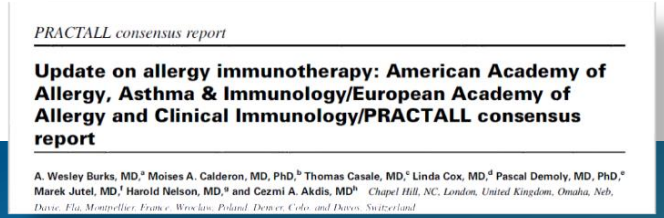
EAACI EUROPEAN ACADEMY OF ALLERGY AND CLINICAL IMMUNOLOGY

Overall effect
Trivial: 0.0 < 0.2
Small: 0.2 < 0.5
Moderate: 0.5 < 0.8
Large: > 0.8

I^2 test (heterogeneity)
0 to 40%: Might not be important
30 to 60%: May be moderate
50 to 80%: May be substantial
75 to 100%: May be considerable

Burks AW, Calderon MA et al. J Allergy Clin Immunol 2013; 131: 1288-96.

Многочисленные двойные слепые, плацебо-контролируемые исследования подтвердили сопоставимую эффективность ПКИТ и СЛИТ в лечении аллергической БА и АР


PRACTALL consensus report

Update on allergy immunotherapy: American Academy of Allergy, Asthma & Immunology/European Academy of Allergy and Clinical Immunology/PRACTALL consensus report

A. Wesley Burks, MD,[a] Moises A. Calderon, MD, PhD,[b] Thomas Casale, MD,[c] Linda Cox, MD,[d] Pascal Demoly, MD, PhD,[e] Marek Jutel, MD,[f] Harold Nelson, MD,[g] and Cezmi A. Akdis, MD[h] *Chapel Hill, NC, London, United Kingdom, Omaha, Neb, Davie, Fla, Montpellier, France, Wroclaw, Poland, Denver, Colo, and Davos, Switzerland*

Безопасность

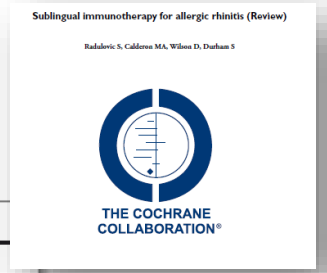
- ПКИТ-индуцированные побочные реакции могут быть локальными или системными. Тяжесть ПКИТ-индуцированных системных реакций варьирует от легких до жизнеугрожающих.
- **СЛИТ** имеет **лучший профиль безопасности**, чем ПКИТ, и это преимущество позволяет проводить лечение в домашних условиях.

Burks AW et al, J Allergy Clin Immunol. 2013 May;131(5):1288-96

AMERICAN ACADEMY OF ALLERGY ASTHMA & IMMUNOLOGY

EAACI EUROPEAN ACADEMY OF ALLERGY AND CLINICAL IMMUNOLOGY

Radulovic 2010 Мета-анализ: Результаты



Нежелательные явления (60 исследований)

