

S.L.I.T

in eta' Pediatrica



F.Frati , F. Marcucci , L. Sensi ,
&
S.Salvatori , M.Bernini , R.Brunori , I-Petrini ,
R.Gili , S.Lucentini

Istituto di Clinica Pediatrica
Universita' di Perugia

L'immunoterapia orale e nasale in pediatria : considerazioni

L'immunoterapia orale (allergene subito deglutito) e' stata valutata nel documento OMS 1998 sui Vaccini , sono stati presi in considerazione 7 studi di cui 2 controllati.

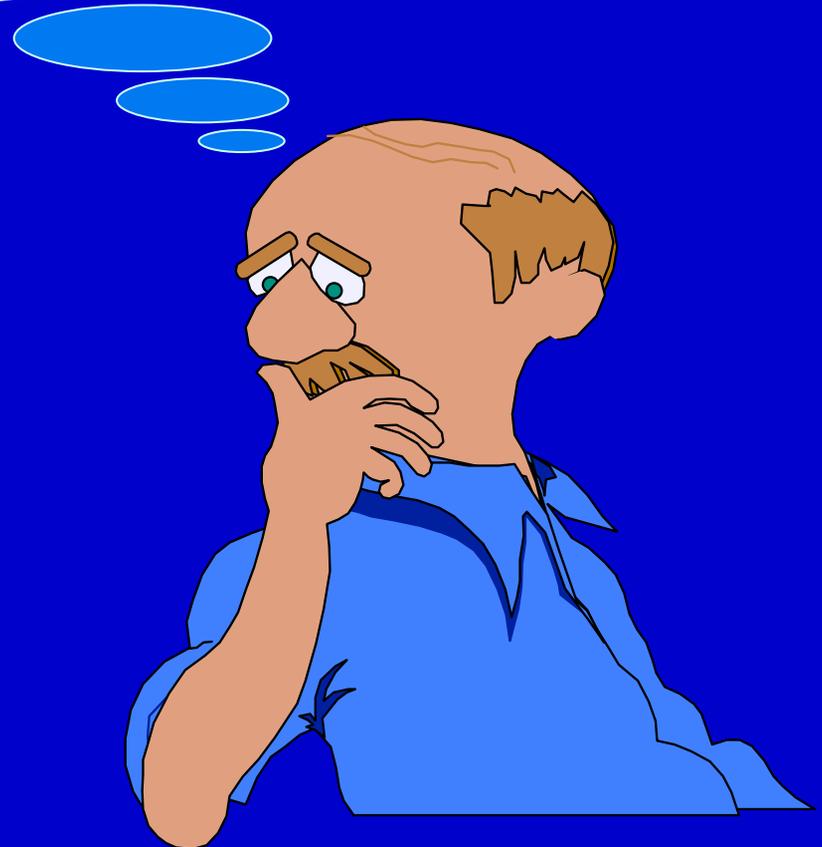
Risultati → Controversi <----- > Efficacia clinica → ?

L'immunoterapia intranasale ha dato risultati favorevoli in 14 /15 studi considerati (OMS 98). Solo uno studio in eta' pediatrica .L'efficacia e' dose correlata.Sono possibili effetti collaterali locali.

S.L.I.T. in eta' pediatrica

- **MECCANISMO DI AZIONE**
- **EFFICACIA CLINICA**
- **EFFETTI COLLATERALI**

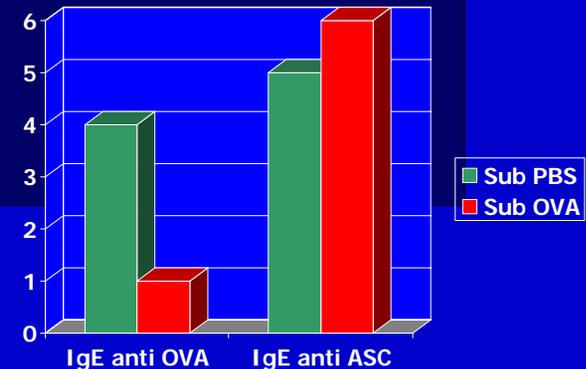
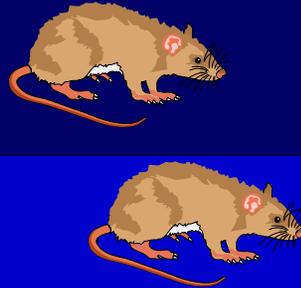
Quale meccanismo d'azione ???



Immunizzazione sublinguale : un meccanismo plausibile ?

Sublingual allergen administration.
Selective suppression of IgE production in rats by high
allergen doses.

