

Astım ve Allerjen İmmünoterapisi

Asthma and Allergen Immunotherapy

Dr. Şadan SOYYIĞIT¹, Dr. Betül Ayşe SİN²

¹Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara

²Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, İmmünoloji ve Alerji Hastalıkları Bilim Dalı, Ankara

ÖZET

Günümüzde astım tedavisi, altta yatan inflamatuvar olayları ve semptomları kontrol altına almayı amaçlar. Ancak ilaç tedavisinin hastalığın fizyopatolojisinde rol oynayan immün cevap bozukluğu üzerine etkisi yoktur. Allerjen spesifik immünoterapi (AİT), etyolojiye yönelik olarak hastalığın seyrini değiştirebilecek tek spesifik tedavi yöntemidir. AİT ile immün tolerans oluşturulmaya çalışılmakta ve böylece etkilenen dokularda alerjik inflamasyon baskılanmaktadır. Günümüzdeki uzlaşma raporları, hem subkutanöz (SKİT) hem de sublingual (SLİT) yolla uygulanan immünoterapiyi alerjik astımda orta ve düşük kanıt düzeyinde önermektedir. Birçok çift kör randomize plasebo kontrollü çalışmada, SKİT ve SLİT'in semptomlarda ve ilaç kullanımında azalmaya, yaşam kalitesinde iyileşmeye ve spesifik immünolojik değişikliklere yol açtığı gösterilmiştir. SKİT ve SLİT yöntemlerini karşılaştıran başa baş çalışmaların yetersiz olması ve yapılan çalışmalarda etkinliğin değerlendirildiği ölçütlerin farklılığı nedeniyle birbirlerine üstünlüğü konusunda net bir veri yoktur. Bazı aeroallerjenlerle ve iyi kalitede ekstraktlarla yapılan SKİT, allerjen spesifik bronşial hiperreaktiviteyi azaltmaktadır. SLİT ise, alerjik astımda iyi bir alternatif olmakla beraber etkinliği konusunda daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Astım, allerjen spesifik immünoterapi, alerjik rinit, subkutanöz immünoterapi, sublingual immünoterapi

Yazışma Adresi / Address for Correspondence

Uzm. Dr. Şadan SOYYIĞIT
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara
e-posta: sadansoyyigit@gmail.com
DOI: 10.5152/gghs.2015.051
Güncel Göğüs Hastalıkları Serisi 2015; 3 (2): 200-207

SUMMARY

The management of asthma mainly aims to control underlying inflammatory events and symptoms. However, drug treatment has no effect on dysregulated immune response playing role in the pathophysiology of the disease. It is well-known that allergen specific immunotherapy (AIT) is the only specific treatment method and it can be changed the natural course of the disease. Furthermore, AIT induces to develop immune tolerance against sensitized allergens, hence in involved tissues allergic inflammation is suppressed. Currently, in consensus reports, immunotherapy administered both by subcutaneous (SCIT) and sublingual (SLIT) routes, is recommended at moderate and low evidence levels in allergic asthma. In many double-blind randomized placebo-controlled studies, it has been shown that SCIT and SLIT leads to decrease in symptoms and drug use, improvement of quality of life and to specific immunologic changes. Due to the scarcity of studies comparing SCIT and SLIT regimens head to head and to the difference in the criteria used to evaluate efficacy in various studies, there is no conclusive data on the superiority of these methods to each other. With some aeroallergens and good quality extracts, SCIT decreases allergen specific bronchial hyper-reactivity. As to SLIT, although it is a good alternative in allergic asthma, more studies are required to determine its efficacy.