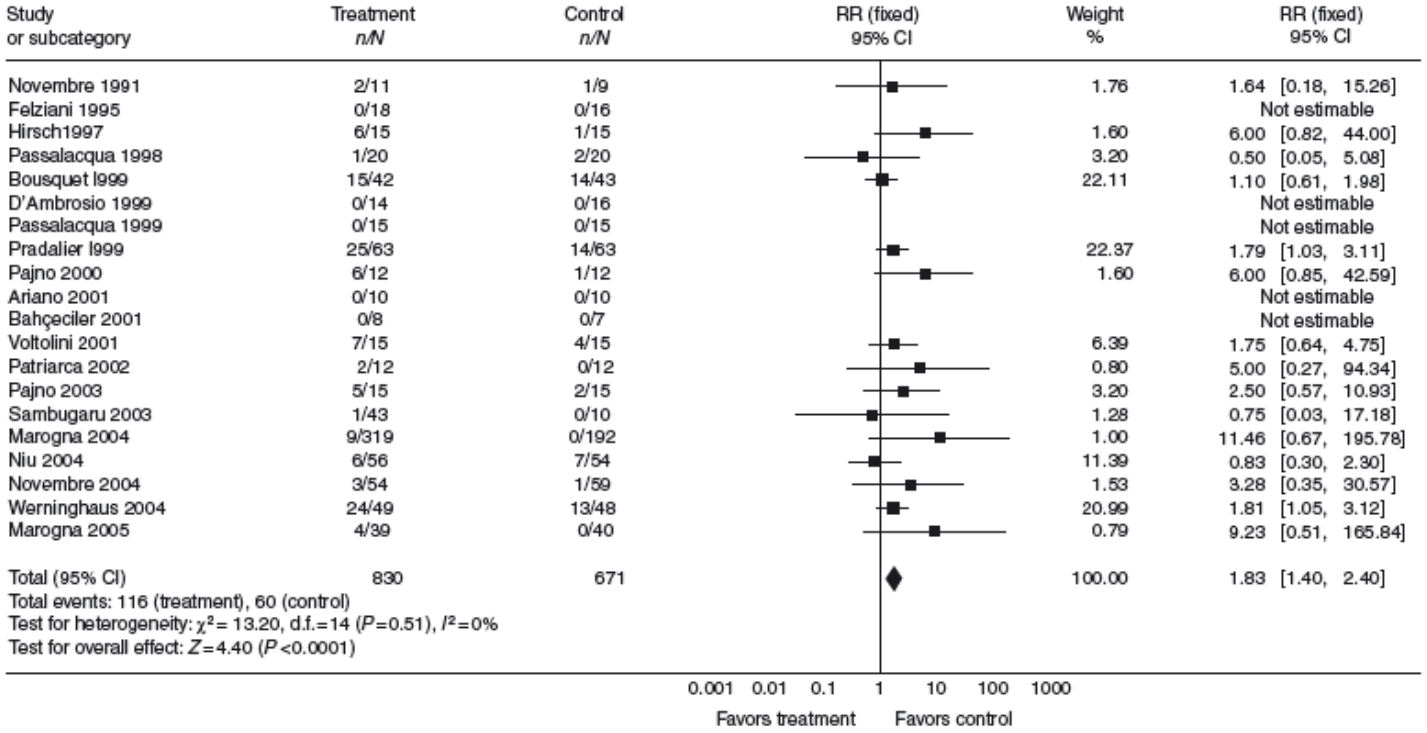
Table 3 Adverse events

Type of reaction	Studies	Sublingual immunotherpay		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)
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

Ни в одном КИ не сообщено о серьезной системной реакции, анафилаксии или использовании адреналина

Безопасность СЛИТ при БА

20 РКИ (1501 пациент с БА) – не было ни одной тяжелой побочной реакции; отмечались только легкие, преимущественно локальные (зуд, эритема, отек в ротовой полости) побочные реакции



