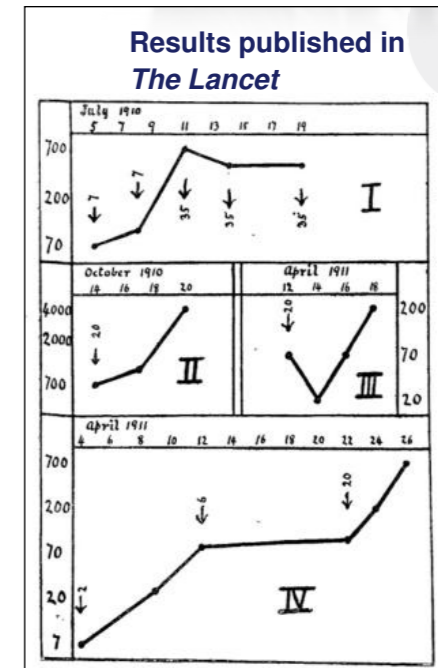


Indicació, característiques dels al·lèrgens i vies d'administració

Dra. Núria Rubira
Servei d'Al·lèrgia de l'Hospital Plató

Introducció

- **Immunoteràpia:** consisteix en administrar quantitats gradualment creixents d'un extracte al·lèrgic a un subjecte al·lèrgic, arribant a una dosi que sigui eficaç.
- Noon i Freeman al 1911 primera publicació The Lancet.



THE LANCET

The Lancet, Volume 177, Issue 4580, Pages 1572 - 1573, 10 June 1911

PROPHYLACTIC INOCULATION AGAINST HAY FEVER

L. Noon B.C. CANTAB., F.R.C.S. ENG.

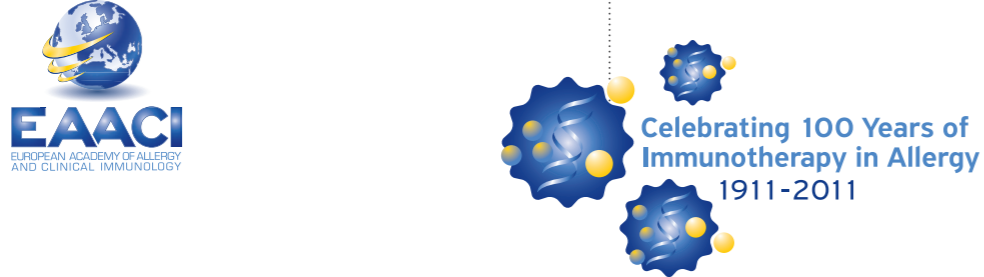
References

- 1 Bostock John. *Medical and Chirurgical Transactions* 1819; vol. x: 161. _____
- 2 Blackley C.H.. *Experimental Researches on the Causes and Nature of Catarrhus Aestivus*. London . 1873.
- 3 Dunbar W.P.. *Zur Ursache und specifischen Heilung des Heufiebers*. München . 1903.

Immunoteràpia

- Disminueix els símptomes en relació amb l'exposició de l'al·lergen causant.
- Disminueix el consum de medicació.
- Modifica el curs de la malaltia al·lèrgica disminuint el risc de l'aparició d'asma en els pacients amb rinitis.

Artículo de Opinión de la O.M.S.
**Inmunoterapia con alérgenos: Vacunas
terapéuticas para las enfermedades alérgicas**
Ginebra. 27-29 de Enero, 1997



EAACI
EUROPEAN ACADEMY OF ALLERGY
AND CLINICAL IMMUNOLOGY

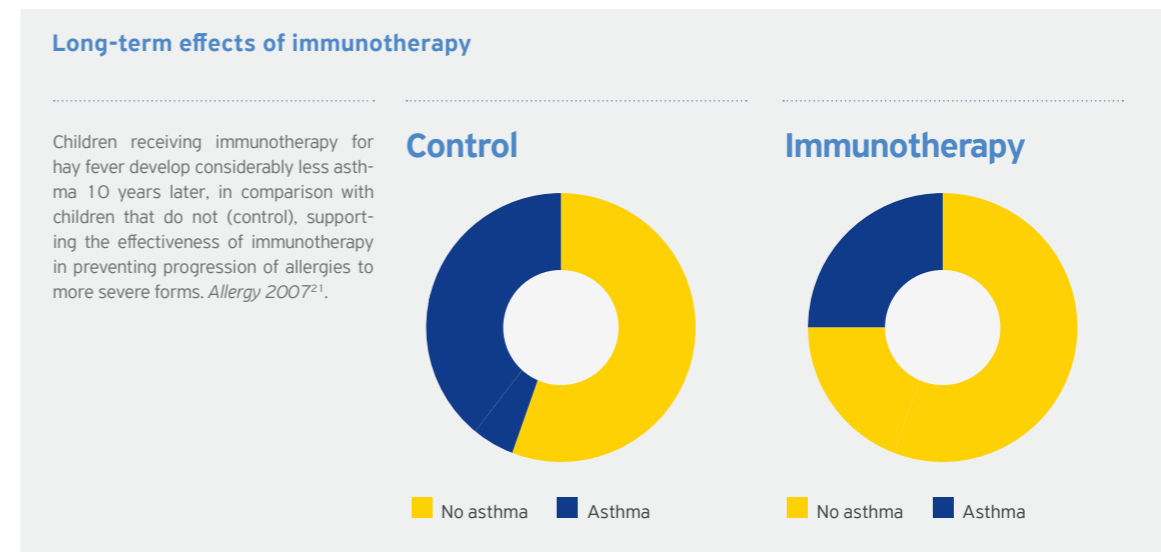
**Celebrating 100 Years of
Immunotherapy in Allergy**
1911-2011

