

# **Immunoterapia sublinguale: un valido strumento nel bambino allergico?**

A large, ornate fountain in a park with a grand building in the background. The fountain is the central focus, with water spraying upwards and outwards. The background features a large, multi-story building with many windows, surrounded by trees and a green lawn. The scene is captured in a warm, golden light, suggesting late afternoon or early morning.

**Alessandro Fiocchi  
Melloni Pediatria  
Milano**

**Caserta, 30 maggio 2008**





# Treatment strategy

Available treatments for allergic diseases include

Allergen avoidance

Pharmacotherapy

**SIT**

Patient education



# La forma e la sostanza



Sostanza: ciò di cui è fatta una cosa  
(ex quo)

Forma: ciò per cui una cosa è quella  
che è





## La forma e la sostanza



**Sostanza: estratto allergenico per il trattamento iposensibilizzante**

**Forma: epicutanea, intradermica, sottocutanea, orale, nasale, inalatoria, sublinguale**





# La forma e la sostanza

- Quanti tipi di ITS esistono in commercio
- Qual è lo spettro delle condizioni che possono giovare della immunoterapia specifica
- Ci sono studi di confronto tra le diverse forme?
  - Dunque, come ci regoliamo?



## Original Article

# Standards for practical allergen-specific immunotherapy

Alvarez-Cuesta, J. Bousquet, G. W. Canonica, S. R. Durham, H.-J. Malling, E. Valovirta

EAACI, Immunotherapy Task Force

## Definition of allergen-specific immunotherapy

is the practice of administering gradually increasing quantities of an allergen extract or product to an allergic subject to ameliorate the symptoms associated with the disease. It is a subsequent exposure to the causative allergen.

It induces clinical and immunologic tolerance, has long-term efficacy and may prevent the progression of allergic disease. Allergen-specific immunotherapy also improves the quality of life of allergic patients.

**This definition is based on category I evidence.**



# La sostanze immunoterapiche in commercio

1. Estratti allergenici - pollini
2. Estratti allergenici - acari
3. Estratti allergenici – peli animali
4. Estratti allergenici – micofiti
5. Estratti allergenici - imenotteri







# Le forme dell'immunoterapia specifica in commercio

1. Sottocutanea: acquosa – ritardo – allergoide
  2. Nasale: in polvere per inalazione
  3. Sublinguale: acquosa – allergoide



# Immunoterapia specifica iniettabile ritardo adsorbita su idrossido di alluminio:

ALK

Esiste anche Pangramin Iniettivo  
Depot, più usato perché più  
maneggevole.

A  
Der  
Epiteli a  
Micofiti  
Imenotteri



# Immunoterapia specifica ritardo adsorbita su allume o su L-tirosina



Graminacee

Erbe

Alberi

Dermatophagoides

Peli animali

Micofiti



# Immunoterapia specifica sottocutanea ritardo (coprecipitato in calcio fosfato)



Graminacee

Erbe

Alberi

Dermatophagoides

Epiteli animali

Miceti



Immunoterapia specifica iniettabile ritardo  
adsorbita su idrossido di alluminio: Alustal™  
adsorbita su calcio fosfato: Phostal™



Graminacee

Erbe

Alberi

Dermatophagoides

Epiteli animali

Micofiti



# Estratti allergenici per ITS iniettiva disponibili in Italia

<i>Ditta</i>	<i>Estratti</i>	<i>Confezione</i>	<i>Note</i>
Alk Abellò Linea Alk	Alutard SQ (adsorbito su idrossido di alluminio)	4 flaconi 100-1000-10.000-100.000 SQ U/ml – Flaconi di mantenimento (100.000 SQ U/ml)	Ampia disponibilità di allergeni
Alk Abellò Linea Abellò	Pangramin iniettivo depot (adsorbito su idrossido di alluminio)	3 flaconi 10-100-1000 STU/ml o NTU/ml – Flaconi di mantenimento (1000 STU/ml o NTU/ml)	Ampia disponibilità di allergeni
Allergy Therapeutics Italia	Tyrosin S (adsorbito in tirosina)	2 flaconi (1.250-10.000 TU/ml) (per i bambini è previsto un flacone da 156,25 TU/ml) Flaconi di mantenimento da 10.000 TU/ml	Ampia disponibilità di allergeni
Analergo	Estrattii adsorbiti su idrossido di alluminio	3 flaconi 100-1000-10.000 U. RAST/ml – Flaconi di mantenimento (10.000 U. RAST/ml)	Ampia disponibilità di allergeni
	Estratti adsorbiti in I-tirosina	3 flaconi 100-1000-10.000 U. RAST/ml – Flaconi di mantenimento (10.000 U. RAST/ml)	Disponibile per acari, Graminacee, Parietaria, Asteracee, Oleacee, Betulacee, Cupulifere, Corylus a.

# Estratti allergenici per ITS iniettiva disponibili in Italia

AL Allergy	Depothal F.I.T. (adsorbito su idrossido di alluminio)	4 flaconi (20-200-2.000-20.000 A.U. o N.U./ml) – Flaconi di mantenimento (20.000 A.U. o N.U./ml)	Ampia disponibilità di allergeni
Farma	Estratti coprecipitati in idrossido di alluminio	3 flaconi 100-1000-10.000 U./ml – Flaconi di mantenimento (10.000 U./ml)	Disponibile per i principali pollini, per acari, per Alternaria e per derivati del gatto e del cane
	Estratti coprecipitati in calcio fosfato	3 flaconi 100-1000-10.000 U./ml – Flaconi di mantenimento (10.000 U./ml)	Disponibile per Graminacee, Parietaria, betulla-ontano-nocciolo e Dermatofagoidi
erck - ttore allergologico	Estratti adsorbiti su idrossido di alluminio	3 flaconi 50-500-5000 UT/ml – Flacone di mantenimento (5000 UT/ml)	Ampia disponibilità di allergeni
RM	Estratti adsorbiti in idrossido di alluminio	3 flaconi (10-100-1000 U.B./ml) – Flacone di mantenimento (1000 U.B./ml)	Ampia disponibilità di allergeni
allergenes	Phostal (adsorbito in calcio fosfato)	4 flaconi (0,01-0,1-1-10 IR o IC/ml) – 1 flacone di mantenimento (10 IR o IC/ml)	Ampia disponibilità di allergeni

Errigo E. Linee guida SIAIC sull'immunoterapia specifica delle allergopatie respiratorie. Giorn It Allergol Immunol Clin 2002; 12:167-89

# Allergoide iniettabile modificato con glutaraldeide ed adjuvante alluminio

Permette di raggiungere la dose di  
mantenimento con solo 4  
somministrazioni – efficacia  
prestagionale

C  
Pan  
Olivo  
Betulla  
Dermatophagoide





# Allergoidi per ITS iniettiva disponibili in Italia

<p>Alk Abellò linea Abellò</p>	<p>Estratto modificato Abellò (in glutaraldeide) ALK 7 (terapia iniettiva ritardo prestagionale)</p>	<p>4 flaconi 50-150-400-400 STU/ml – Flaconi di mantenimento (400 STU/ml) 2 flaconi 30-1.000 SE/ml per terapia breve prestagionale</p>	<p>Ampia disponibilità di allergeni Disponibile per mix Graminacee, mix alberi, betulla, Artemisia</p>
<p>Allergy Therapeutics Italia</p>	<p>Quattro + MPL adjuvant (allergeni modificati con glutaraldeide, adsorbiti in tiroxina, con MPL adiuvante)</p>	<p>4 flaconi (300-800-2.000-2.000 SU/ml)</p>	<p>Disponibile per mix Graminacee, mix alberi (betulla, nocciolo, ontano) Parietaria, Betulla, Lanciuolo e Olivo</p>
	<p>MATA PFS (allergeni modificati con glutaraldeide, adsorbiti in tirosina)</p>	<p>6 siringhe predosate (300-800-2.000-2.000-2.000-2.000 S.U. ODC/dose)</p>	<p>Disponibile per mix Graminacee e mix alberi (betulla, nocciolo, ontano)</p>
	<p>MATA Free dose (allergeni modificati con glutaraldeide, adsorbiti in tirosina)</p>	<p>3 flaconi (600-1600-4.000 S.U./ml) + flacone di prolungamento (4.000 S.U./ml). Per bambini è previsto anche un flacone 0 (200 S.U./ml).</p>	<p>Disponibile per mix Graminacee, mix alberi (betulla, nocciolo, ontano) Parietaria, Ambrosia, Betulla, Lanciuola e Olivo</p>