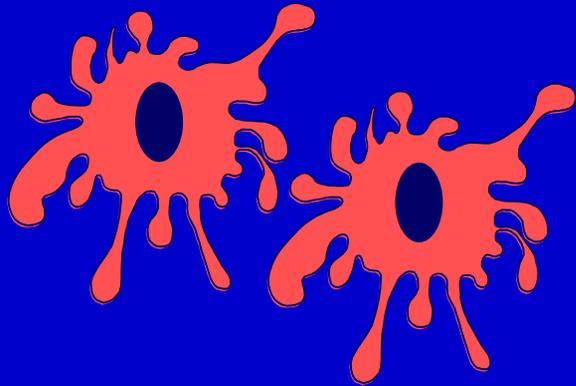
Holt PG 1988



Mucosal immunity in relation to the development of oral
Tolerance / Sensitization

Holt PG 1998

Le cellule di Langerhans (LC)

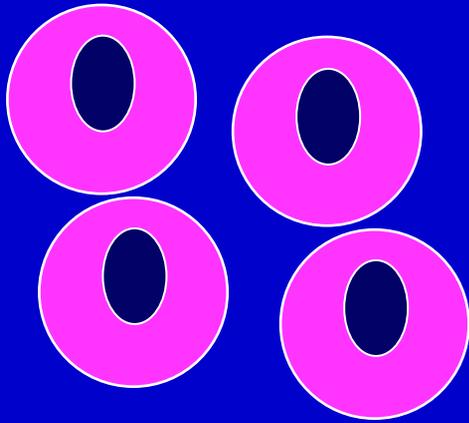


Dendritic cells of the oral mucosa and the induction of oral tolerance. A local affair

Van Wilsem et al Immunology 1994

- A livello cutaneo ed orale le LC sono le prime ad incontrare l'antigene
- Isolando le CL dalla cute e dalla mucosa orale si osserva che le LC mucosali non hanno la capacità di trasferire la tolleranza ma solo di presentare l'allergene indipendentemente dalla fonte e via di somministrazione

I LINFOCITI NELLA MUCOSA ORALE



QUANTIFICATION AND DISTRIBUTION OF LYNFOCYTE SUBSETS AND LANGERHANS CELLS IN NORMAL HUMAN ORAL MUCOSA AND SKIN

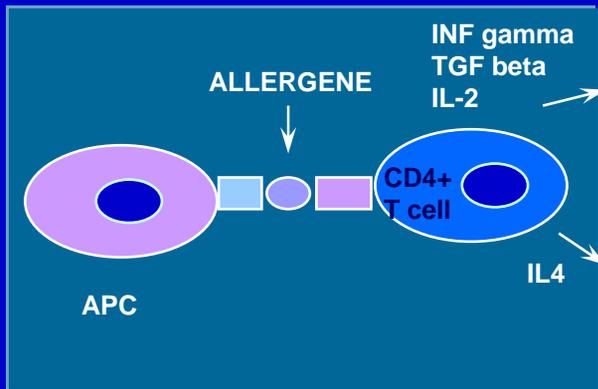
Van Loon LA, et al
J.Oral Patol Med 1989

- I linfociti orali non sono localizzati solo a livello perivascolare
- Ci sono molti piu' linfociti nel'epitelio orale che nella cute (37/1)
- Il rapporto CD4/CD8 e' circa $\frac{1}{4}$ nelle 2 sedi
- B linfociti non evidenziabili nelle 2 sedi
- Le cellule di Langerhans nella lamina papillare buccale sono di piu' che nella cute

Presentazione dell'antigene nella Mucosa Orale

Antigene Presentation in the Murine oral Epitelium

Eriksson K et al Immunology 1996



Studio condotto per valutare la funzione delle cellule epiteliali estratte dalla mucosa buccale. Dopo aver isolato tali cellule viene evidenziata la loro funzione selettiva di presentazione dell'antigene alle cellule T, tali cellule vengono annoverate tra quelle di tipo APC.

In tale esperimento e' stata valutata la presenza di tali cellule APC in seguito alla somministrazione di antigene topico.

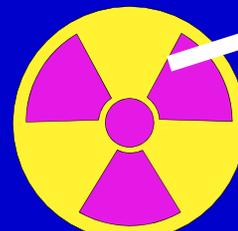
La loro massima presenza e' ad un ora da tale Evento e diminuisce dopo 24 h.

CINETICA DELL' ANTIGENE

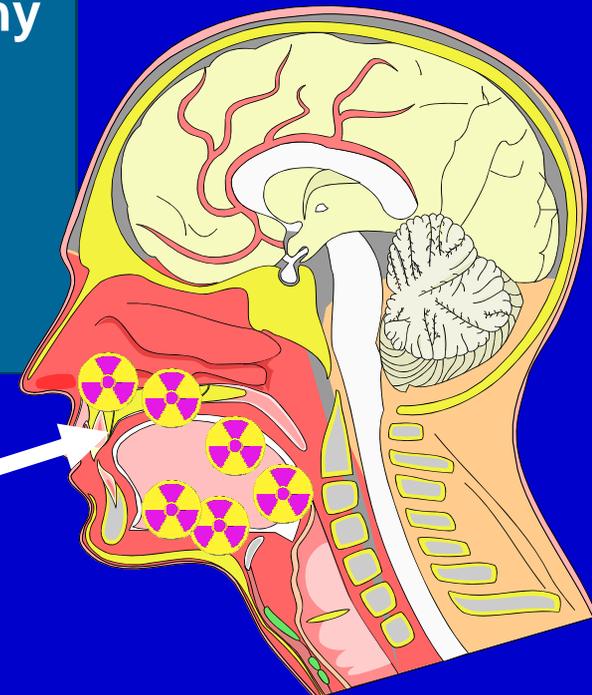
**SOGGETTI
SANI**

“ Absorption and distribution kinetics of the major *Parietaria joudaica* allergen (Par j 1) administred by non injective routes in healthy human beings”