A European Declaration on Immunotherapy

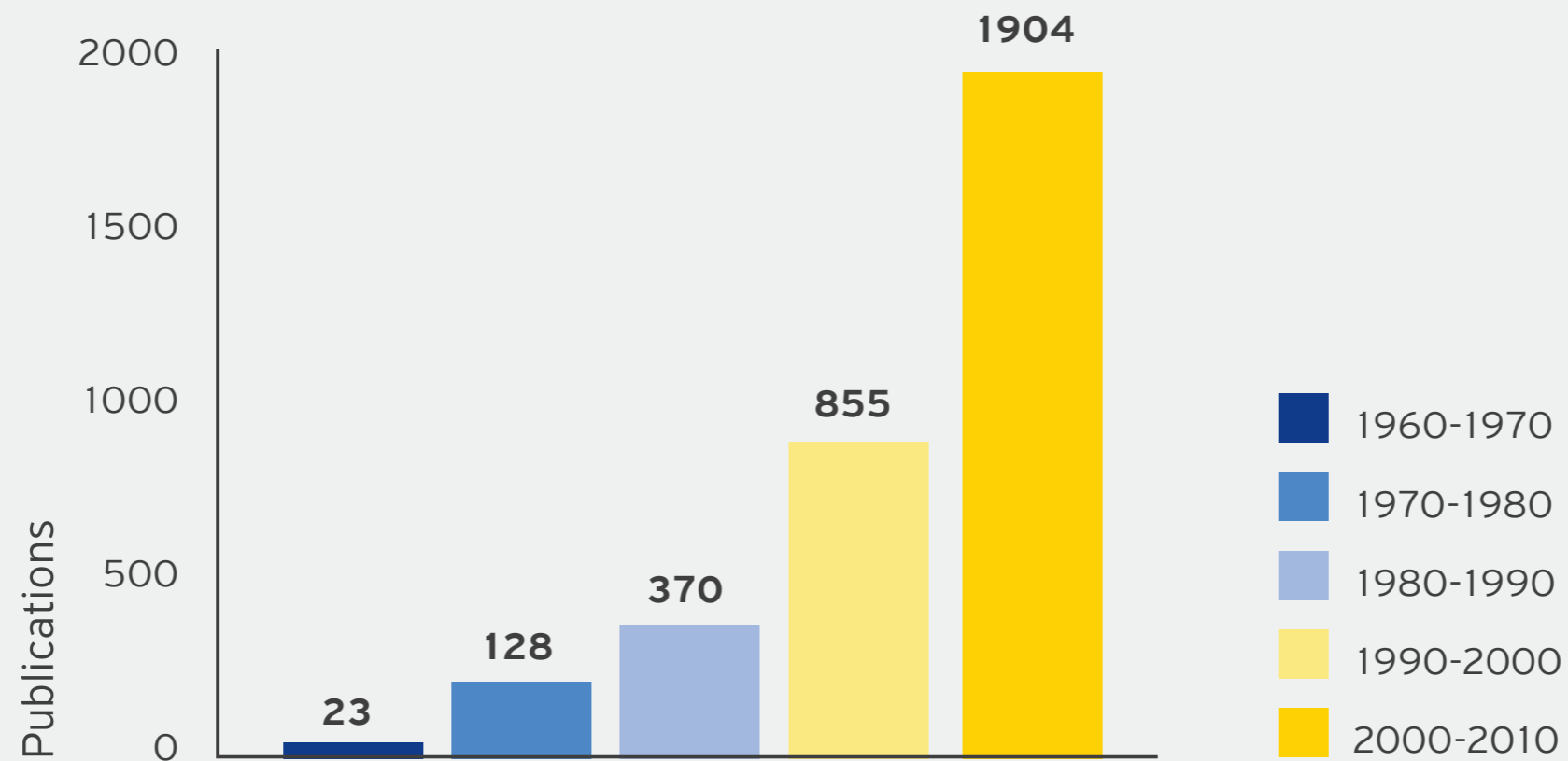
**Combating allergy beyond
symptoms**

Academia Americana de Alergia, Asma e Inmunología (AAAAI)
Academia Europea de Alergología e Inmunología Clínica (EAACI)
Sociedad Europea de Alergia Pediátrica e Inmunología Clínica (ESPACI)
Subcomité de Estandarización de Alérgenos
Sociedad Japonesa de Alergología
Instituto Nacional de Alergia y Enfermedades Infecciosas (NIAID)
Organización Mundial de la Salud (WHO)

“La inmunoterapia es el único tratamiento que puede alterar el curso natural de las enfermedades alérgicas, y también puede impedir el desarrollo de asma en los pacientes con rinitis alérgica.”