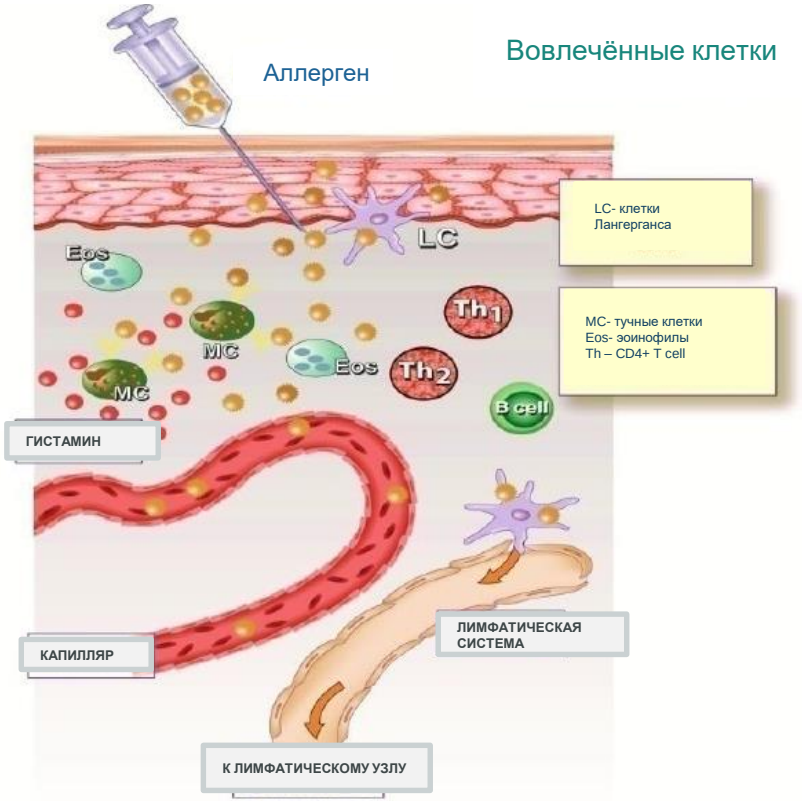
Study or subcategory	Treatment n/N	Control n/N	RR (fixed) 95% CI	Weight %	RR (fixed) 95% CI
Novembre 1991	2/11	1/9		1.76	1.64 [0.18, 15.26]
Felziani 1995	0/18	0/16			Not estimable
Hirsch1997	6/15	1/15		1.60	6.00 [0.82, 44.00]
Passalacqua 1998	1/20	2/20		3.20	0.50 [0.05, 5.08]
Bousquet l999	15/42	14/43		22.11	1.10 [0.61, 1.98]
D'Ambrosio 1999	0/14	0/16			Not estimable
Passalacqua 1999	0/15	0/15			Not estimable
Pradalier l999	25/63	14/63		22.37	1.79 [1.03, 3.11]
Pajno 2000	6/12	1/12		1.60	6.00 [0.85, 42.59]
Ariano 2001	0/10	0/10			Not estimable
Bahçeciler 2001	0/8	0/7			Not estimable
Voltolini 2001	7/15	4/15		6.39	1.75 [0.64, 4.75]
Patriarca 2002	2/12	0/12		0.80	5.00 [0.27, 94.34]
Pajno 2003	5/15	2/15		3.20	2.50 [0.57, 10.93]
Sambugaru 2003	1/43	0/10		1.28	0.75 [0.03, 17.18]
Marogna 2004	9/319	0/192		1.00	11.46 [0.67, 195.78]
Niu 2004	6/56	7/54		11.39	0.83 [0.30, 2.30]
Novembre 2004	3/54	1/59		1.53	3.28 [0.35, 30.57]
Werninghaus 2004	24/49	13/48		20.99	1.81 [1.05, 3.12]
Marogna 2005	4/39	0/40		0.79	9.23 [0.51, 165.84]
Total (95% CI)	830	671		100.00	1.83 [1.40, 2.40]

Total events: 116 (treatment), 60 (control)
Test for heterogeneity: $\chi^2 = 13.20$, d.f.=14 (P=0.51), I^2=0%
Test for overall effect: Z=4.40 (P<0.0001)