**Bagnasco M, Mariani G, Passalacqua
GW. Canonica
JACI 1997**



W21 & Iodio 123



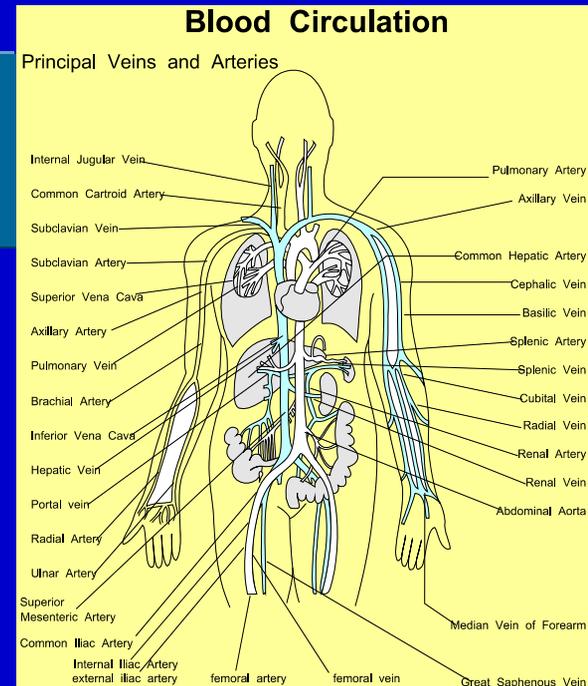
La SLIT induce modificazioni Immunologiche "sistemiche" ?

Sistemic Immunological Changes Induced by Administration of Grass Pollen Allergens via the Oral Mucosa during Sublingual Immunotherapy

Fanta et al Inter. Arch.All.Immn. -1999

- Rino-congiuntivite / Asma da Graminacee
- 1 anno Sublinguale SPIT per graminacee
- Valutazioni cliniche ed **immunologiche**

- > IgG – IgG4 s
- < IgEs
- < Risposta proliferativa Linfocitaria a Phl p1 ed a Gramin mix

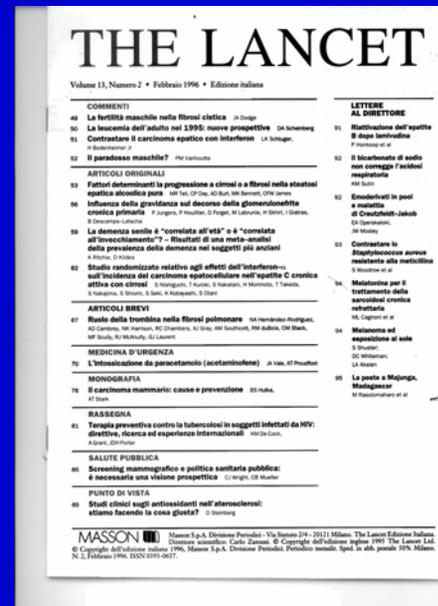


Modificazioni immunologiche nell' organo bersaglio?

Randomized controlled trial of local allergoid immunotherapy on allergic inflammation in mite induced Rhinoconjunctivitis

Passalacqua G. , GW Canonica et al Lancet 1998

	A	P
ETA' MEDIA	25	27
SESSO M/F	3/7	4/8
ASMA	3	3
FUMO	4	3
DURATA MALATTIA	3.8	3

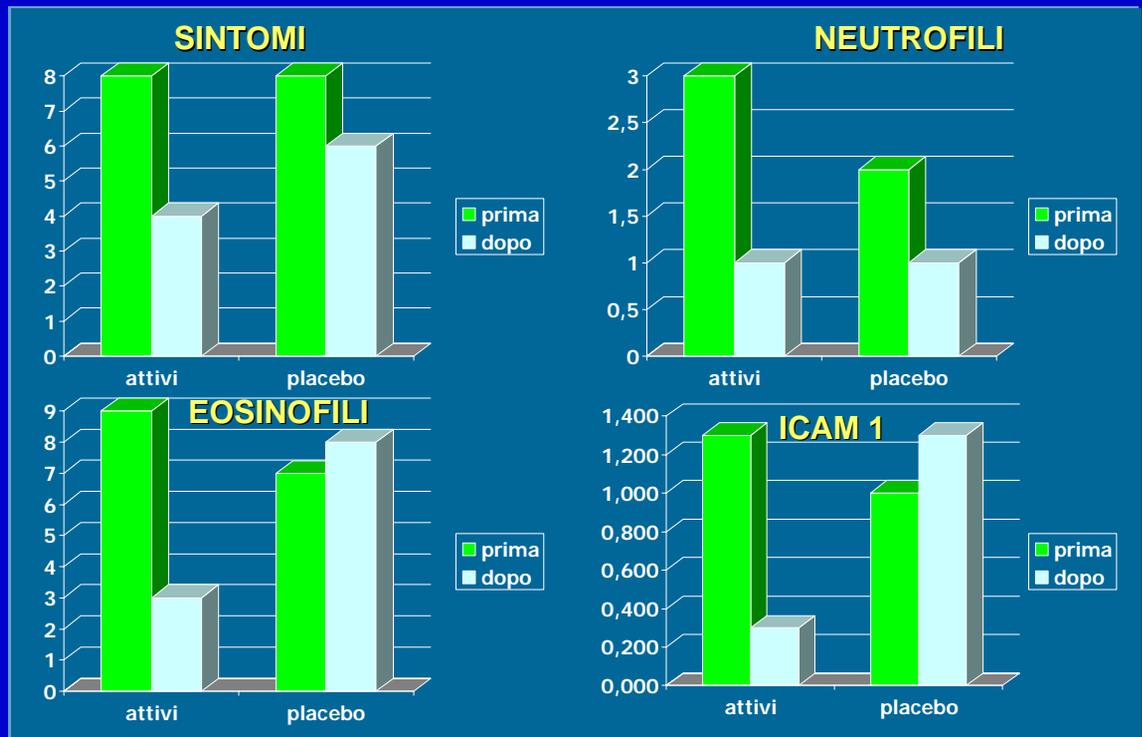


Modificazioni immunologiche nell' organo bersaglio?