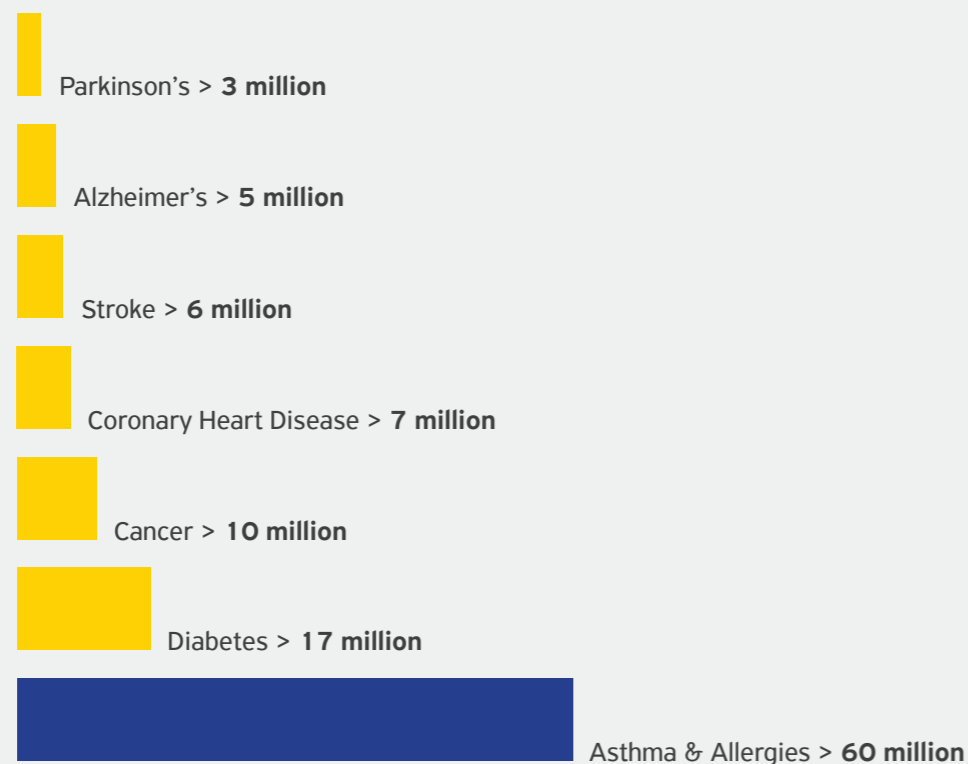


A rapid increase in immunotherapy publications in recent years reflects the development of the field

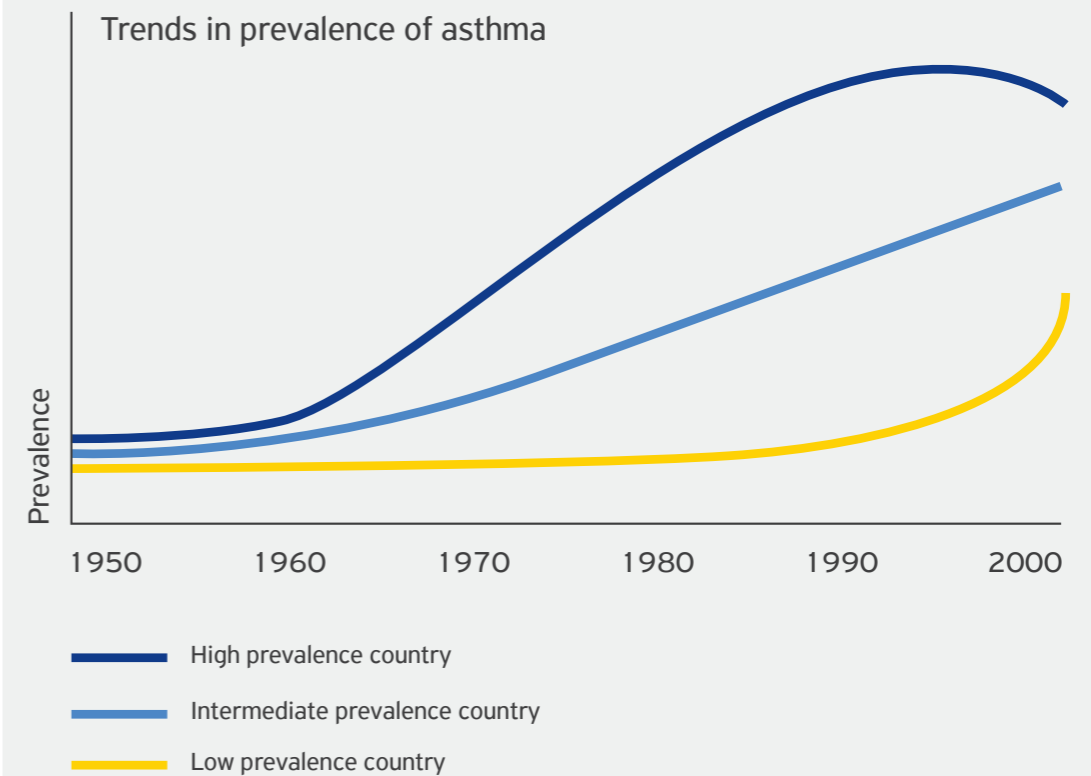


Malalties al·lèrgiques

Allergies are the most frequent chronic diseases



The rapid increase of allergies during recent times



Source: WHO

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*

Allergy immunotherapy (AIT) is an effective treatment for allergic asthma and rhinitis, as well as venom-induced anaphylaxis. In addition to reducing symptoms, AIT can change the course of allergic disease and induce allergen-specific immune tolerance. In current clinical practice immunotherapy is delivered either subcutaneously or sublingually; some allergens, such as grass pollen, can be delivered through either route, whereas others, such as venoms, are only delivered subcutaneously. Both subcutaneous and sublingual immunotherapy appear to have a duration of efficacy of up to 12 years, and both can prevent the development of asthma and new allergen sensitivities. In spite of the advances with AIT, safer and more effective AIT strategies are needed, especially for patients with asthma, atopic dermatitis, or food allergy. Novel approaches to improve AIT include use of adjuvants or recombinant allergens and alternate routes of administration. As part of the PRACTALL initiatives, the European Academy of Allergy and Clinical Immunology and the American Academy of Allergy, Asthma & Immunology nominated an expert team to develop a comprehensive consensus report on the

mechanisms of AIT and its use in clinical practice, as well as unmet needs and ongoing developments in AIT. This resulting report is endorsed by both academies. (*J Allergy Clin Immunol* 2013;131:1288-96.)

Key words: Allergen immunotherapy, atopic disease, immune tolerance

Various terms have been used to describe immunotherapy for treating allergy. Examples are *allergen-specific immunotherapy*, *specific immunotherapy*, *allergen immunotherapy*, and *allergy immunotherapy* (AIT). Because there is a need for uniformity in naming, and because immunotherapy can include both allergen-specific and nonspecific approaches, we propose that the term allergy immunotherapy be universally used to refer to the class of therapies that aim to induce immune tolerance to allergens.