# Allergoidi per ITS iniettiva disponibili in Italia

nallegro	Allergoidi modificati con glutaraldeide, adsorbiti in tirosina	1 flacone multidose da 5 ml (10.000 U. RAST/ml). Flacone di mantenimento da 5 ml (10.000 U. RAST/ml)	Betulla, Lanciuola e Olivo Disponibile per acari mix, Graminacee, Parietaria, Olivo e Betulacee
AL Allergy	Purethal (allergoidi ritardo, pollini di alluminio)	Flaconi ad unica concentrazione (500 µg/ml). adsorbiti su idrossido	Disponibile per i principali Volume di manteniment
,5 ml	Purethal acaro	1 solo flacone ad unica concentrazione (15 µg/0,5 ml) Volume di mantenimento: 0,5 ml	Disponibile per acari
Merck – ettore allergologico	Allergoidi ritardo (allergeni modificati con formaldeide), adsorbiti in idrossido di alluminio	2 flaconi 1000-10.000 UT/ml – Flacone di mantenimento (10.000 UT/ml)	Disponibili per mix Graminacee, Artemisia, Parietaria, Lanciuola, Betulla, Ontano, Nocciolo, Olivo

# Estratto allergenico ad uso topico nasale per immunoterapia specifica (senza e con adiuvante batterico)



- Graminacee
- Erbe
- Alberi
- Acari



# Immunoterapia nasale



Allerkin: immunoterapia specifica intranasale (polvere)

Graminacee

Graminacee + Cynodon

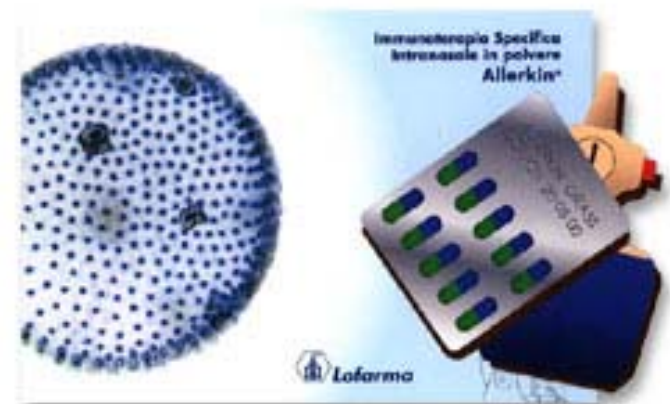
Parietaria

Ambrosia

Olivo

Betulacee

Dermatophagoides



# Estratti allergenici per ITS topica nasale disponibili in Italia

<i>Ditta</i>	<i>Estratto</i>	<i>Confezione</i>	<i>Note</i>
Anallergo	Estratto per terapia topica nasale	Flaconi erogatori dosati (1 puff = 80 ml) (125-250-500-500 -1.000-2.000-4.000 U. RAST/ml) – Flaconi di mantenimento alla dose richiesta	Disponibile per Dermatofagoidi ed acari minori, Graminacee, Parietaria, Asteracee, Betulacee e Oleacee
iofarma	Allerkin (polvere da inalare con apposito insufflatore)	Blister capsule di polvere a dosaggio costante (40 UA/capsula) - Flaconi di mantenimento	Disponibile per Dermatofagoidi, Graminacee, Parietaria, Amrosiacee, Betulacee e Oleacee
SARM	Estratto per terapia intranasale	4 flaconi erogatori dosati (1 puff = 100 ml) (125-250-500-1.000 U.B./ml) – Flaconi di mantenimento alla dose richiesta	Ampia disponibilità di allergeni

# Allergoide orale



LAIS

Le compresse vanno poste nel cavo orale e trattenute fino al completo scioglimento, che avviene in 1 o 2 minuti.

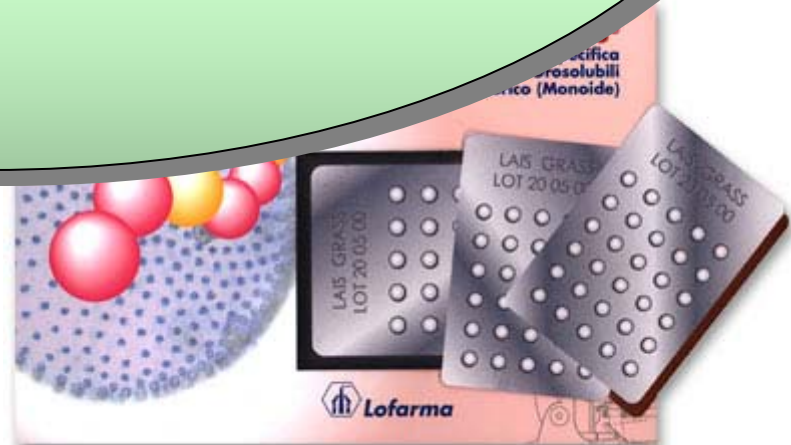
Gr

Parieta

Ambrosia

Olivo

Dermatophagoides



# Allergoide orale/sublinguale

Lof

ale

Le gocce vanno poste nel cavo orale, ad esempio utilizzando un cucchiaino, e trattenute possibilmente 1 o 2 minuti prima di deglutire.

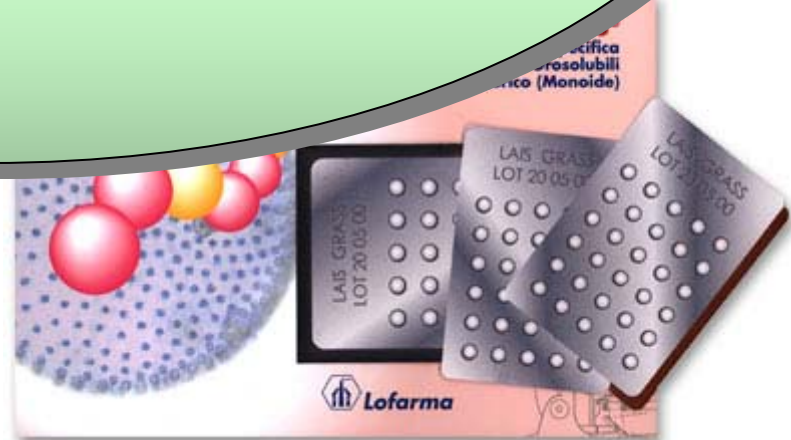
Gr

Parieta

Ambrosia

Olivo

Dermatophagoides



# Immunoterapia specifica sublinguale: Pangramin SLIT™



Graminacee

Erbe

Alberi

Dermatophagoides

Peli animali

Micofiti





# Immunoterapia specifica sublinguale: Slit-One™



Graminacee

Erbe

Alberi

Dermatophagoides

Cane, gatto

Alternaria



# Immunoterapia specifica sublinguale

## Staloral™ – Staloral 300™



Graminacee

Erbe

Alberi

Dermatophagoides

Epiteli animali

Micofiti



# Estratto allergenico ad uso sublinguale per immunoterapia specifica



- Graminacee
- Erbe
- Alberi
- Dermatophagoides
- Gatto
- Micofiti
- Farina di grano



# Immunoterapia specifica sublinguale: Grazax™



Graminacee (Phleum pratense)

