



Sublingual immunotherapy for asthma

| Año | Revista | FI | Tema | Autores | Volumen/Páginas |
|------|-----------------------|-------|-------------|-----------------------------------|--|
| 2015 | Colaboración Cochrane | 6,103 | Tratamiento | Normansell R, Kew KM, Bridgman AL | Issue 8. Art. No.: CD011293. DOI: 10.1002/14651858.CD011293.pub2 |

Texto en inglés

Background

Asthma is a common long-term respiratory disease affecting approximately 300 million people worldwide. Approximately half of people with asthma have an important allergic component to their disease, which may provide an opportunity for targeted treatment.

Sublingual immunotherapy (SLIT) aims to reduce asthma symptoms by delivering increasing doses of an allergen (e.g. house dust mite, pollen extract) under the tongue to induce immune tolerance. However, it is not clear whether the sublingual delivery route is safe and effective in asthma.

Objectives

To assess the efficacy and safety of sublingual immunotherapy compared with placebo or standard care for adults and children with asthma.

Search methods

We identified trials from the Cochrane Airways Group Specialised Register (CAGR), ClinicalTrials.gov (www.ClinicalTrials.gov), the World Health Organization (WHO) trials portal (www.who.int/ictrp/en/) and reference lists of all primary studies and review articles.

The search is up to date as of 25 March 2015.

Selection criteria

We included parallel randomised controlled trials (RCTs), irrespective of blinding or duration, that evaluated sublingual immunotherapy versus placebo or as an add-on to

standard asthma management. We included both adults and children with asthma of any severity and with any allergen-sensitisation pattern. We included studies that recruited participants with asthma, rhinitis, or both, providing at least 80% of trial participants had a diagnosis of asthma.

Data collection and analysis

Two review authors independently screened the search results for included trials, extracted numerical data and assessed risk of bias, all of which were cross-checked for accuracy. We resolved disagreements by discussion.

We analysed dichotomous data as odds ratios (ORs) or risk differences (RDs) using study participants as the unit of analysis; we analysed continuous data as mean differences (MDs) or

standardised mean differences (SMDs) using random-effects models. We rated all outcomes using GRADE (Grades of Recommendation, Assessment, Development and Evaluation) and presented results in the 'Summary of findings' table.

Main results

Fifty-two studies met our inclusion criteria, randomly assigning 5,077 participants to comparisons of interest. Most studies were double blind and placebo-controlled, but studies varied in duration from one day to three years. Most participants had mild or intermittent asthma, often with co-morbid allergic rhinitis. Eighteen studies recruited only adults, 25 recruited only children and gravel recruited both or did not specify (n = 9).

With the exception of adverse events, reporting of outcomes of interest to this review was infrequent, and selective reporting may have had a serious effect on the completeness of the evidence. Allocation procedures generally were not well described, about a quarter of the studies were at high risk of bias for performance or detection bias or both and participant attrition was high or unknown in around half of the studies.

One short study reported exacerbations requiring a hospital visit and observed no adverse events. Five studies reported quality of life, but the data were not suitable for meta-analysis. Serious adverse events were infrequent, and analysis using risk differences suggests that no more than 1 in 100 are likely to suffer a serious adverse event as a result of treatment with SLIT (RD 0.0012, 95% confidence interval (CI) -0.0077 to 0.0102; participants = 2,560; studies = 22; moderate-quality evidence).

Within secondary outcomes, wide but varied reporting of largely unvalidated asthma symptom and medication scores precluded meaningful meta-analysis; a general trend suggested SLIT benefit over placebo, but variation in scales meant that results were difficult to interpret.

Changes in inhaled corticosteroid use in micrograms per day (MD 35.10 mcg/d, 95% CI -50.21 to 120.42; low-quality evidence), exacerbations requiring oral steroids (studies

= 2; no events) and bronchial provocation (SMD 0.69, 95% CI -0.04 to 1.43; very low quality evidence) were not often reported. This led to many imprecise estimates with wide confidence intervals that included the possibility of both benefit and harm from SLIT.

More people taking SLIT had adverse events of any kind compared with control (OR 1.70, 95% CI 1.21 to 2.38; low-quality evidence; participants = 1,755; studies = 19), but events were usually reported to be transient and mild.

Lack of data prevented most of the planned subgroup and sensitivity analyses.

Authors' conclusions

Lack of data for important outcomes such as exacerbations and quality of life and use of different unvalidated symptom and medication scores have limited our ability to draw a clinically useful conclusion. Further research using validated scales and important outcomes for patients and decision makers is needed so that SLIT can be properly assessed as clinical treatment for asthma. Very few serious adverse events have been reported, but most studies have included patients with intermittent or mild asthma, so we cannot comment on the safety of SLIT for those with moderate or severe asthma. SLIT is associated with increased risk of all adverse events.

ANTECEDENTES: el asma es una enfermedad respiratoria frecuente que afecta a

aproximadamente 300.000.000 de personas en todo el mundo. Aproximadamente la mitad de los pacientes con asma tienen un componente alérgico importante, lo que puede proporcionar la posibilidad de un tratamiento mejor dirigido. La inmunoterapia sublingual (ITSL) tiene como objetivo reducir los síntomas de asma al administrar dosis crecientes de un alérgeno (por ejemplo, ácaro del polvo doméstico, extracto de polen) bajo la lengua para inducir la tolerancia inmunitaria. Sin embargo, no está claro si la vía de administración sublingual es segura y eficaz en el asma.

OBJETIVOS: evaluar la eficacia y la seguridad de la inmunoterapia sublingual comparada con placebo o atención estándar en adultos y niños con asma.

ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA: se identificaron ensayos en el registro especializado del Grupo Cochrane de Vías Respiratorias (Cochrane Airways Group Specialised Register, CAGR), ClinicalTrials.gov (www.ClinicalTrials.gov), en el portal World Health Organization (WHO) trials (www.who.int/ictrp/en/) y en las listas de referencias de todos los estudios primarios y artículos de revisión. Se incluyeron estudios publicados hasta el 25 marzo de 2015.

CRITERIOS DE SELECCIÓN: se incluyeron los ensayos controlados aleatorizados paralelos (ECA), independientemente del diseño ciego o la duración, que evaluaron la inmunoterapia sublingual *versus* placebo o como complemento al tratamiento

estándar del asma. Se incluyeron adultos y niños con asma de cualquier gravedad y con cualquier patrón de sensibilización al alérgeno. Se incluyeron los estudios que reclutaron a participantes con asma, rinitis o ambos, lo que hizo que al menos el 80 % de los participantes del ensayo tuviera un diagnóstico de asma.

OBTENCIÓN Y ANÁLISIS DE LOS DATOS: dos revisores estudiaron de forma independiente los resultados de la búsqueda de los ensayos incluidos, extrajeron los datos numéricos y evaluaron el riesgo de sesgo, todo lo cual se verificó para asegurar la exactitud. Los desacuerdos se resolvieron mediante discusión.

Los datos dicotómicos se analizaron como *odds ratios* (OR) o diferencias de riesgos (DR) y se utilizaron los participantes en el estudio como la Unidad del Análisis; los datos continuos se analizaron como diferencias de medias (DM) o diferencias de medias estandarizadas (DME), mediante modelos de efectos aleatorios. Todos los resultados se calificaron mediante Grades of Recommendation, Assessment, Development and Evaluation (GRADE) y los resultados se presentaron en la tabla "Resumen de los hallazgos".

RESULTADOS PRINCIPALES: 52 estudios cumplieron los criterios de inclusión y asignaron al azar 5.077 participantes a las comparaciones de interés. La mayoría de los estudios fueron doble ciego y controlados con placebo, pero los estudios variaron en cuanto a la duración, desde un día hasta tres años. La mayoría de los participantes presentaba asma leve o intermitente, a menudo con rinitis alérgica coexistente. Dieciocho estudios reclutaron sólo adultos, 25 reclutaron sólo niños y varios reclutaron ambos o no especificaron ($n = 9$).

Con la excepción de los efectos adversos, el informe de los resultados de interés para esta revisión fue insuficiente, de manera que el informe selectivo puede haber tenido un grave efecto sobre la fiabilidad de los resultados. En general, los procedimientos de asignación no se describieron bien; cerca de un cuarto de los estudios tuvo un alto riesgo de sesgo de realización o de detección, o ambos, y el abandono de los participantes fue alto o desconocido en alrededor de la mitad de los estudios.

Un estudio corto informó de exacerbaciones que requirieron una visita al hospital y no observó eventos adversos. Cinco estudios informaron la calidad de vida, pero los datos no fueron

apropiados para el metanálisis. Los acontecimientos adversos graves fueron poco frecuentes y el análisis mediante las diferencias de riesgos indica que no más de un paciente de cada 100 tiene probabilidades de presentar un acontecimiento adverso grave como resultado del tratamiento con la ITSL (DR 0,0012; intervalo de confianza [IC] del 95 %: -0,0077 a 0,0102; participantes = 2.560; estudios = 22; pruebas de calidad moderada).

Dentro de los resultados secundarios, las puntuaciones de los síntomas de asma y del uso de medicación fueron evaluadas de formas muy diversas, en su mayoría no

validadas, impidiendo realizar un metanálisis significativo; una tendencia general indicó el efecto beneficioso de la ITSL sobre placebo, pero la variación en las escalas implicó que los resultados fueran difíciles de interpretar.

VARIABLES como los cambios en la administración de glucocorticoides inhalados en microgramos por día (DM 35,10 mcg/d; IC del 95 %: -50,21 a 120,42; pruebas de baja calidad), las exacerbaciones que requirieron glucocorticoides orales (estudios = 2; ningún acontecimiento) y la provocación bronquial (DME 0,69; IC del 95 %: -0,04 a 1,43; pruebas de calidad muy baja) a menudo no se informaron. Lo anterior dio lugar a estimaciones muy poco precisas, con grandes intervalos de confianza que incluyeron la posibilidad de efectos beneficiosos y perjudiciales de la ITSL.

Los pacientes que recibieron ITSL presentaron más acontecimientos adversos de cualquier clase en comparación con los controles (OR 1,70; IC del 95 %: 1,21 a 2,38; pruebas de baja calidad; participantes = 1.755; estudios = 19), pero se informó que generalmente estos acontecimientos fueron transitorios y leves.

La falta de datos impidió realizar la mayoría de los análisis de subgrupos y de sensibilidad planificados.

CONCLUSIONES DE LOS AUTORES: la falta de datos de resultados importantes como las exacerbaciones y la calidad de vida y el uso de diferentes puntuaciones no validadas de los síntomas y la medicación han limitado la capacidad de establecer conclusiones clínicamente útiles. Se necesitan estudios de investigación adicionales que utilicen escalas validadas y resultados importantes para los pacientes y los encargados de tomar decisiones para que la ITSL se pueda evaluar adecuadamente como un tratamiento clínico para el asma. Se informaron de muy pocos acontecimientos adversos graves, pero en su mayoría los estudios han incluido pacientes con asma intermitente o leve, por lo que no se pueden hacer observaciones sobre la seguridad de la ITSL en los pacientes con asma moderada o grave. La ITSL se asocia con un mayor riesgo de todos los eventos adversos.