A key feature of AIT is that it can change the course of disease by altering the underlying natural history. Currently, 2 types of AIT are in clinical practice: subcutaneous immunotherapy (SCIT)

Glossari

- **Extractes al·lèrgens:** són solucions d'al·lèrgens extrets de la matèria primera (pol·lens, epitelis d'animals, fongs, insectes, àcars...) eliminant materials irrellevants. Barreja complexa de components al·lèrgens on estan presents tots els al·lèrgens potencials de la mateixa.
- **Al·lèrgen:** proteïna o glicoproteïna ben caracteritzada i altament purificada, procedent d'un extracte al·lèrgen amb capacitat de generar una resposta immune mediada per IgE. L'al·lèrgenicitat està relacionada amb l'estructura tridimensional de la proteïna capaç de ser reconeguda per la porció Fab de la molècula de IgE.
- **Al·lèrgen principal o major:** aquell que fa reaccionar a més del 50% dels individus sensibilitzats.

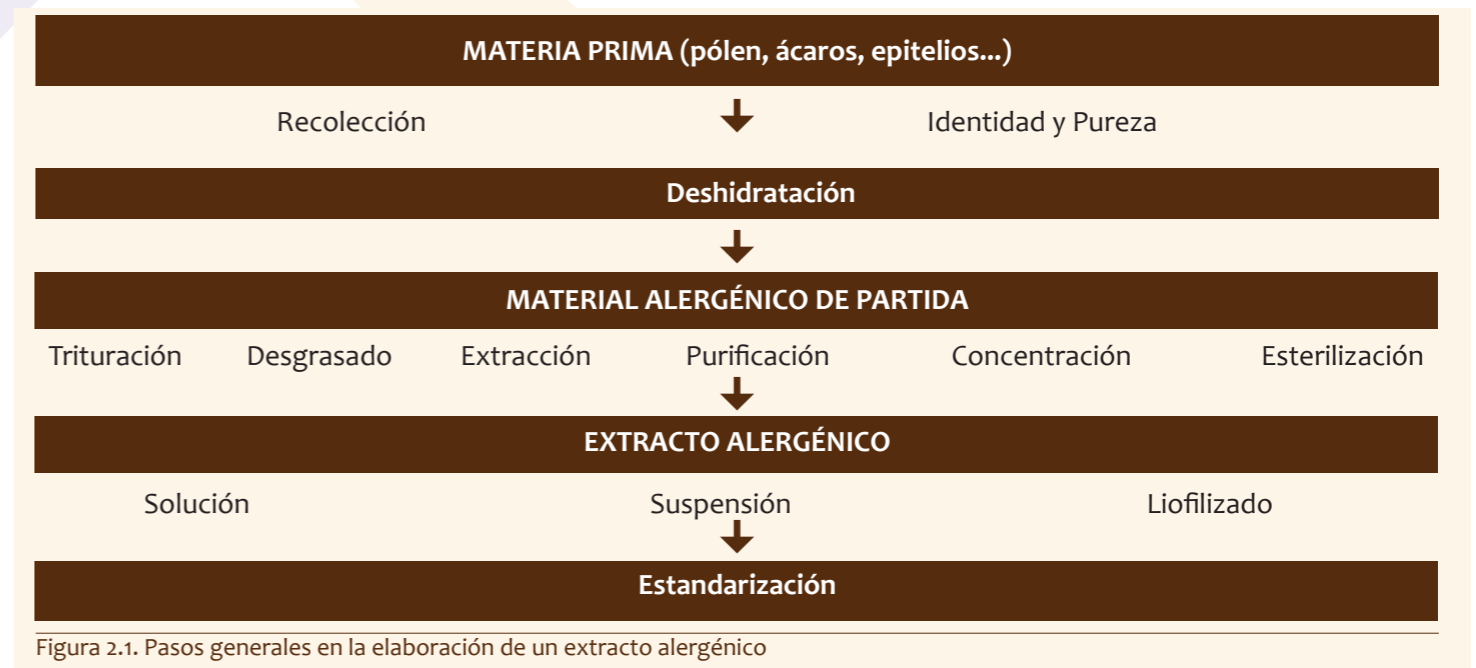
Glossari

- **Productes al·lèrgens:** preparats farmacèutics, inclosos els extractes al·lèrgens, destinats al diagnòstic in vivo i/o el tractament de les malalties al·lèrgiques.
- **Vacuna al·lèrgena:** extracte al·lèrgic que modifica o regula la resposta immune de les malalties al·lèrgiques i forma part de l'àmplia categoria de tractaments que s'estan desenvolupant i utilitzant en el moment actual per al tractament d'altres malalties immunològiques i infeccioses.

Caracterització dels extractes

Estandarització del extractes

- Activitat biològica. “in vivo” i “in vitro”.
- En unitats massa d'al·lergen amb quantificació al·lèrgens majoritaris.



Estandaritzats: obtinguts a partir d'una matèria primera adequada, de composició coneguda, que és constant lot rere lot.

Potència biològica o activitat biològica: resposta que produeix en l'individu al·lèrgic, expressada en unitats d'activitat biològica. L'activitat biològica es calcula comparant l'extracte amb un altre d'activitat coneguda.

Caracterització dels extractes

- En l'actualitat no existeix un extracte únic de referència ni un sistema únic de mesures internacionals pel que els preparats de les diferents cases comercials no són equiparables.
- Tampoc estan igualment caracteritzats tots els al·lèrgens.
- Formulació de les vacunes al·lèrgenes i mescles d'al·lèrgens:
 - Dilució dels al·lèrgens pot portar a dosis subòptimes.
 - Risc de desaparició d'alguns per l'activitat proteasa d'alguns altres.
 - Considerar la reactivitat encreuada entre al·lèrgens.