Liofilizzato orale in compresse autodissolventisi

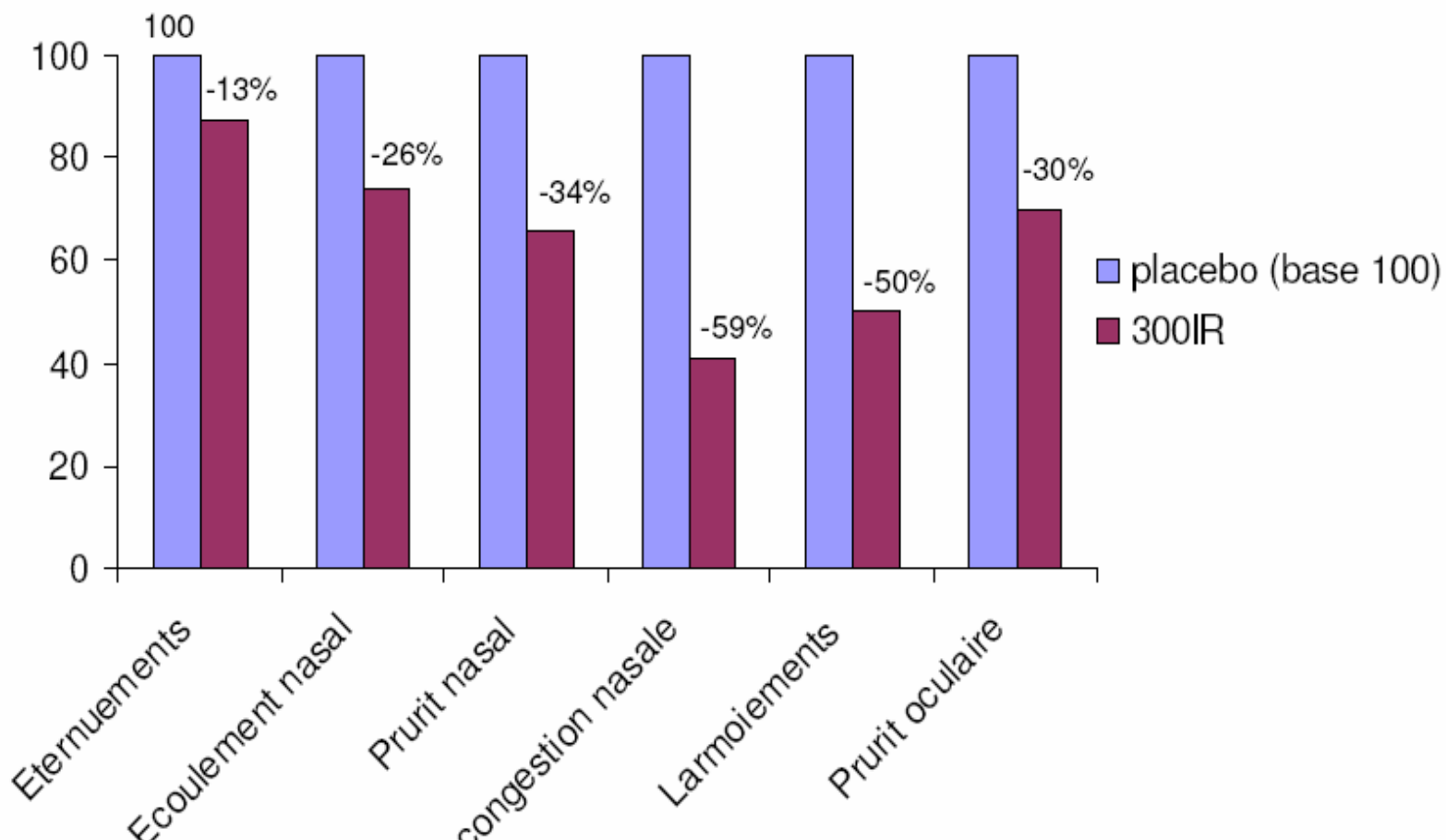
Via sublinguale

> 18 anni



# Sur les symptômes pris individuellement, l'efficacité du 300 IR est confirmée

Scores individuels  
 $p < 0.03$



# Estratti allergenici per ITS sublinguale disponibili in Italia

<i>Etichetta</i>	<i>Estratto</i>	<i>Confezione</i>	<i>Note</i>
k Abellò linea Abellò	Pangramin sublinguale	6 flaconi gocce (1,6-8-40-200-1.000 STU/ml) – Flaconi di mantenimento (1000 STU/ml)	Ampia disponibilità di allergeni
	Pangramin sublinguale (trattamento breve pollini)	7 flaconi gocce (1,6-8-40-200-1.000 STU/ml) – Flaconi di mantenimento (1000 STU/ml)	Disponibile per i principali pollini
Allergy Therapeutics Italia	Oralvac	3 flaconi gocce (100-1000-10.000 TU/ml) – Per i bambini anche un flacone 0 da 10 TU/ml) – Flacone di mantenimento (10.000 TU/ml)	Ampia disponibilità di allergeni
Phallergo	Estratto sublinguale	3 flaconi gocce (100-1000-10.000 U. RAST/ml) – Flaconi di mantenimento (10.000 U. RAST/ml)	Disponibile per Dermatofagoidi, Graminacee, Parietaria, Composite, Olivo, Cipresso, Betulla, Nocciolo, Micofiti (tra cui l'Alternaria), derivati del gatto

Errigo E. Linee guida SIAIC sull'immunoterapia specifica delle allergopatie respiratorie. Giorn It Allergol Immunol Clin 2002; 12:167-89

# Estratti allergenici per ITS sublinguale disponibili in Italia

AL Allergy	Sublivac B.E.S.T.	2 flaconi gocce (2.000-10.000 A.U. o N.U./ml) – Flaconi di mantenimento (10.000 A.U. o N.U./ml)	Disponibile per Dermatofagoidi, principali pollini, Aspergillus, derivati di gatto, cane e cavallo
erck	Preparato Allergopharma ad assorbimento sublinguale	3 flaconi gocce (100-1.000-10.000 UT/ml) – Flaconi di mantenimento (10.000 UT/ml)	Ampia disponibilità di allergen
ARM	Estratto sublinguale	4 flaconi gocce (40-200-1.000-1.000 U.B./ml) – Flaconi di mantenimento (1.000 U.B./ml)	Ampia disponibilità di allergen
allergenes Italia	Staloral	4 flaconi gocce (0,1-1-10-100 IR o IC/ml) -- Flaconi di mantenimento (100 IR o IC/ml)	Ampia disponibilità di allergen

Errigo E. Linee guida SIAIC sull'immunoterapia specifica delle allergopatie respiratorie. Giorn It Allergol Immunol Clin 2002; 12:167-89