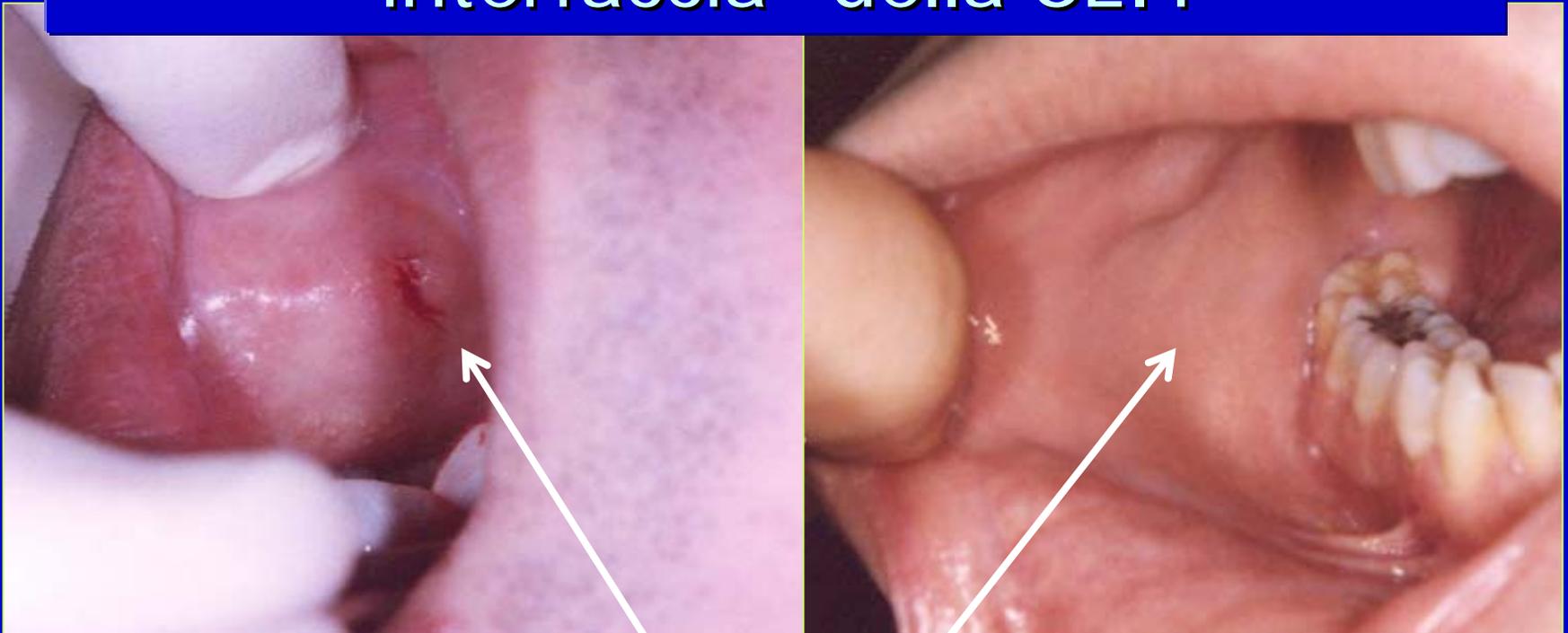
Clinical and Immunological effects of a rush SLIT to **Parietaria** species:
a DBPC trial