Legislació vacunes

Actualment les extractes IT són per definició productes immunològics, subjectes a modificacions per part del metge prescriptor, com si es tractara de fórmules magistrals. També el fabricant pot introduir canvis en la concentració, posologia i pauta sense requisits establerts.

Regulats per:

- 1- Lleis pròpies, Lleis de la UE d'obligat compliment: Directiva 2001/83/CE i 1901/2006 del Parlament Europeu, “Ley 29/2006 de 26 de julio de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios” i Farmacopeia Europea 6.6 (01/2010:1063).
- 2- Guies de la EMA (European Medicine Agency) i ICH (International Conference on Harmonization for Registration of Pharmaceuticals for Human Use) orientatives però no d'obligat compliment.

L' AEMPS està preparant el procés de registre dels extractes diagnòstics i vacunes al·lèrgenes, com qualsevol medicament, i els laboratoris estan preparant la informació sobre els seus productes per aquest procés.

Indicacions

- La IT ha de ser considerada en pacients que tenen una evidència demostrable d'anticossos IgE específics (proves cutànies i/o IgE específica in vitro) a al·lèrgens clínicament rellevants.

**Document de posicionament
sobre immunoteràpia específica
amb al·lèrgens (vacunes de l'al·lèrgia)
de la Societat Catalana
d'Al·lèrgologia i Immunologia Clínica**

Comissió d'Immunoteràpia

Estrella Llamas,
*Hospital General de Granollers
(Fundació Sant Pere Claver)*

Esther Muñoz,
Hospital Municipal de Badalona

Albert Roger,
Hospital Universitari Germans Trias i Pujol de Badalona

Victòria Cardona (Coordinadora),
Hospital Universitari de la Vall d'Hebron de Barcelona

Junta Directiva de la SCAIC



President: Antonio Valero
Vice-President: Lluís Marquès
Tresorer: Cesar Alías
Secretària: Olga Luengo
Vocal: Joan Bartra
Vocal: Maria Basagaña

Barcelona Abril 2009

Indicacions

Rinoconjuntivitis i asma:

- Pacients amb símptomes provocats majoritàriament per l'exposició a l'al·lergen.
- Pacients amb símptomes clínics deguts a un únic o pocs al·lèrgens.
- Pacients al·lèrgics a pol·lens amb una llarga pol·linització o amb símptomes causats per pol·linitzacions successives.
- Pacients amb rinitis i/o símptomes de la via aèria inferior.
- Pacients als quals els antihistamínics i dosis moderades de glucocorticoides tòpics no controlen els símptomes suficientment.
- Pacients que no volen seguir farmacoteràpia constant o a llarg termini.
- Pacients als qui la farmacoteràpia indueix efectes secundaris indesitjables.

Indicacions

Rinoconjuntivitis i asma:

- La indicació s'ha de basar en:
 - Patologia i gravetat.
 - Rellevància de l'al·lergen i la sensibilització.
 - Necessitat de tractament simptomàtic.
 - Balanç risc-benefici.
 - Factors psicològics.
 - Implicació del pacient en el control i el tractament de la seva malaltia.

Indicacions

Verí d'himenòpters

- Adults i nens amb història de reacció al·lèrgica sistèmica greu incloent símptomes respiratoris o cardiovasculars.
- Per reaccions sistèmiques sense risc vital, s'ha de condiderar la IT valorant: la possibilitat de accés immediat a assistència mèdica, treball o aficions amb risc de exposició elevat com apicultors, malalties cardiovasculars concomitants i factors psicològics derivats de l'ansietat que poden afectar la qualitat de vida.
- No està recomanada per grans reaccions locals.

Durada del tractament: 5 anys.

Contraindicacions

Contraindicacions absolutes:

- Malalties immunològiques greus, infeccions cròniques i càncer.
- Malaltia cardiovascular important (excepte en el cas d'al·lèrgia greu a verí de insectes).
- Asma greu amb FEV1 <70% malgrat el tractament farmacològic.
- Tractament amb beta-bloquejants.
- Manca de compliment i desordres psicològics greus.

Contraindicacions relatives:

- Dermatitis atòpica greu.
- Embaràs: no iniciar cap tipus d'IT. Si el tractament amb IT es troba en fase de manteniment sense complicacions pot ser continuat.

Tipus d'extractes

- **Natius:** Són formulacions tamponades parcialment purificades gràcies a l'eliminació de substàncies no al·lèrgèniques. En solució o liofilitzades. Administració per via subcutània i per via sublingual.



- **Modificats:** Per reduir o eliminar l'al·lèrgenicitat (capacitat d'induir la reacció mediada per IgE) conservant o augmentat la immunogenicitat (capacitat per a activar el sistema immune i induir tolerància).

Tipus d'extractes: **Natius**

Avantatges en ITSC:

- Escassa aparició de nòduls subcutanis en les zones d'aplicació.

Inconvenients en ITSC:

- Requereix major nombre de dosis en la fase d'inici
- Ràpida degradació dels al·lèrgens (pèrdua de potència)
- Major freqüència de reaccions adverses sistèmiques.

Són els utilitzats en la ITSL. Avantatges:

- Menor risc de reaccions sistèmiques, administració domiciliària.

Inconvenients ITSL:

- Adherència.
- Major cost en general.

Tipus d'extractes: **Modificats**

- **Modificacions físiques:**

Adsorció amb substàncies denominades adjuvants (hidròxid d'alumini, fosfat càlcic, tirosina) donant lloc als extractes alentits o "depot".