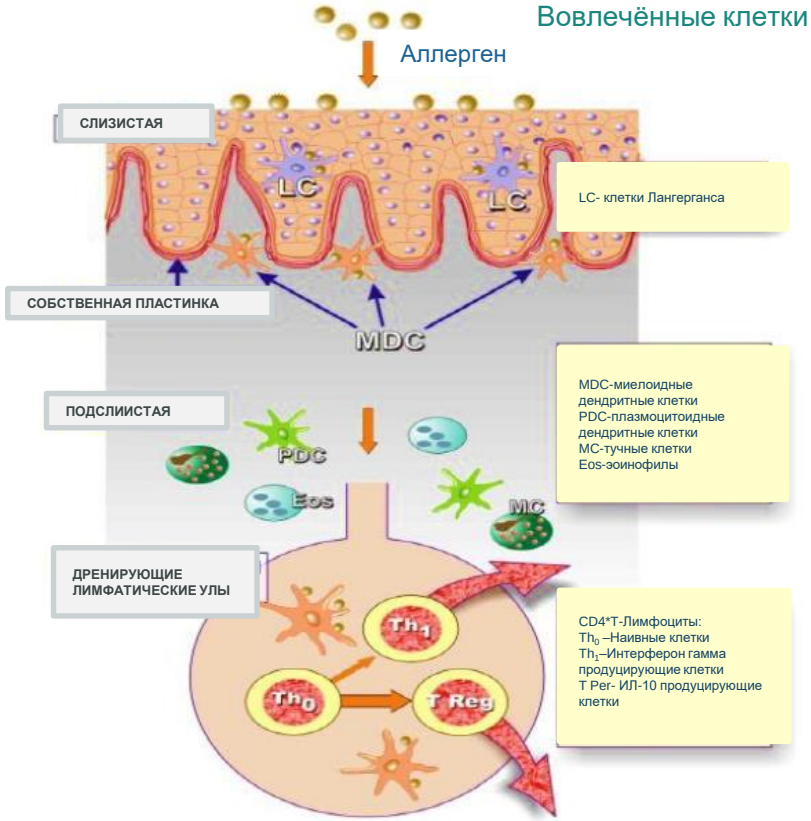
0.001 0.01 0.1 1 10 100 1000
Favors treatment Favors control

Calamita Z *et al*. Efficacy of sublingual immunotherapy in asthma: systematic review of randomized-clinical trials using the Cochrane Collaboration method Allergy 2006; 61:1162-1172

Подкожный и сублингвальный пути введения аллергена. В чём же разница?



ПКИТ



СЛИТ

Calderon MA et al. Sublingual allergen immunotherapy: mode of action and its relationship with the safety profile. Allergy. 2012;67(3):302-311. Allam JP et al. Phl p 5 resorption in human oral mucosa leads to dose-dependent and time-dependent allergen binding by oral mucosal Langerhans cells, attenuates their maturation, and enhances their migratory and TGF-beta1 and IL-10-producing properties. J Allergy Clin Immunol. 2010;126(3):638-645

Физиология орального иммунного ответа

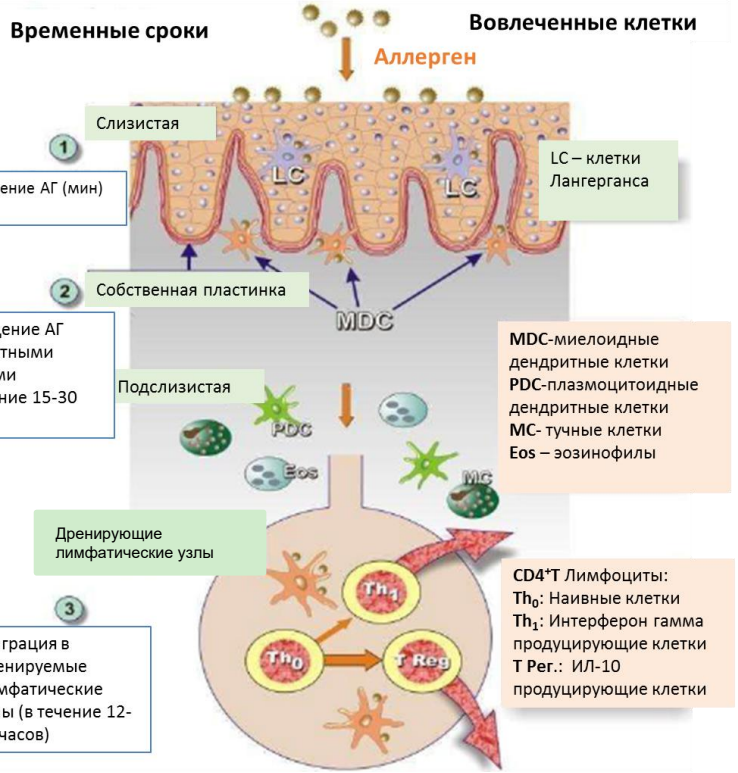
Быстрый захват аллергена дендритными клетками в верхних слоях



Зависящий от времени и дозы процесс[2]