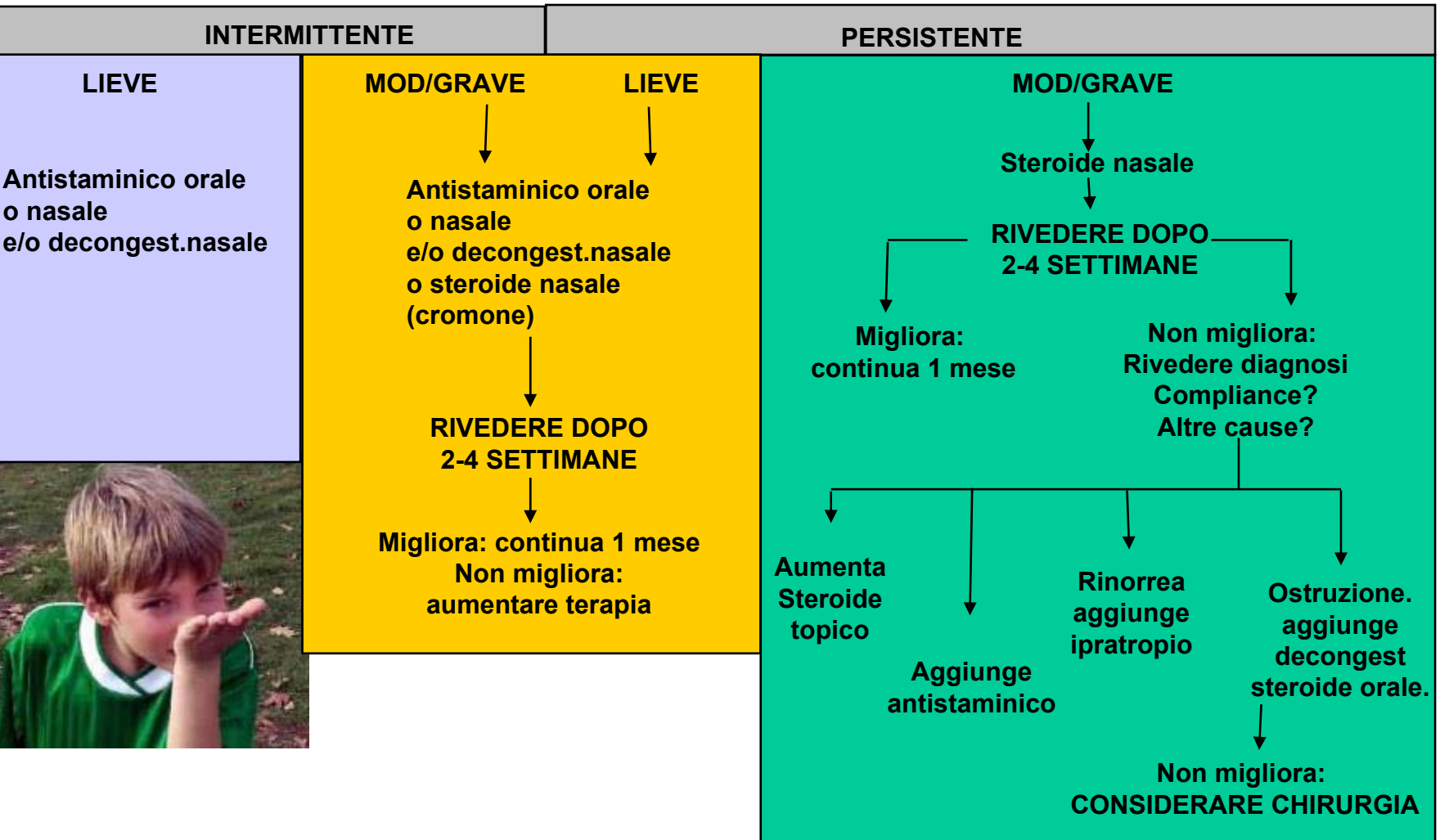
# La forma e la sostanza

- Quanti tipi di ITS esistono in commercio
- Qual è lo spettro delle condizioni che possono giovare della immunoterapia specifica
- Ci sono studi di confronto tra le diverse forme?
  - Dunque, come ci regoliamo?





# Trattamento della rinite





# Asthma does not remit during adolescence

Mean age  $\pm$  SD at the onset of puberty: 12.2  $\pm$  1 years

1. NW - No wheezing: 51%
2. IUW - Infrequent unremitting wheezing: 5%
3. IRW - Infrequent remitting wheezing: 12%
4. UA - Unremitting asthma: 12%
5. RA - Remitting asthma: 9%
6. IW - Wheezing attacks only after puberty (incident wheezing): 11%



Guerra S. Persistence of asthma symptoms during adolescence: role of obesity and age at the onset of puberty. *Am J Respir Crit Care Med.* 2004; 170:78-8

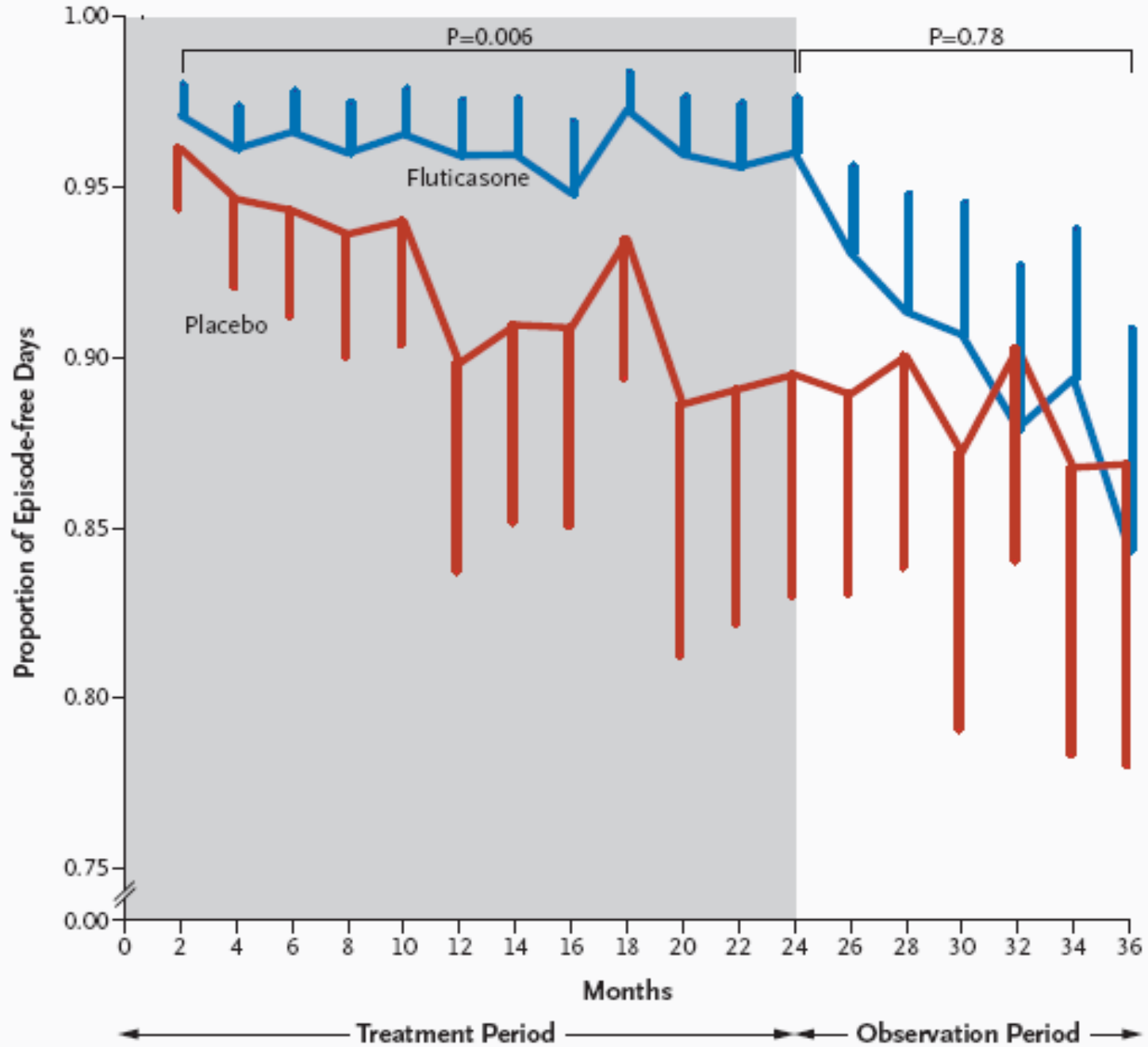


# Allergy factors associated with unremitting asthma

SPT+	NW	IRW	IUW	RA	UA	P
6 years	26.4	29.5	53.8	54.0	73.2	0.0001
11 years	42.8	50.0	75.8	62.7	84.8	0.0001
16 years	63.5	61.9	85.2	80.0	95.5	0.0001



Guerra S. Persistence of asthma symptoms during adolescence: role of obesity and age at the onset of puberty. *Am J Respir Crit Care Med.* 2004; 170:78-85



Although many drugs are effective and without significant side-effects, drugs represent a symptomatic treatment,.....

.. immunotherapy represents the only treatment that might alter the natural course of the disease

Moller C. Pollen immunotherapy reduces the development of asthma in children with seasonal rhinoconjunctivitis (the PATstudy). *J Allergy Clin Immunol* 2002;109:251–6

Novembre E. Coseasonal sublingual IT reduces the development of asthma in children with allergic rhinoconjunctivitis. *J Allergy Clin Immunol* 2004;114:851–7

Durham SR. Long-term clinical efficacy of grass-pollen immunotherapy. *N Engl J Med* 1999;341:468–475.