- **Modificacions químiques:**

Els productes naturals es sotmeten a modificacions químiques amb formaldehid o glutaraldèhid, produint agregats d'alt pes molecular, extractes polimeritzats o "al·lergoides".

- **Modificacions combinades.**

Tipus d'extractes: **Modificats**

Administració exclusiva subcutània.

Avantatges:

- Permet un alliberament més lent en el lloc de l'aplicació.
- Disminueix el nombre de dosis en la fase d'inici.
- Degradació lenta.
- Disminueix la freqüència i gravetat de les reaccions adverses sistèmiques.

Inconvenients:

- Afavoreix l'aparició de nòduls subcutanis, sobretot si s'utilitza com adjuvant l'hidròxid d'alumini.

Tipus de vacunes

Via d'administració

- **IT subcutània:** la vacuna s'administra per via subcutània, en dosis creixents, de forma periòdica, generalment setmanal (fase d'inici) fins a arribar a la dosi màxima o de manteniment, que es repeteix de forma mensual (fase de manteniment). S'ha d'administrar en un centre sanitari.



- **IT sublingual:** la vacuna s'administra en forma de solució i recentment en comprimits, mantenint-se sota la llengua durant 2-3 minuts sent posteriorment deglutida. El tractament es realitza en el seu propi domicili.



Vía de administración	Alérgenos	Formulación		Observaciones
V. Subcutáneas	Nativos	Acuosos	Aeroalérgenos	<ul style="list-style-type: none"> • En desuso • Tasa ↑ EEAA (*) • Dosis frecuentes requeridas
			Himenópteros	<ul style="list-style-type: none"> • También existe estudio con extractos depot
		Depot ²²		<ul style="list-style-type: none"> • Amplia documentación • Los más utilizados • Buena tolerancia
	Modificados	Depot ^{23,24,25,26}		<ul style="list-style-type: none"> • Empleo creciente • Dosis inicio similar/la misma a mantenimiento • Óptimo perfil de seguridad • Deberá aportar datos de cuantificación de alérgenos
V. Sublinguales	Nativos	Líquida ²⁷		Documentada su eficacia y seguridad. Dosis requeridas superiores a la ITSc.
		Comprimidos ^{28,29}		El procedimiento seguido en el desarrollo clínico de esta inmunoterapia, idéntico al de cualquier fármaco “normal” antes de ser comercializado, ha marcado en el uso de extractos alérgicos para tratamiento de enfermedades alérgicas un antes y un después.

Tipus de vacunes

Època d'administració

- **IT perenne:** la dosi de manteniment és administrada de forma continuada durant els anys que duri el tractament.
- **IT preestacional/coestacional:** en l'al·lèrgia a pol·lens, s'arriba a la dosi de manteniment abans de la pol·linització i es manté només fins que aquesta comença (preestacional) o durant els mesos que dura la mateixa (coestacional). Repeteix tots els anys la fase d'iniciació.