Антигенпрезентирующие клетки => индукция толерантности

провоспалительные клетки => побочные эффекты



- Индукция Th1 и Т-регуляторных клеток; Индукция IgA

L Mascarell et al, JACI, 2008;122,603

Растворение таблетки и высвобождение аллергенов

Растворение и высвобождение аллергенов в течение 2-3 минут

- способствует распределению аллергенов за счет стимуляции слюнотечения;
- способствует оптимальному захвату аллергенов в подъязычной слизистой;
- предотвращает внезапный запуск / активацию провоспалительных клеток, например, тучных клеток, которые выделяют гистамин;
- кинетика высвобождения аллергенов и поглощение аллергенов могут влиять на переносимость препарата.

С этой целью, сублингвальные, быстро растворимые таблетки (Сталлержен) были разработаны для поддержания процесса высвобождения аллергенов в течение 2-3 минут, чтобы способствовать поглощению аллергенов антигенпредставляющими клетками (например, клетками Лангерганса), предотвращая внезапную стимуляцию локальных противовоспалительных клеток (например, мастоцитов) [5].

Кинетика захвата аллергенов АПК в подъязычной слизистой является дозозависимой до точки насыщения и таким образом вносит важный вклад в биодоступность аллергенов[2]

1.Mascarell L et al. The Bioavailability of Allergens in Allergy Tablets Depends on Several Factors. Int Arch Allergy Immunol. 2018;175(4):252-253.
2. Allam JP et al. Phl p 5 resorption in human oral mucosa leads to dose-dependent and time-dependent allergen binding by oral mucosal Langerhans cells, attenuates their maturation, and enhances their migratory and TGF-beta1 and IL- 10-producing properties. J Allergy Clin Immunol. 2010;126(3):638-45 e1.

От таблетки к действию

БИОДОСТУПНОСТЬ

Интенсивность и скорость, с которыми активная субстанция (= аллерген) поглощается из лекарственной формы (= таблетки) и становится доступной на месте действия (= лимфоузел) [1]

… обусловлено…

1

А) Содержанием аллергенов и
Б) кинетикой высвобождения аллергенов после растворения

… и…

2

Влиянием слюны на расщепление аллергенов

… но прежде всего…

3

Поглощением аллергенов сублингвальными клетками эпителия и антигенпредставляющими клетками (пр:клетками Лангерганса)

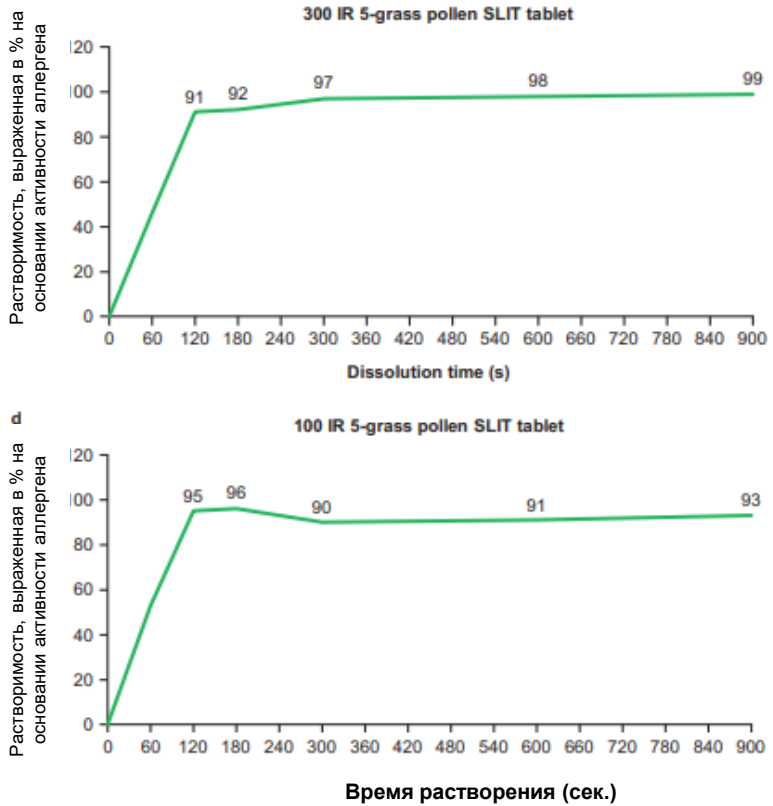
в зависимости от времени
в зависимости от дозы