Keywords: Asthma, allergen spesific immunotherapy, allergic rhinitis, subcutaneous immunotherapy, sublingual immunotherapy

GİRİŞ

Astım tüm dünyada yaklaşık 300 milyon kişiyi etkileyen kronik inflamatuvar bir hastalıktır. Hastalık hava yollarında hiperreaktivite ile sonuçlanan patolojik değişiklikler ile karakterizedir. Hava yollarında remodelinge sekonder gelişen değişken hava yolu obstrüksiyonu sonucu ataklar şeklinde vizing-hırıltılı solunum, nefes darlığı, göğüste tıkanıklık ve öksürük semptomları ile karşımıza çıkmaktadır. Astımlı yetişkin hastaların %50'den fazlası atopiktir. Astımın fizyopatolojisi oldukça karmaşıktır ve değişik fenotiplerden oluşan oldukça heterojen bir hastalıktır. Uzun zamandır, IL-4, IL-13, IL-9 ve IL-5 gibi sitokinleri sentezleyen Th2 lenfositlerin inflamasyonun patogeneğinde yer aldığı düşünüldüğünde, günümüzde diğer hücre tiplerinin de [Treg, Th1, Th17, natural killer (NK) hücre] rol oynadığı düşünülmektedir. Ağır astımda daha çok Th1 ve Th17 hücreler yer alırken steroid rezistan astımda ise, TNF- β , IL-17 ve IL-27 ile tetiklenen nötrofilik infiltrasyon ve inflamasyon rol oynamaktadır. Bu nedenle, hastalık mekanizmasına yönelik astım endotiplerinin tedavisi bireysel olarak planlanmalıdır. Günümüzde astım tedavisi, altta yatan inflamatuvar olayları ve semptomları kontrol altına almayı amaçlar. Ancak, altta yatan bozulmuş olan immün cevabı etkilemez. Hastalığın progresyonunu ve atakları önlemede yetersiz kalabilmektedir⁽¹⁾.

Allerjik astım, spesifik allerjenlere karşı anormal Th2 yanıtı ile karakterizedir ve hava yollarında remodeling ile sonuçlanan bir dizi inflamatuvar olaylara yol açar⁽²⁾. Allerjen spesifik immünoterapi (AIT), allerjik rinit ve astım gibi solunum yolu allerjik hastalıklarının tedavisinde hastalığın doğal seyrini değiştirebil-

me potansiyeline sahip, etyolojiye yönelik spesifik bir tedavi yöntemidir. AIT'nin immünomodülatuar ve allerjik hastalığı modifiye edici etkilerinden dolayı, hem hastalığın progresyonunu hem de yeni duyarlanmaları önlediği gösterilmiştir⁽¹⁾. Ancak allerjik rinit olmaksızın astımda immünoterapinin rolü tartışmalıdır. Birçok kontrollü çalışmada allerjik astımda AIT'in etkinliği ve güvenilirliği gösterilmiştir⁽³⁾.

Allerjen Spesifik İmmünoterapi Nedir?

Allerjen spesifik immünoterapi, yüzyılı aşkın süredir kullanılan bir tedavi yöntemi olup, hastanın duyarlı olduğu klinik olarak gösterilmiş olan allerjen ekstresinin giderek artan subklinik dozlarda verilmesi ile hastada klinik ve immünolojik toleransın oluşturulmaya çalışılması esasına dayanır. Burada amaç, hastanın immün cevabını değiştirerek semptomların ve ilaç kullanımının azaltılması ya da ortadan kaldırılmasıdır^(4, 5). AIT'in endikasyonları ve uygulama kuralları hakkında bilgi veren son kılavuzlardaki ortak görüş; iyi seçilmiş hasta gruplarında, uygun endikasyon ve teknikle uygulandığında etkinliği kanıt A düzeyinde doğrulanmış bir tedavi yöntemi olduğudur⁽⁴⁾. Randomize, prospektif, çift kör, plasebo kontrollü çalışmalar mevsimsel veya yıl boyu süren allerjik rinit ve/veya astım tedavisinde AIT'in etkinliğini ortaya koymuşlardır^(6, 7). Bu tedavi yönteminin, subkutan ya da sublingual, hangi uygulama yolu tercih edilirse edilsin allerjik semptomları ve ilaç kullanım ihtiyacını azalttığı, monosensitize bireylerde yeni duyarlanma gelişimini, allerjik rinitli çocuklarda da astım gelişimini önlediği gösterilmiştir⁽⁸⁻¹⁰⁾.