**DRUGS**

**SIT**

**Prompt action**

**YES**

**NO**

**Preventive effect**

**NO**

**YES**

**Side effects**

**YES**

**NO**

**Cost**

**LOW**

**HIGH**

**Long lasting**

**NO**

**YES**

# Tattica

- Programmazione, esecuzione e controllo ottimale di ogni singola azione all'interno della strategia
- Ha l'obiettivo di vincere la singole battaglie



Carl Von Clausewitz. Von  
Kriege Berlin 1832



# Strategia

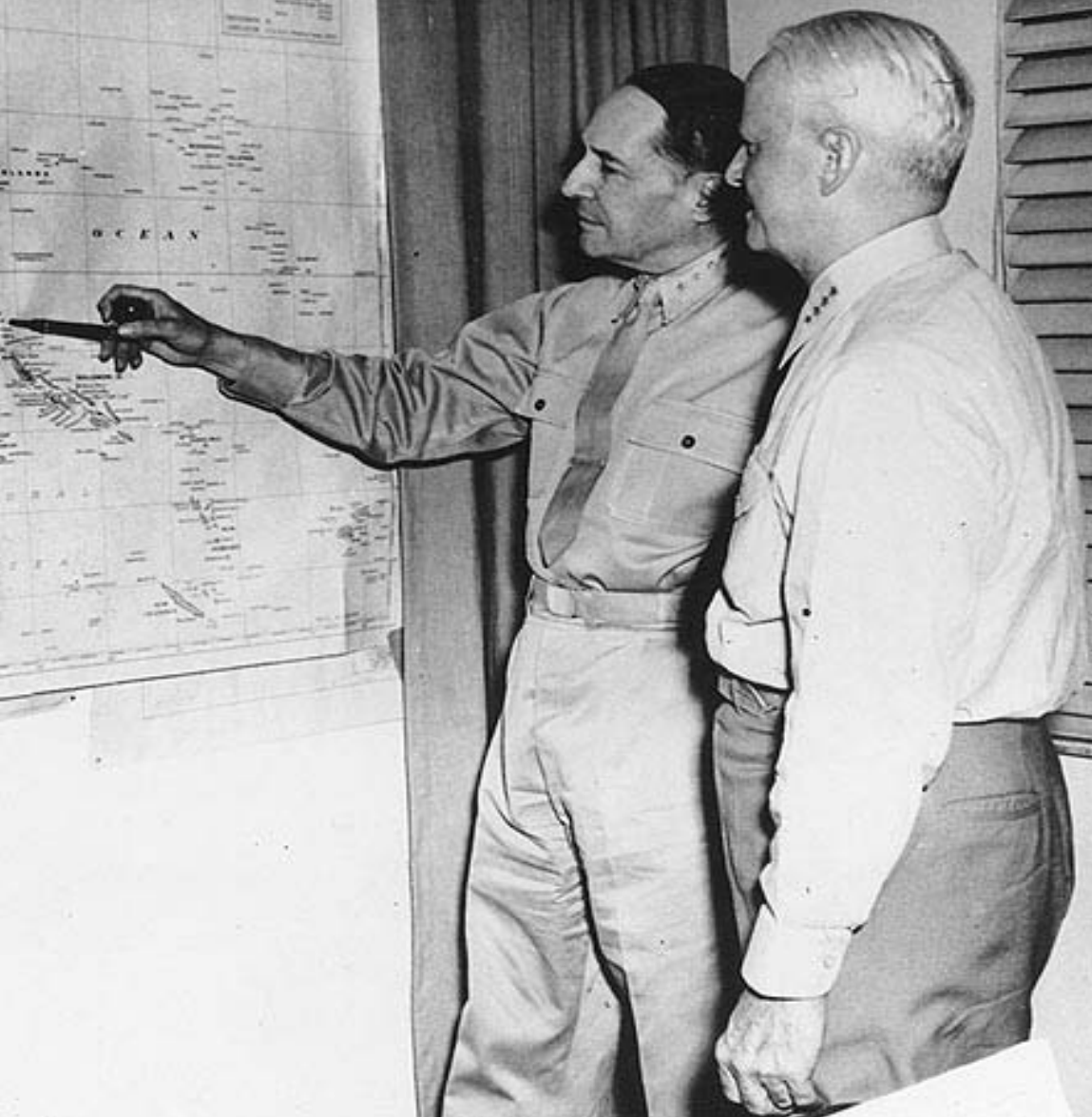
- Piano generale di azioni usate per impostare e successivamente coordinare le azioni concrete tese a raggiungere lo scopo, in modo da dare loro la massima efficacia.
- La strategia si applica a tutti i campi in cui per raggiungere l'obiettivo sono necessarie una serie di operazioni separate, la cui scelta non è unica e/o il cui esito è incerto, e che quindi non possono essere pianificate a priori ma devono essere decise di volta in volta.





**CIU STRATEGIC No 1**

Mercator Projection  
MAY 1943



# Subcutaneous immunotherapy

Efficacy using inhalant allergens



75 double-blind, placebo-controlled studies published from 1980 to 2005 (15 out of the 75 studies included children)