Поглощение аллергенов –определяющий шаг для действия АСИТ

Маскарелль Л. и другие. Международные архивы по аллергологии и иммунологии 2018; 175: 252-253

Почему нужно удерживать аллерген под языком не менее 2 минут?



-Для исследования использовался метод испытания на растворение, одобренный согласно Европейской
фармакопеи (Евр. Фарм. 2.9.3)

-Анализировалось время растворения шести одинаковых образцов таблеток 300 ИР и 100ИР КДП или пыльцы трав.

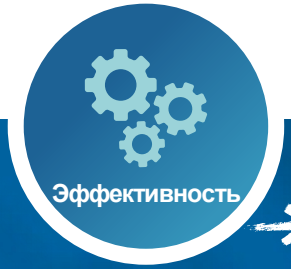
-Количество активного аллергена, высвобождаемого в каждой временной точке, измерялось методом ИФА.

Для максимального захвата аллергенов подъязычными тканями требуется до 5 минут, при этом в течение первой минуты происходит незначительный захват.

Продемонстрировано высвобождение в течение **2 минут более 90%** общего содержания аллергена

Allam JP et al. Phl p 5 resorption in human oral mucosa leads to dose-dependent and timedependent allergen binding by oral mucosal Langerhans cells, attenuates their maturation, and enhances their migratory and TGF-beta1 and IL-10-producing properties. J Allergy Clin Immunol. 2010;126(3):638-645

Поглощение аллергена зависит от времени



- Время удержания под языком (проглатывания) влияет на время контакта между растворенными аллергенами и подъязычными тканями, поскольку проглатывание приводит к удалению основной части неабсорбированных аллергенов из подъязычного пространства, предотвращая дальнейший их захват.

- Сублингвальное удержание должно составлять как минимум 2 минуты. Раннее проглатывание (например, на первой минуте), может уменьшить захват аллергенов.

Allam JP et al. Phl p 5 resorption in human oral mucosa leads to dose-dependent and timedependent allergen binding by oral mucosal Langerhans cells, attenuates their maturation, and enhances their migratory and TGF-beta1 and IL-10-producing properties. J Allergy Clin Immunol. 2010;126(3):638-645

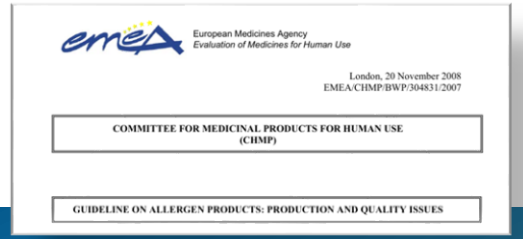
Белая книга EAACI



Несмотря на то, что существует множество доказательств как для ПКИТ, так и для СЛИТ в целом, различными научными сообществами рекомендуется проведение специфической оценки каждого конкретного препарата, поскольку **общий эффект класса в АСИТ отсутствует**.

http://www.eaaci.org/resources/books/white-paper.html

Почему у препаратов для АСИТ отсутствует общий класс-эффект?