G.Passalacqua , GW Canonica et al J.A.C.I. 1999

	A	P
PAZIENTI	15	15
ETA' MEDIA	33	30
RANGE	22-47	19-36
ASMA	6	7
DURATA ASMA	3.1.	3.6
FUMATORE	2	3

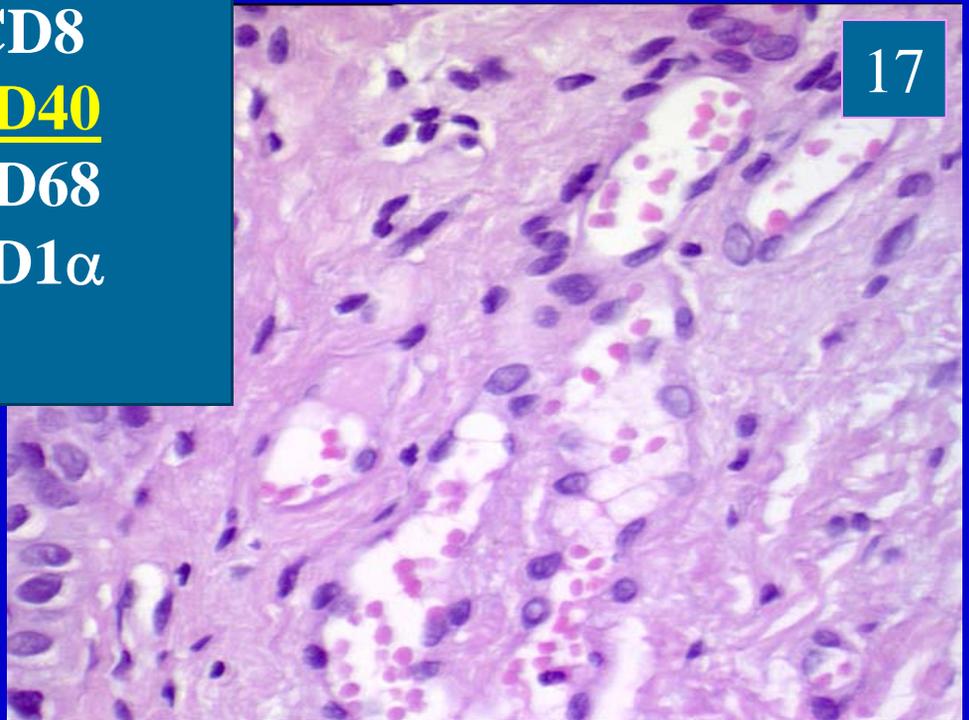
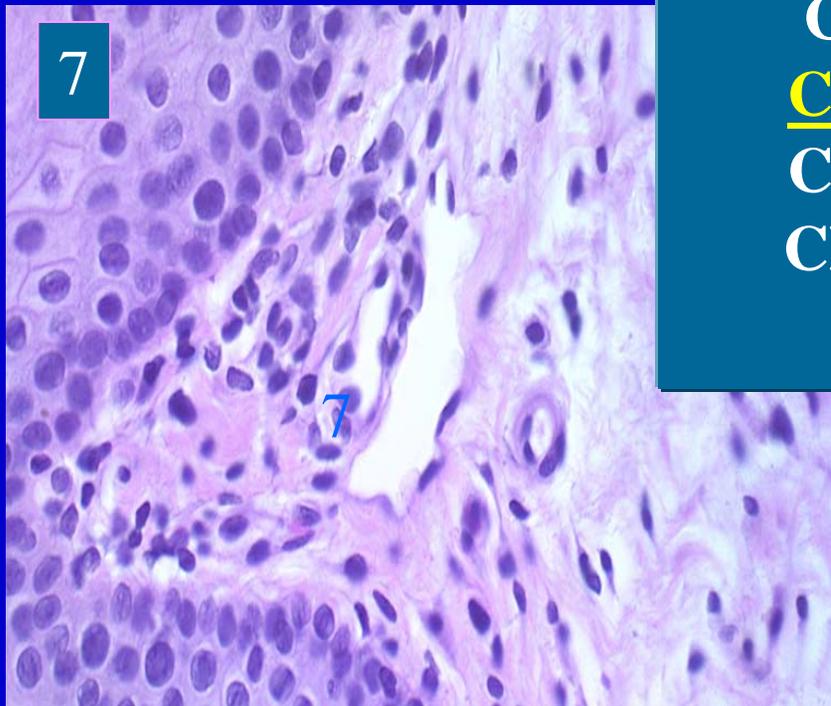
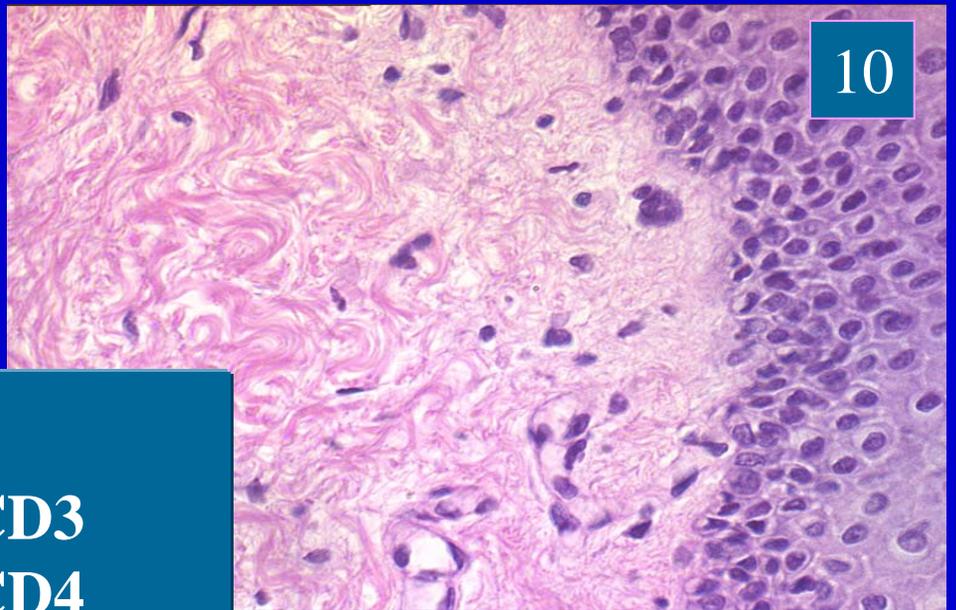
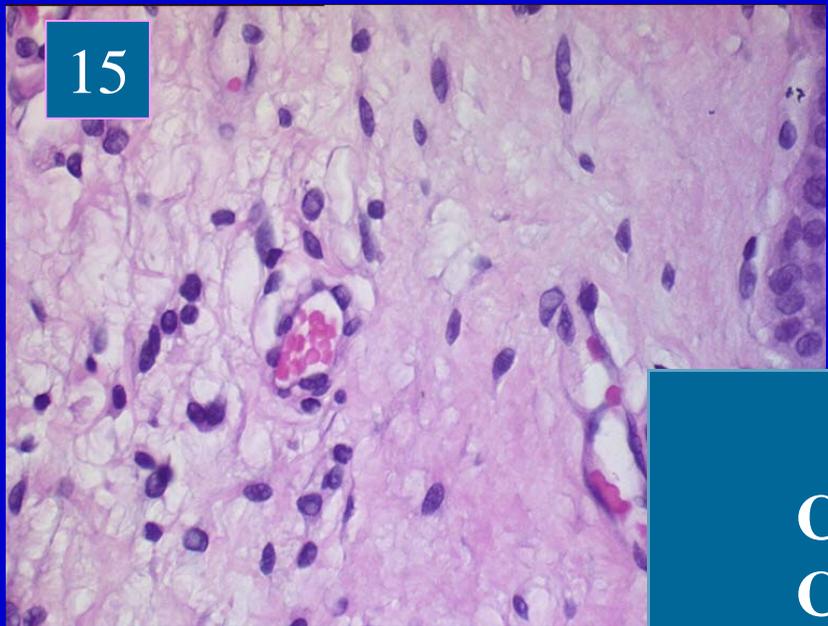