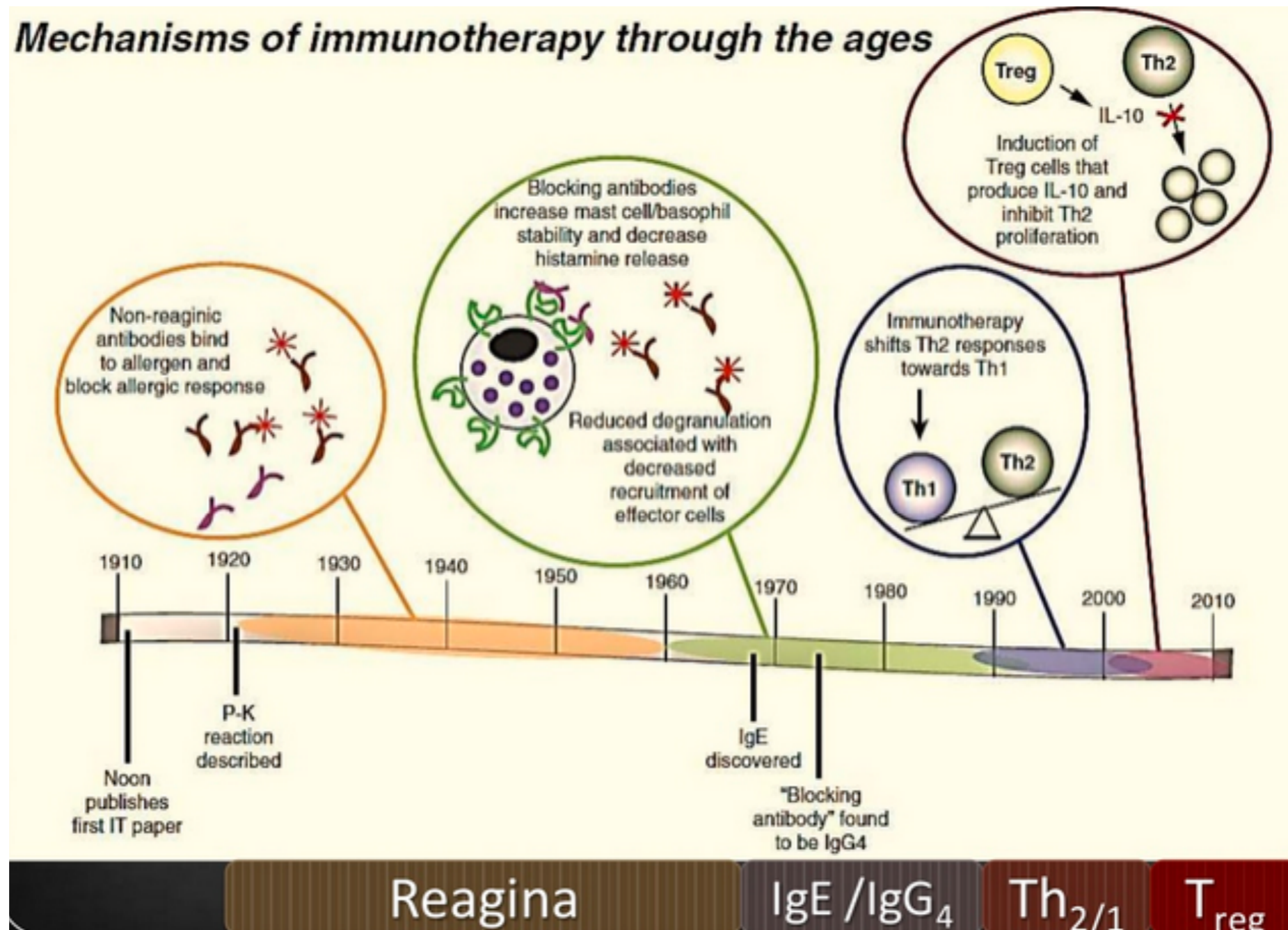
Pautes d'administració

Fases d'administració:

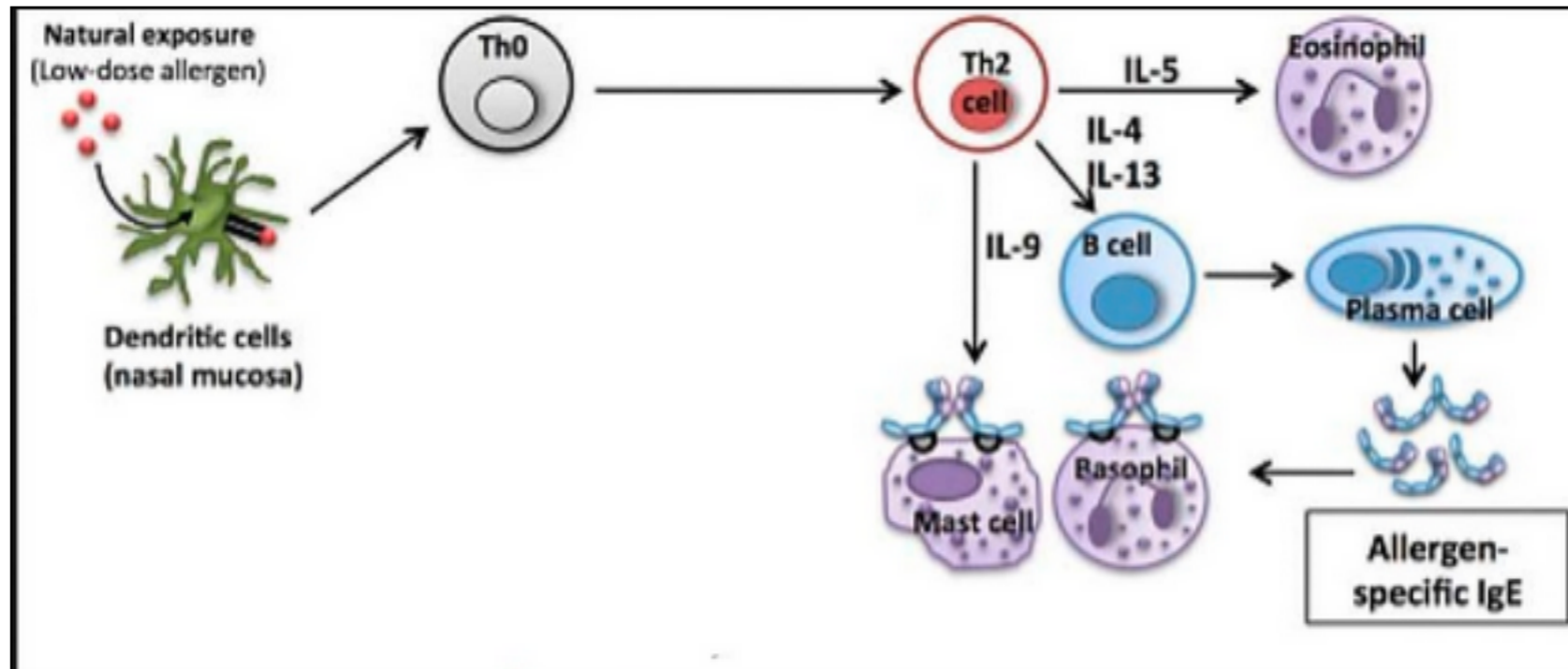
- Fase d'iniciació: l'extracte al·lèrgic s'administra en dosis creixents, segons una pauta.
- Fase de manteniment: quan s'arriba a la dosi màxima o de manteniment, que es repeteix generalment de forma mensual.

- **Pauta convencional:** s'arriba a la dosi de manteniment en general entre les 5-12 setmanes
- **Pautes “cluster” o agrupades:** s'administra més d'una dosi per dia, escurçant la fase d'inici.
- **Pautes “rush” o ràpides:** s'arriba a dosi de manteniment en 24-48h; s'utilitza amb extractes polimeritzats o amb verí d'himenòpters quan es requereix un efecte molt ràpid.