European Medicines Agency
Evaluation of Medicines for Human Use

London, 20 November 2008
EMEA/CHMP/BWP/304831/2007

COMMITTEE FOR MEDICINAL PRODUCTS FOR HUMAN USE
(CHMP)

GUIDELINE ON ALLERGEN PRODUCTS: PRODUCTION AND QUALITY ISSUES

Стандартиация

Разные подходы к стандартизации аллергенов у производителей

- Стандартизация является необходимым условием производства диагностических и лечебных препаратов для АСИТ.
- Используемые методы стандартизации измеряют активность, гарантируют постоянство состава и стабильность препаратов.
- Европейским агентством лекарственных средств (EMEA) принято руководство по производству и контролю качества препаратов на основе аллергенов.
- Методы стандартизации:
  - Биологическая стандартизация (in vivo)
  - Биохимическая и иммунологическая стандартизация (in vitro)

John Wiley and Sons, Ltd; Bonertz, A.; Roberts, G. et all. Allergen manufacturing and quality aspects for allergen immunotherapy in Europe and the United States: An analysis from the EAACI AIT Guidelines Project. Allergy; Volume 73, Issue 4; p:816-826; 4/2018;

Содержание активного вещества и режим приёма



Taylor & Francis

Expert Review of Clinical Immunology

Comparison of allergenic extracts from different origins: the value of the FDA's bioequivalent allergy unit (BAU)

Клиническая эффективность СЛИТ и любой иммунотерапии аллергенами является дозо-зависимой[1], врачи должны иметь возможность оценить и сравнить активность различных доступных препаратов.

Пересчет иммунологической активности различных препаратов в биоэквивалентные аллергенные единицы (**BAU**), единицу измерения аллергенной активности, одобренную и признанную FDA*, позволяет:

- напрямую сравнивать аллергенный потенциал[2]
- лучше понять причины различий в применении и дозировке препаратов[3]

*Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов

1. Calderón MA, Larenas D, Kleine-Tebbe J, Jacobsen L, Passalacqua G, Eng PA, et al. European Academy of Allergy and Clinical Immunology task force report on 'dose-response relationship in allergen-specific immunotherapy'. Allergy. 2011;66(10):1345-59.
2. Passalacqua G, Sastre J, Pfaar O, Wahn U, Demoly P. Comparison of allergenic extracts from different origins: the value of the FDA's bioequivalent allergy unit (BAU). Expert Rev Clin Immunol. 2016;12(7):733-9.
3. Batard, T; Nony, E; Hrabina, M; Chabre, H; Frati, F; Moingeon, P. Advances in the quantification of relevant allergens in allergenic extracts. European Annals of Allergy and Clinical Immunology; Volume 45, Issue Suppl 2; p:33-7; 10/1/2013

Содержание активного вещества и режим приёма



При расчетах с использованием единиц BAU **аллергенная активность** таблеток для **СЛИТ с пятью травами в три раза превышала таковую таблеток с одной травой**. Высокое содержание аллергенов в таблетке пяти трав не связано с какими-либо отклонениями в параметрах безопасности[2].

1. https://search.usa.gov/search?query=grastek&affiliate=fda1
2. Ddier A, Bons B. Safety and tolerability of 5-grass pollen tablet sublingual immunotherapy: pooled analysis and clinical review. Expert Opin Drug Saf. 2015;14(5):777-88.

Почему с точки зрения механизма АСИТ нужны высокие дозы?

ORIGINAL ARTICLE AIRWAY DISEASES

European Academy of Allergy and Clinical Immunology task force report on 'dose–response relationship in allergen-specific immunotherapy'

M. A. Calderón[1], D. Larenas[2], J. Kleine-Tebbe[3], L. Jacobsen[4], G. Passalacqua[5], P. A. Eng[6], E. M. Varga[7], E. Valovirta[8], C. Moreno[9], H. J. Malling[10], E. Alvarez-Cuesta[11], S. Durham[1] & P. Demoly[12]

- Концепция дозозависимой эффективности справедлива для сублингвального и подкожного путей введения аллергена как для клинических, так и для иммунологических конечных точек[1,2,3].
- Исследования СЛИТ и ПКИТ продемонстрировали дозозависимые эффекты в отношении клинической эффективности[1,4].