Uso di una metodica "mini invasiva"
per lo studio della mucosa orale
"interfaccia" della SLIT



Dopo 20 minuti

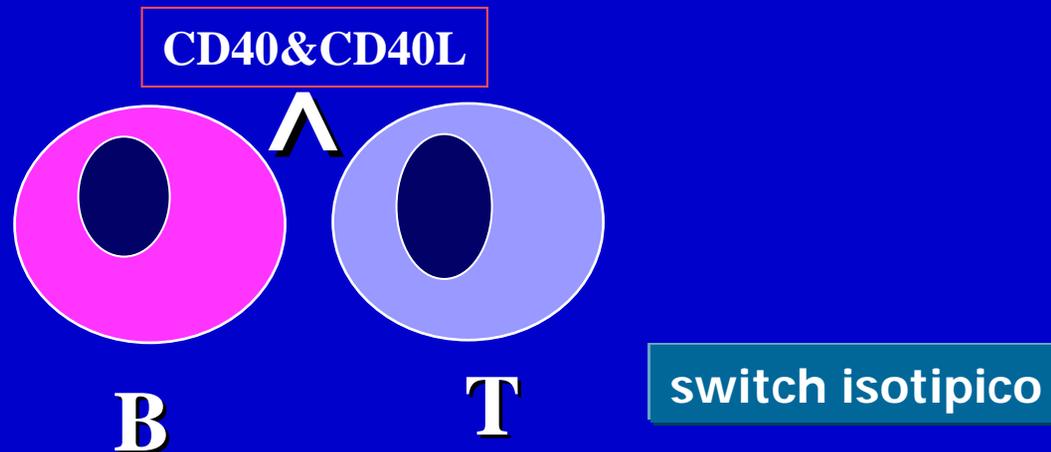
Dopo 4 gg

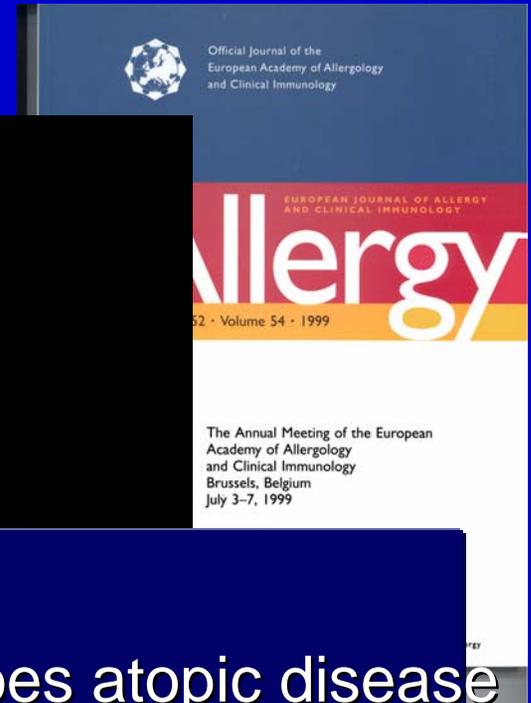


CD3
CD4
CD8
CD40
CD68
CD1 α

CD40

- Elevato nei soggetti allergici trattati con SLIT
- Assente nei sani





Does atopic disease
start in foetal life?

C.A.Jones, J.A. Holloway
J.O.Warner

Gennaio 2000

La SLIT e' efficace
in eta' pediatrica ???