Allerjen Spesifik İmmünoterapinin Etki Mekanizmaları

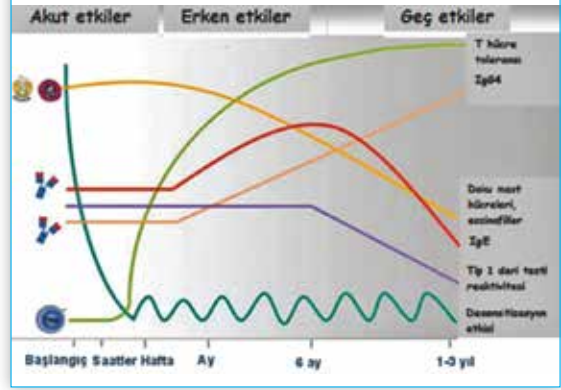
Allerjik hastalıklar, çevresel allerjenlere karşı Th2 tipinde T hücreleri ve öncelikle spesifik IgE yapımıyla ortaya çıkan doğal ve adaptif immün yanıtla karakterizedir. AİT ise, bozulmuş immün yanıtı tolerans mekanizmalarını arttırarak yeniden düzenlemeye çalışan spesifik bir tedavi yaklaşımıdır. İmmünoterapinin etki mekanizmaları son 10 yılda yapılan çalışmalarla oldukça aydınlatılmıştır. Ancak günümüzde hala cevaplandırılmayı bekleyen sorular vardır. İmmünoterapinin etkinliğinin ortaya çıkış mekanizmaları oldukça karmaşıktır. Halen açıklanamayan veya çelişkili noktalar olmakla birlikte etkinin ortaya çıkışında farklı mekanizmaların değişik zamanlarda ve şekillerde rol oynayabileceği düşünülmektedir. Tedavinin başlangıcından sonraki erken dönemdeki etkinlikten mast hücresi ve bazofil desensitizasyonu sorumlu iken, daha sonraki süreçte T ve B hücre yanıtlarının modülasyonu, periferik Treg hücrelerin indüklenmesi ile IL-10 ve TGF- β düzeylerinde artış, allerjen spesifik antikor yanıtlarında değişme (IgE'de azalma, koruyucu tipte blokaj IgG4 antikorlarda artış gibi) ve mast hücresi, bazofil ve eozinofil gibi efektör hücrelerin sayısal ve fonksiyonel olarak baskılanması devreye girer (Şekil 1) ⁽¹¹⁾. Başarılı bir allerjen-spesifik immünoterapinin esas amacı, allerjik enflamasyonun üstesinden gelebilmek için allerjenle karşılaşıldığında sağlıklı kişideki benzer T hücre toleransının oluşturulmasıdır ⁽¹²⁾.

Allerjen spesifik immünoterapiye başladıktan kısa bir süre sonra bazofil ve mast hücrelerinin degranülasyon etkisi azalır, bundan kısa bir süre sonra Th1 ve Th2 cevabı azalır, Treg hücreler uyarılır. İmmün toleransın ortaya çıkmasının göstergesi olarak koruyucu tipte spesifik IgG4 blokaj antikor seviyeleri erken dönemde artar, başlangıçta IgE seviyeleri artarken giderek geç dönemde azalır. İmmünoterapiden birkaç ay sonra doku mast hücre ve bazofillerden mediatör salınımı azalır ⁽¹²⁾.

Spesifik İmmünoterapi Kimlere Önerilmelidir?

Allerjen spesifik immünoterapi, hastanın klinik olarak semptomları ile ilişkili olduğu düşünülen allerjene karşı spesifik IgE varlığının deri testi ve/veya in vitro yöntemler ile gösterildiği durumlarda uygulanabilir. AİT'e başlama kararı hastalığın şiddeti, hastanın duyarlı olduğu allerjenden korunma önlemleri ve uygun ilaç tedavisi ile semptomların ne kadar baskılandığı, semptomları kontrol altına almak için gerekli ilaç miktarı ve ilaçların yan etkileri göz önüne alınarak verilmelidir. Bu noktada hastanın tercih ettiği tedavi yöntemi, ilaç veya AİT kullanımına yaklaşımı, AİT'e uyumu, maliyet/yarar oranı da göz önüne alınmalıdır ⁽¹³⁾. Hastalık şiddetinin değerlendirilmesinde gündüz ve gece semp-

Şekil 1. Allerjen spesifik immünoterapinin etki mekanizmaları ⁽¹²⁾.



tomları, iş gücü kaybı, okula devamsızlık durumu, acil başvuruları, akciğer fonksiyonlarının izlenmesi ve yaşam kalite ölçekleri kullanılabilir. AİT'e başlama kararı mutlaka bu konuda deneyimli olan bir Allerji/İmmünoloji uzmanı tarafından verilmelidir.