**clinically relevant decreases in symptom-medication scores**

# Subcutaneous immunotherapy

Long-lasting effect

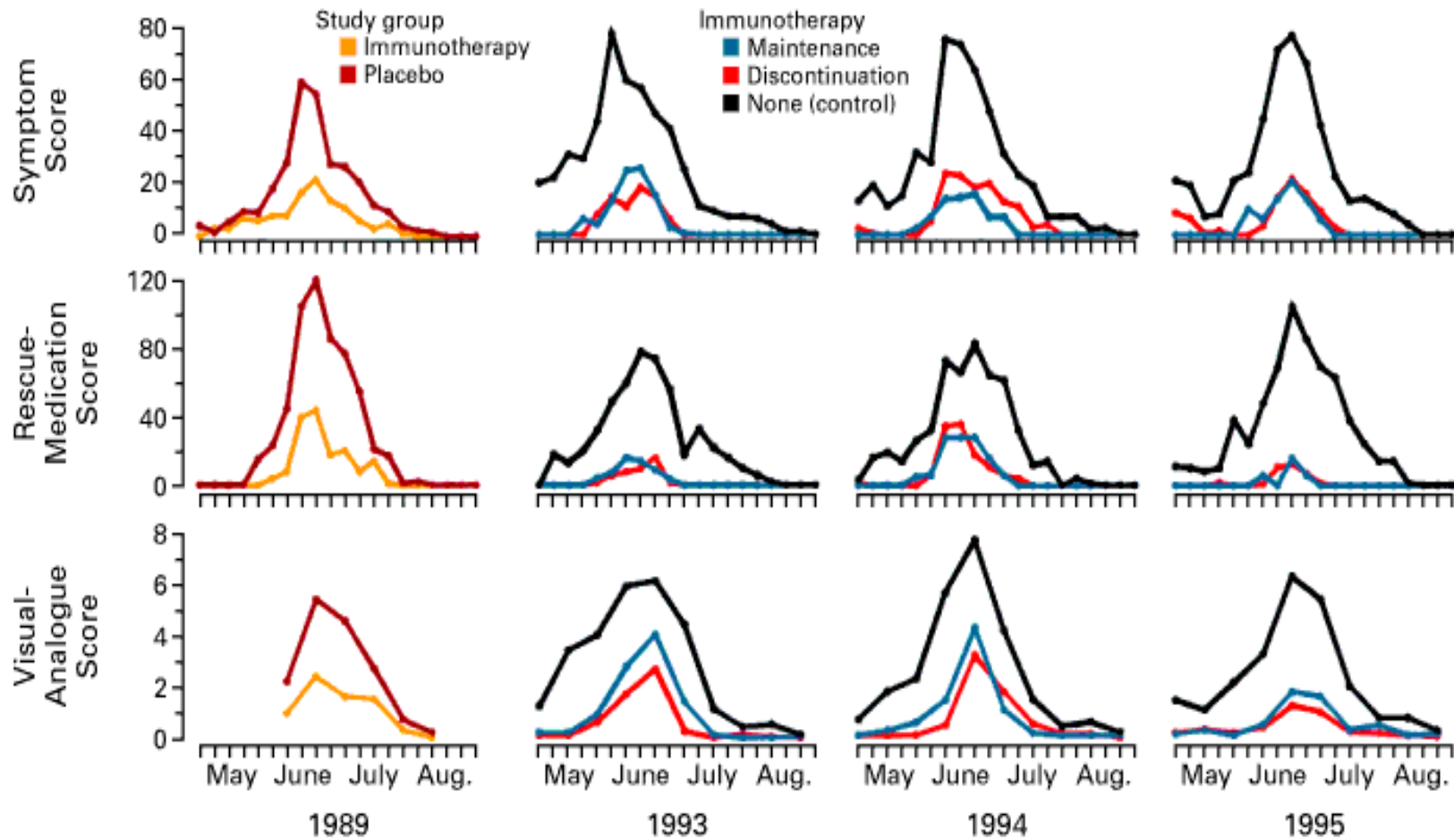


Long-term efficacy of immunotherapy following a double-blind, placebo-controlled withdrawal of the treatment

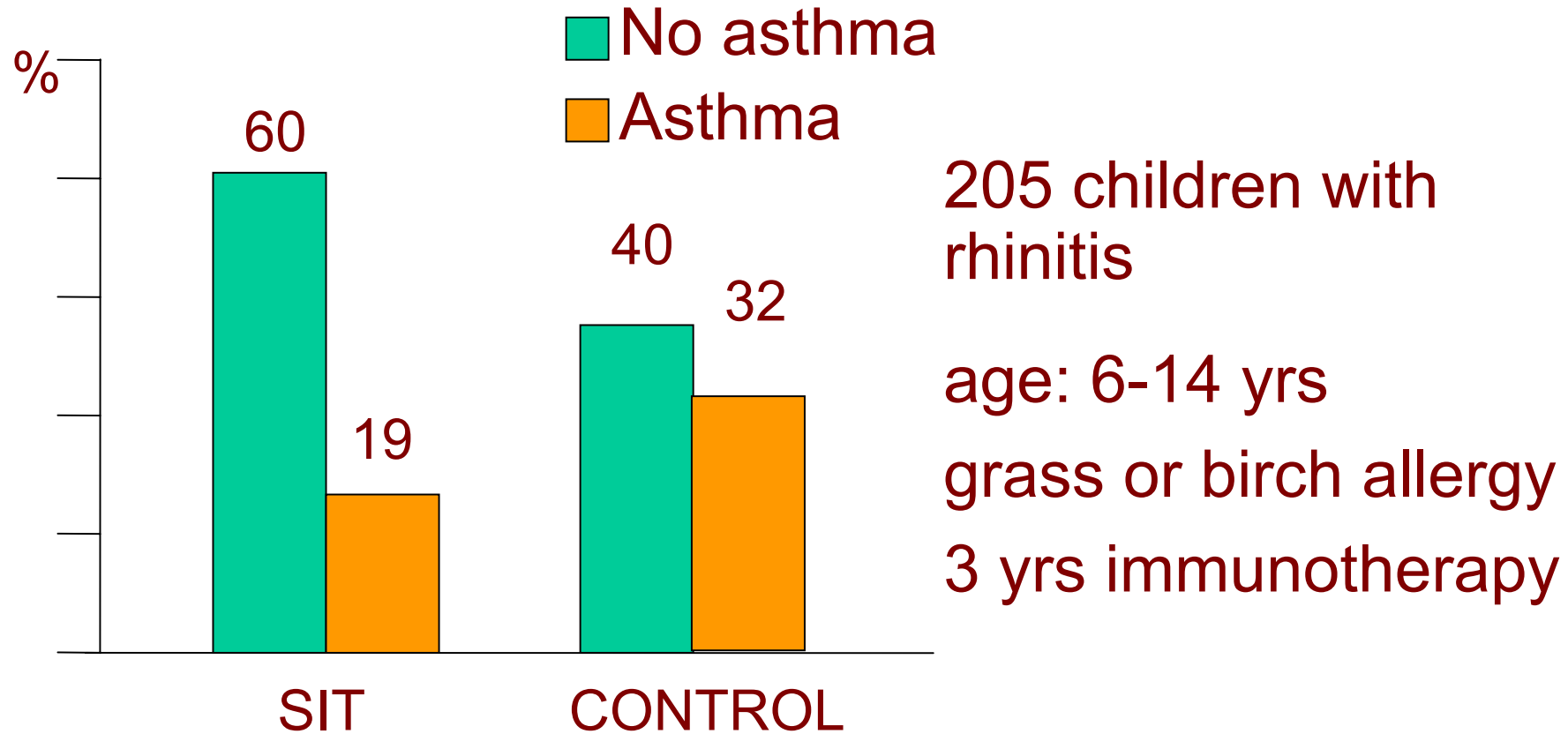
Durham SR. Long-term clinical efficacy of grass pollen immunotherapy. *N Engl J Med* 1999;341:468–75

The category of evidence for long-term efficacy and preventive capacity is Ib.

# Long-term clinical efficacy of grass pollen immunotherapy.



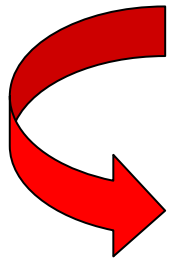
# Development of asthma in children with allergic rhinitis





# Long-term prevention of asthma in children

The children were evaluated 2 years after termination of a 3-year course of SIT.



Children who received SIT were 2.68 times more likely to remain asthma free than were control children





# Twelve-year follow-up after grass pollen immunotherapy in childhood

22 patients with previous SIT – reduced:

Total hay fever symptom score ( $P < 0.03$ )

use of medication ( $P < 0.05$ )

combined symptom and medication score ( $P < 0.03$ )

percentage of new sensitization in patients (58% vs. 100%,  $P < 0.05$ )

tendency for lower prevalence of seasonal asthma in the post-SIT group ( $P = 0.08$ ).





# Subcutaneous immunotherapy reduces the development of new sensitizations

New sensitizations after 3 years: 55% SIT group vs 100% control group.  
Des Roches et al, JACI 1997

New sensitizations after 3 years: 25% SIT group vs 67% control group.  
Pajno et al, Clin Exp Allergy 2001

New sensitizations after 4 years: 23% SIT group vs 68% control group.  
Purello D'Ambrosio et al, Clin Exp Allergy 2001.





# Sublingual-swallow immunotherapy

## Evidence for clinical efficacy in asthma: Ib

### Indications:

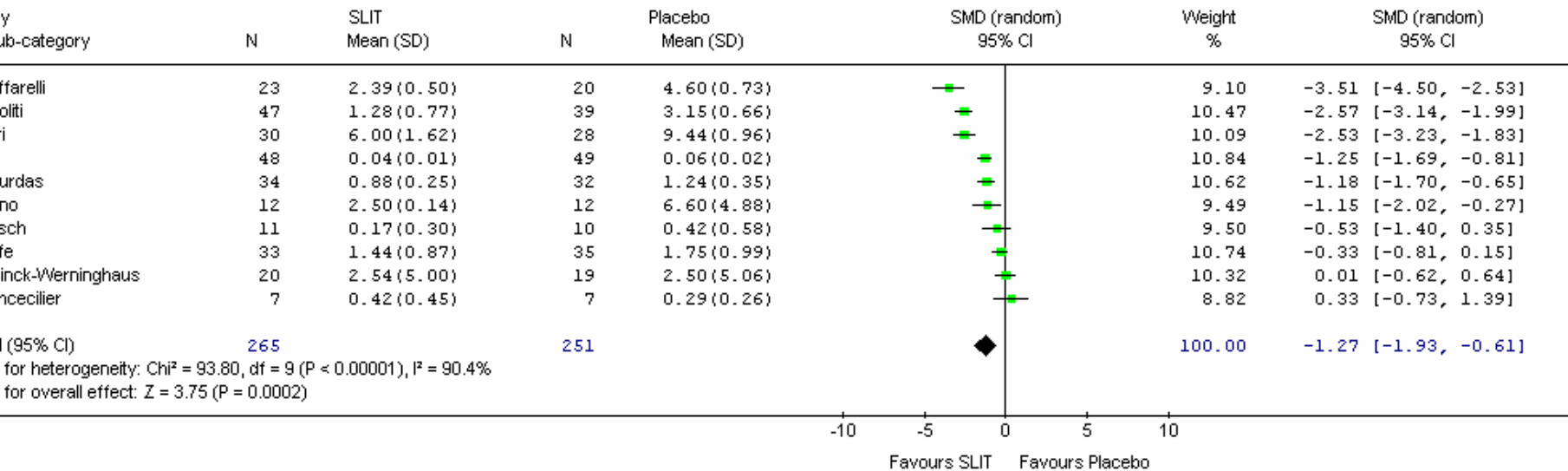
- Patients with allergic rhinoconjunctivitis and asthma
- Patients sensitive to birch, grasses, cypress, olive, Parietaria and house dust mites
- Patients insufficiently controlled by antiallergic drugs
- Patients with systemic reactions after subcutaneous immunotherapy.
- Patients refusing injection immunotherapy.