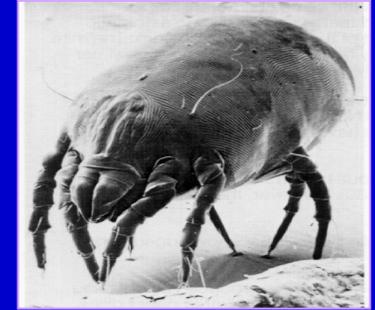


EFFICACIA CLINICA

STUDI DBPC

AUTORE	ESTRATTO	PATOLOGIA	EFFICACIA
Sabbah 1994	Graminacee	Rino Congiuntivite	SI
Tari 1995	Acaro	Rino Congiuntivite Asma	SCARSO
Hirsch 1997	Acaro	Rino Congiuntivite Asma	NO
Clavel 1998	Graminacee	Rino Congiuntivite Asma	SI
Papageorgiou 1998	Olivo	Asma	SI
Bousquet 1999	Acaro	Asma	SI
Canonica 1999	Parietaria	Asma	SCARSA
Pradalier 1999	Ambrosia	Rino Congiuntivite Asma	SI
La Rosa 1999	Parietaria	Rino Congiuntivite	SI
Guez 2000	Acaro	Rinite	NO
Caffarelli 2000	Graminacee	Rinite Asma	SI
Paino 2000	Acaro	Asma	SI

SLIT per Acari – dati preliminari-

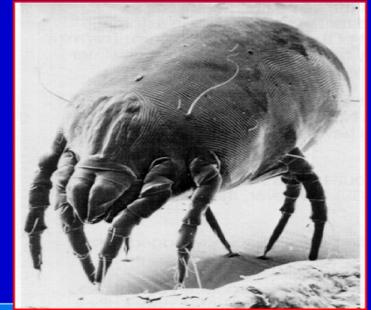


Studio in DBPC per 12 mesi (estratto ALK Abello') in bambini monosensibili all'acaro affetti da Rinite ed Asma

PAZIENTI	Score Sintomi	Score farmaci	Score sintomi asma	Triptase dopo TPN mcg/l	Triptase escreato mcg/l	ECP Escreato mcg/l
12 PLACEBO	2,7 → 3	2,2	1.2 → 1.3	36 → 46	2,9 → 2,4	14.5 → 73.3
13 SLIT	3,2 → 1,6	1*	1.8 → 0.7 *	61 → 39	3,5 → 0,38 *	16.6 → 18.5 *

* P < 0.001

.....dopo 1 anno di SLIT



- I soggetti in SLIT hanno avuto sintomi di Asma inferiori rispetto ai controlli
- I soggetti in SLIT hanno ridotto il consumo dei farmaci
- La Triptase e l'ECP nell'escreato dopo tosse dimostrano, nei pazienti asmatici in SLIT, una marcata riduzione dell'immunoflogosi allergica

SLIT : EFFETTI COLLATERALI ???

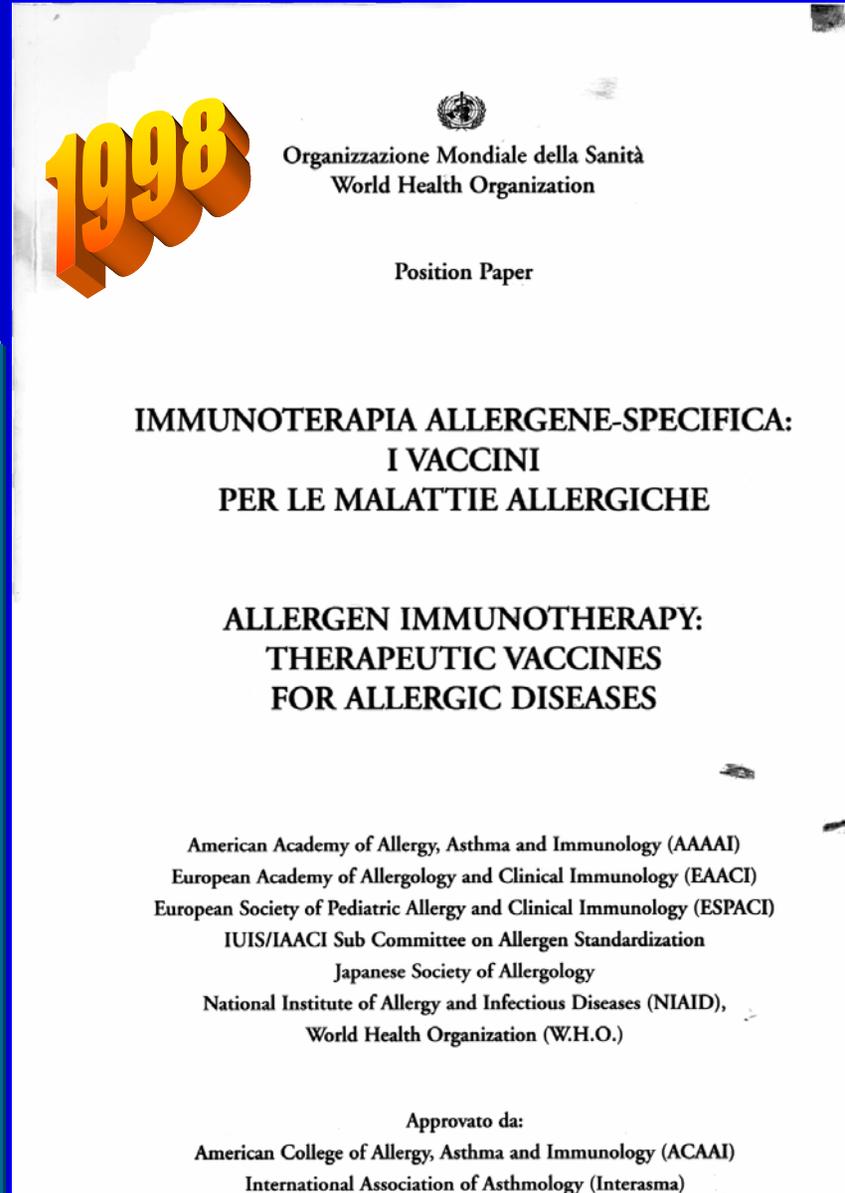


SLIT

...la SLIT – SWALLOW per Graminacee -Dermatofagoides Parietaria dimostra efficacia clinica....