> The data reported here demonstrate dose-dependent binding of Phl p 5 to oLCs with a saturation of binding, which is in line with clinical SLIT studies demonstrating a dose-dependent clinical efficacy.[17,18] The observed time-dependent saturation of Phl p 5

Источник: 1

- Клетки Лангерганса активируются в достаточной степени только при использовании высоких доз[1]

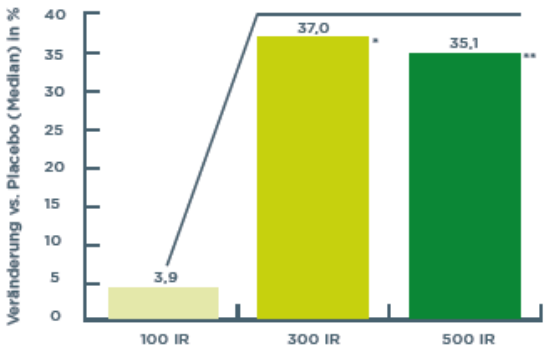
- **Поглощение аллергена зависит от дозы: для определения эффективной дозы необходимы исследования по определению дозы.**

1.Allam JP, et al. J Allergy Clin Immunol. 2010; 126: 638-645
2. Didier A et al. J Allergy Clin Immunol 2007; 120: 1338-45
3.Durham SR et al. J Allergy Clin Immunol 2006; 117: 802-9
4. Passalacqua G et al. Expert Rev Clin Immunol 2016; 12: 733-9

Исследования по определению дозы при проведении АСИТ

Oralair®

Шкала общих симптомов риноконъюнктивита



*p=0,0002 **p=0,0029

Образование плато -> оптимальная доза 300 ИР

Соотношение «доза-эффект» и определение (подбор) дозы:

- Различные дозировки проявляют разные эффекты
- Важно достижение «плато», когда дальнейшее увеличение дозы больше не проявляет более сильного эффекта
- Это и будет самая эффективная доза

Клиническая эффективность аллерген-специфической иммунотерапии зависит от дозы.[3]

1. Didier A et al. J Allergy Clin Immunol 2007; 120: 1338-45
2. Durham SR et al. J Allergy Clin Immunol 2006; 117: 802-9
3. Passalacqua G et al. Expert Rev Clin Immunol 2016; 12: 733-9

Взаимосвязь общей аллергенной активности и протоколов лечения

Оптимальная доза таблетки на основе пыльцы 5 трав подтверждена как 9000-BAU, более высокая доза не принесла дополнительной пользы [32]. Эта доза показывает долгосрочную эффективность, если прописана в предсезонно-сезонном режиме [35]. Высокий потенциал таблетки 5 трав, по всей видимости, не связан с какими-то проблемами безопасности или плохой переносимостью [36].

Источник: 1

300 ИР = 9.000 BAU

Оптимальная доза

↓

Эффективно в качестве предсезонно-сезонного лечения

Для таблетки на основе пыльцы 1 травы, 2800 BAU (75,000 SQ-T) была определена как доза выбора, которая оказалась более эффективной, чем 2500 и 25,000 SQ-T [21]. Эта доза также проявила долгосрочную эффективность, когда была прописана непрерывно круглый год [37].

Источник: 1

75000 SQ = 2.800 BAU

«Доза выбора»

↓

Эффективна в качестве длительного (круглогодичного) лечения

Passalacqua G et al. Expert Rev Clin Immunol 2016; 12: 733-9

Расширение возможностей АСИТ.
Оптимизация результатов лечения пациентов.

СЛИТ имеет лучший профиль безопасности, чем ПКИТ, и это преимущество позволяет проводить лечение в домашних условиях.[1]

Сублингвальное удержание должно составлять как минимум 2 минуты. Раннее проглатывание, может уменьшить захват аллергенов.[2]

Клиническая эффективность аллерген-специфической иммунотерапии зависит от дозы.[3]

1. Burks AW et al, J Allergy Clin Immunol. 2013 May;131(5):1288-96
2Allam JP et al. Phl p 5 resorption in human oral mucosa leads to dose-dependent and timedependent allergen binding by oral mucosal Langerhans cells, attenuates their maturation, and enhances their migratory and TGF-beta1 and IL-10-producing properties. J Allergy Clin Immunol. 2010;126(3):638-645
3. Passalacqua G et al. Expert Rev Clin Immunol 2016; 12: 733-9