# Meta-analysis of the efficacy of sublingual immunotherapy in allergic asthma in pediatric patients, 3 to 18 years of age.

M Penagos, G Passalacqua, E Compalati, C Baena-Cagnani, S Orozco, A Pedroza GW Canonica

Review: Efficacy of Sublingual Immunotherapy in the treatment of asthma in children. Meta-analysis of randomized controlled trials.  
 Comparison: 02 Bronchial score asthma  
 Outcome: 01 Bronchial score asthma



Penagos M. Meta-analysis of the efficacy of sublingual immunotherapy in allergic asthma in pediatric patients, 3 to 18 years of age. Ann Allergy Asthma Immunol 2006; 97, 137-

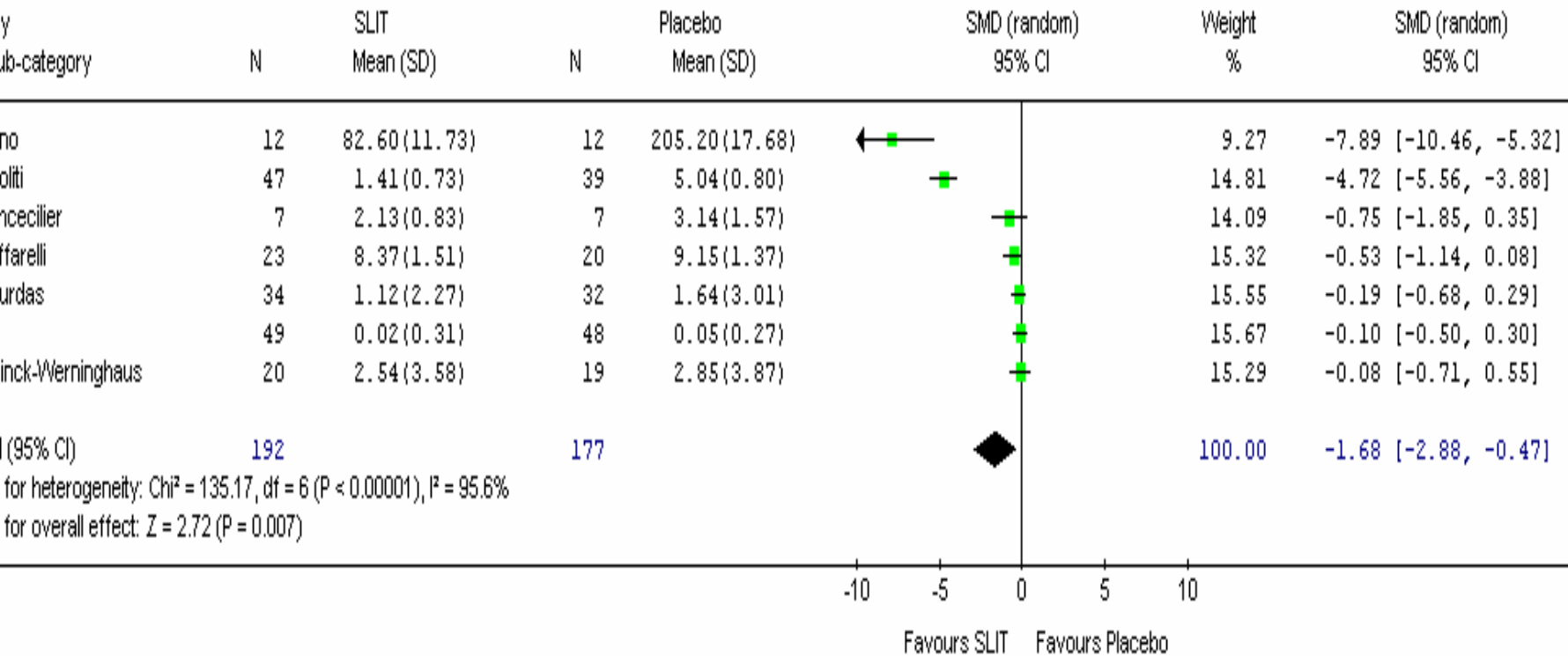
# Meta-analysis of the efficacy of sublingual immunotherapy in allergic asthma in pediatric patients, 3 to 18 years of age.

M Penagos, G Passalacqua, E Compalati, C Baena-Cagnani, S Orozco, A Pedroza GW Canonica

Review: Efficacy of Sublingual Immunotherapy in the treatment of asthma in children. Meta-analysis of randomized controlled trials.