....negli adulti non e' stato mai segnalato nessun effetto sistemico.....

....in uno studio condotto su pazienti pediatrici sono stati descritti alcuni casi di asma e orticaria.....



.....continua

La SLIT e' sicura ?

Safety of SLIT swallow in Children and Adults

C.Andre' et al : Intern Arch All Imm 1999

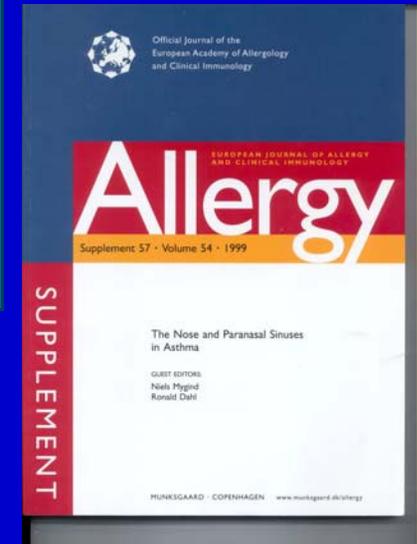
Pazienti	Effetti Collaterali Lievi		Effetti Collaterali Gravi	
		Attivi	Placebo	
218	CONGIUNTIVITE	3	1	
	SINTOMI ADDOMINALI	24	7	
	RINITE	2	9	
	ORTICARIA	2	2	
	SINTOMI ORALI	22	10	
	ASMA	1	6	
	EDEMA LARINGEO	1	0	
	CEFALEA	1	0	
	AFTE ORALI	0	1	
	TOTALE	56	36	TOTALE 0

La SLIT e' sicura ?

Sublingual Tryptase and ECP in Children treated with Grass Pollen Sublingual Immunotherapy : safety and immunological Implications

F.Marcucci,L.Sensi,F.Frati,G.E.Senna,GW Canonica And G.Passalacqua

In stampa su Allergy 2001



	Allergici	Sani	P Mann Whitney
Triptasi Nasale	14,4 +/- 2,5	<1	0,02
ECP Nasale	46,8 +/- 4,1	9,3 +/- 2	0,001
Triptasi Sublinguale	1,1	1,1	NS
ECP Sublinguale	44,3 +/- 3,6	5,1 +/- 1,9	0,001

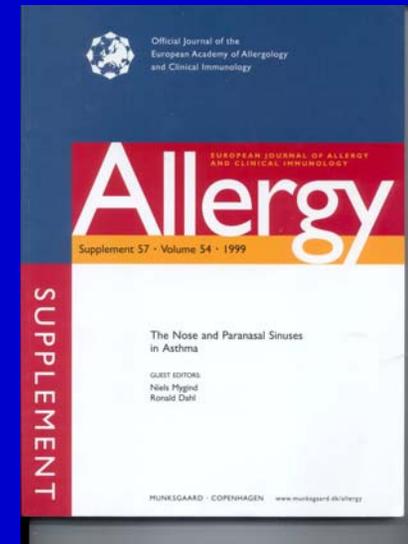
Livelli iniziali di Triptase ed ECP (mcg / L) in soggetti allergici (40) e Controlli (10)

La SLIT e' sicura ?

Sublingual Tryptase and ECP in Children treated with Grass Pollen Sublingual Immunotherapy : safety and immunological Implications

F.Marcucci,L.Sensi,F.Frati,G.E.Senna,GW Canonica And G.Passalacqua

In stampa su Allergy 2001



Inizio 1 mese 6 mesi

Prima della SLIT	1,1 +/-0,1	1,4 +/- 0,1	1 +/- 0,1	NS
Dopo la SLIT(30')	1 +/- 0,1	1,1 +/- 0,1	1 +/- 0,1	NS

**Tryptase
Sublinguale
mcg/l**

Prima della SLIT	47,5 +/- 4	43,3 +/- 3,6	37 +/- 3,7	NS
Dopo la SLIT(30')	46,4 +/- 3,8	41,9 +/- 4,2	33 +/- 3,8	NS

**ECP
Sublinguale
mcg/l**

Biopsia durante SLIT



MANAGEMENT OF
ALLERGIC RHINITIS
AND ITS IMPACT ON
ASTHMA

POCKET GUIDE



Documento ARIA

Terapia Rinite & Asma 2001

Intervention	Seasonal		Perennial	
	adult	children	adult	children
oral H1-antihistamines	A	A	A	A
intranasal H1-antihistamines	A	A	A	A
intranasal corticosteroids	A	A	A	A
intranasal chromones	A	A	A	
anti-leukotrienes	A			
subcutaneous SIT	A	A	A	A
sublingual SIT	A	A	A	
nasal SIT	A	A	A	
allergen avoidance	D	D	D	D

Conclusioni

- La maggior parte degli studi in DBPC confermano anche in età pediatrica l'efficacia e la sicurezza della SLIT
- Non si conoscono ad oggi la durata della sua efficacia ed il suo meccanismo d'azione
- Gli studi funzionali e immunoistochimici suggeriscono che la mucosa sublinguale è sotto il profilo immunologico differente dalle altre superfici mucose
- La via sublinguale è filogeneticamente costituita per indurre tolleranza immunologica ?