Mecanismes d'acció de la ITA



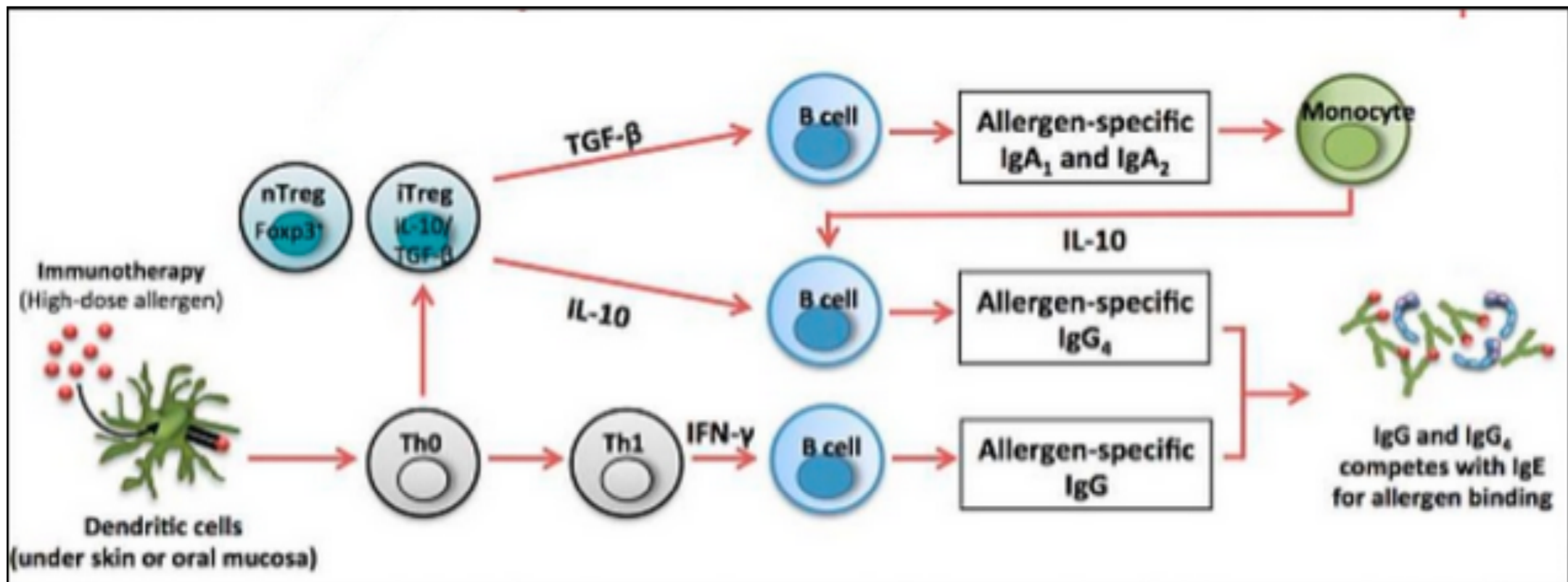
Mecanismes reacció al·lèrgica



Durham SR. Clinical experimental Allergy, 2011 (41) 1235-1246.

1. Fase precoç: sensibilització i desenvolupament de respostes de memòria de cèl·lules T i B i IgE.
2. Fase tardana: funcions efectores relacionades amb la inflamació i el dany tissular.

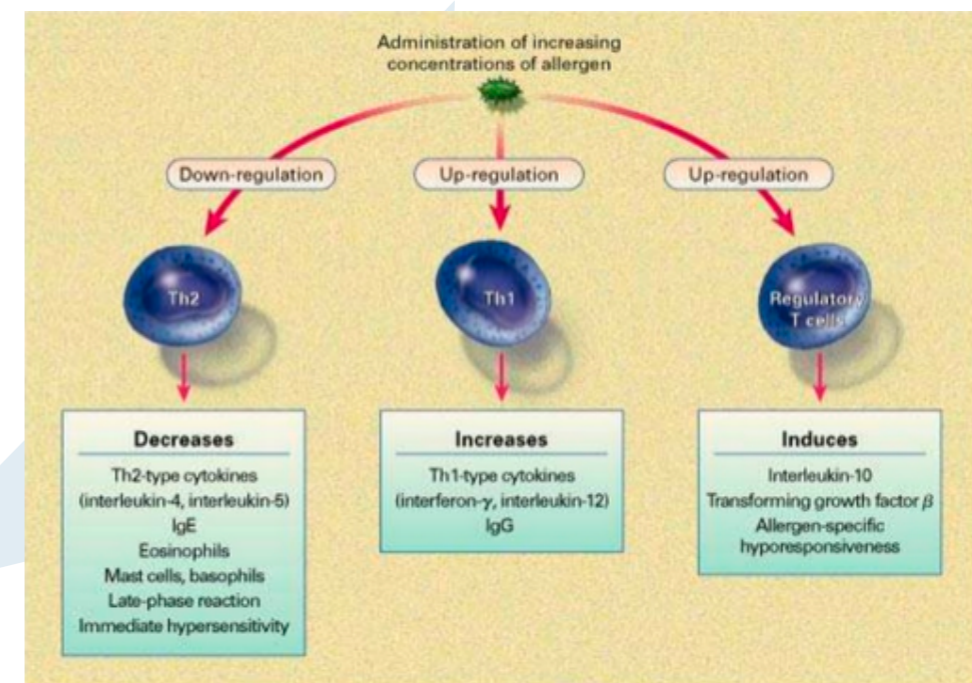
Mecanismes d'acció de la ITA



Durham SR. Clinical experimental Allergy, 2011 (41) 1235-1246.

Mecanismes d'acció de la ITA

- Mecanisme no únic i complexe.
- Actúa en diferents nivells, però es desconeix la interrelació entre ells i si varia en funció del pacient o la vacuna.
- S'ha demostrat la modificació de la resposta immunitària en tres nivells:
 - Producció d'anticossos.
 - Cèl·lules efectores.
 - Cèl·lules T reguladores.



Mechanisms of allergic diseases

Series editors: Joshua A. Boyce, MD, Fred Finkelman, MD, William T. Shearer, MD, PhD, and Donata Vercelli, MD

Mechanisms of allergen-specific immunotherapy

Cezmi A. Akdis, MD, and Mübeccel Akdis, MD, PhD Davos, Switzerland

J ALLERGY CLIN IMMUNOL
VOLUME 127, NUMBER 1