Comparison: 01 Medication score asthma

Outcome: 01 Medication score asthma

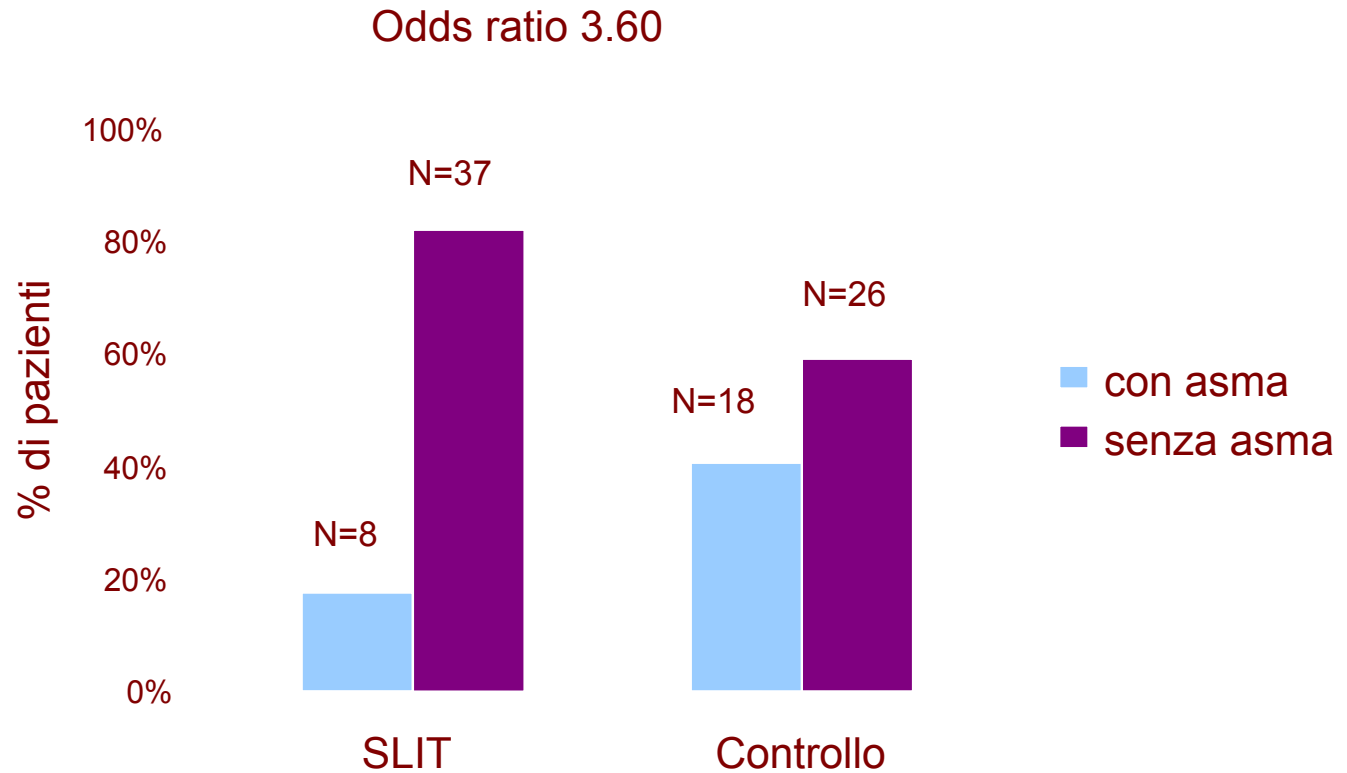


Penagos M. Meta-analysis of the efficacy of sublingual immunotherapy in allergic asthma in pediatric patients, 3 to 18 years of age. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2006; 97: 137.



# La SLIT riduce il rischio di sviluppare asma

Pazienti con rinite allergica. Follow-up a 3 anni





# La forma e la sostanza

- Quanti tipi di ITS esistono in commercio
- Qual è lo spettro delle condizioni che possono giovare della immunoterapia specifica
- Ci sono studi di confronto tra le diverse forme?
  - Dunque, come ci regoliamo?





# Subcutaneous vs. sublingual immunotherapy

**AIM:** to compare the clinical and immunological effects of SCIT and SLIT in pollinosis by Betulaceae.

**METHODS:** 47 adults - symptom-medication scores - side effects reported by the physicians for SCIT and by diary cards for SLIT.

**RESULTS:** 19 SCIT vs 15 SLIT

Doses 50.65 IR by SCIT - 4653.1 IR by SLIT

No difference in symptom-medication score

Systemic reactions in 16% of SCIT - in none of SLIT

Bet v 1 specific IgE stable in SCIT, increased in SLIT

**CONCLUSION:** SLIT and SCIT 1:100 = effective in birch allergy.  
SLIT safer than SCIT – less immunologic effects



# Subcutaneous vs. sublingual immunotherapy

- Indications broadly similar
- Patient preference an important determinant of choice
  - A more favorable safety profile for SLIT
- Treatment suitable for home use - accessible to a broader range of patients.





## Subcutaneous vs. sublingual immunotherapy

- SLIT effective in rhinitis and asthma
- The major advantage of SLIT over SCIT is safety: no fatal or near fatal reactions reported.
- Home administration of SLIT, → no more boring visits
- Adverse reactions do exist with SLIT!







# La forma e la sostanza

- Quanti tipi di ITS esistono in commercio
- Qual è lo spettro delle condizioni che possono giovare della immunoterapia specifica
- Ci sono studi di confronto tra le diverse forme?
  - Dunque, come ci regoliamo?





# SLIT/SCIT: i fattori di una scelta – le indicazioni

	SLIT	SCIT
Malattia importante, dovuta a specifico allergene		
Rinite		
Asma		
Eczema		
Prevenzione della progressione della malattia		
Prevenzione primario-secondaria?		
Fallimento di pregressa SLIT		





# SLIT/SCIT: i fattori di una scelta – le circostanze di opportunità

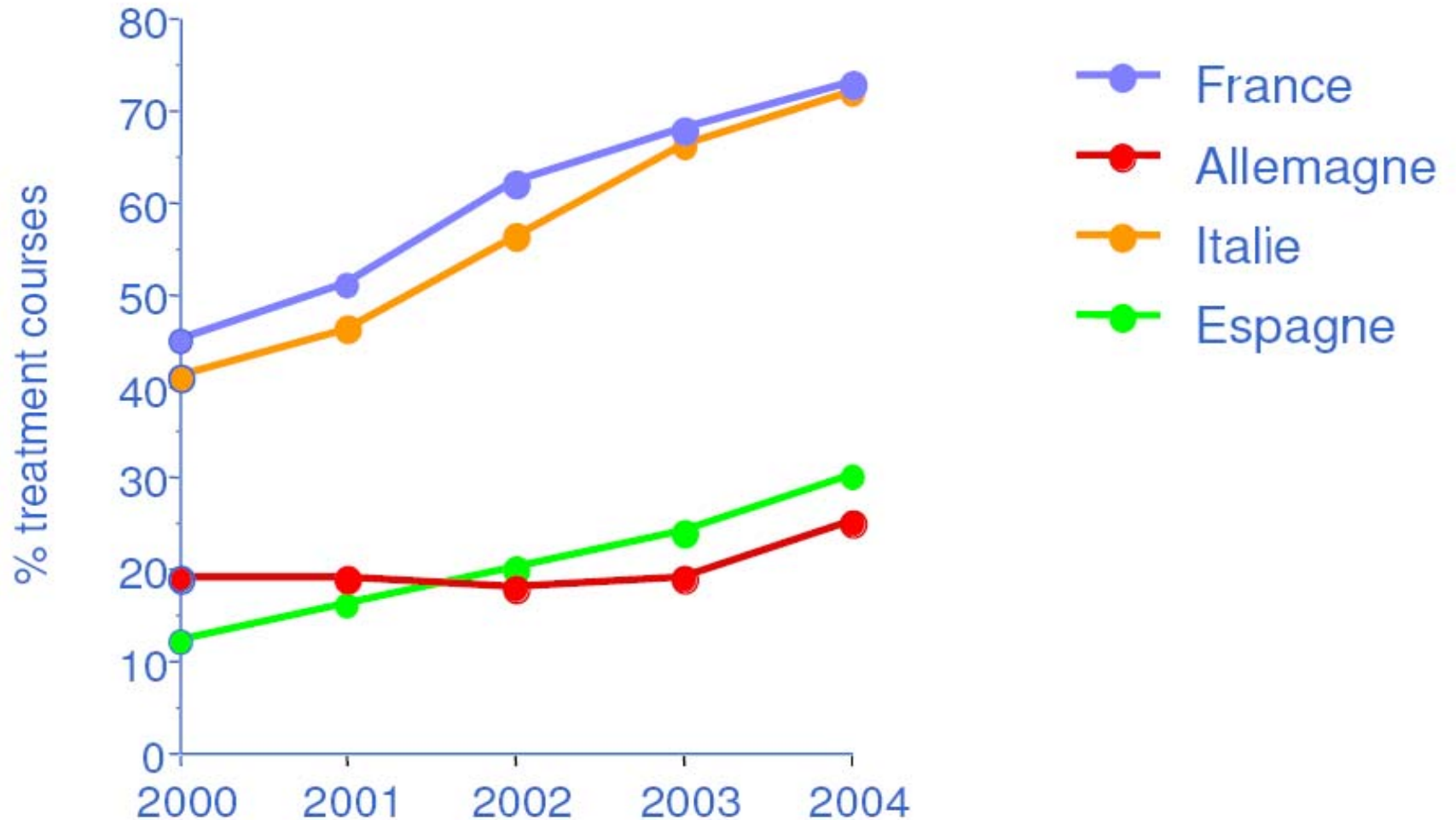
	SLIT	SCIT
Rischi medico-legali	☞	
Possibilità di terapia a domicilio	☞	
Dubbi sulla compliance a domicilio		☞
Adolescente		☞ *
Semplicità di somministrazione	☞ §	

\* Allergoide

§ Preferire gli schemi no-updosing



## % SLIT / SCIT in Europa, 2000 - 2004



# **Immunoterapia sublinguale: un valido strumento nel bambino allergico!**



**Alessandro Fiocchi  
Melloni Pediatria  
Milano**

**Caserta, 30 maggio 2008**