Allerjik Rinit/Konjunktivit ve Astımda AİT Endikasyonları ⁽¹³⁾

- Doğal allerjen maruziyeti ile semptomların ortaya çıkması ve klinik ile uyumlu, deri testi ve/veya in vitro yöntemlerle spesifik IgE varlığının gösterilmesi ve aşağıdaki parametrelerden en az birisinin varlığı durumunda AİT'e başlanması düşünülebilir.
- Allerjiden korunma ve uygun ilaç tedavisine yeterli yanıt alınamaması,
- İlaç tedavisine bağlı önemli yan etki görülmesi
- Uzun süreli ilaç kullanımından kaçınılmak istenmesi,
- Allerjik rinit ve astımın birlikte bulunması.

Allerjen spesifik immünoterapi kontrendikasyonları ^(10, 13)

- Hastanın sistemik allerjik reaksiyon esnasında yaşamını tehlikeye sokabilecek olan medikal durumlar veya birlikte kullanılan tedavi yöntemlerinin olması durumunda bu tedaviye başlanmamalıdır. Örneğin; kontrol altına alınamayan astım, ağır ciddi astım varlığı, düşük akciğer fonksiyonu ($FEV_1 < \%70$), kontrol altına alınamayan ciddi kardiyovasküler sistem hastalıkları, beta bloker kullanımı (Topikal dahil),
- Gebelik,
- Otoimmün hastalıklar,
- Diğer immünotopatolojik hastalıkların bulunması, immün yetmezlikler,
- Malignite,

- Psikolojik hastalık ve tedaviye uyumsuzluk varsa AİT önerilmez.

Allergen Spesifik İmmünoterapide Kullanılan Allergen Ekstreleri

Tedaviye başlamadan önce allerjen seçimi çok önemlidir. Deri testi pozitifliği veya serumda spesifik IgE varlığı her zaman klinik duyarlılığı göstermez. Hastanın öyküsünde klinik olarak semptomlarla uyumlu olan ve deri testinde anlamlı derecede pozitiflik saptanan allerjenle tedavi yapılmalıdır. Hastanın yaşadığı coğrafik bölge, bitki örtüsü ve iklim şartlarının da bilinmesi allerjen seçiminde göz önüne alınmalıdır. Ayrıca allerjenler arasındaki çapraz reaktivitenin bilinmesi de optimal tedavi dozu için önemlidir. Hastaya AİT endikasyonu konulmadan önce uygulanacak olan allerjen için kaliteli ve standart allerjen ekstraktlarının mevcut olup olmadığı ve bu ekstraktların klinik etkinliğinin objektif kanıtlarla gösterilmiş olması gerekliliği de dikkate alınmalıdır. AİT'in etkinliği polenler, ev tozu akarları, mantar sporu (*Alternaria*, *Cladosporium*), hayvan allerjenleri (kedi, köpek tüyü) ve hamam böceği için gösterilmiştir⁽⁴⁾.

Allergen Spesifik İmmünoterapide Doz, Uygulama Yöntemleri ve Süresi

İmmünoterapinin klinik etki sağlayabilmesi için uygulanan allerjen dozu önemlidir. Düşük dozda allerjenle yapılan AİT etkisiz olup hatta hastayı duyarlandırabilir iken yüksek dozla da sistemik reaksiyon görülme riski artmaktadır. Hastalarda sistemik reaksiyon gelişmeden etkili olabilecek uygun dozun bulunup uygulanması gerekmektedir. Buna optimal idame doz denilir. İdame doz, hedeflenen optimal terapötik dozdur. Yani, klinik olarak etkin, semptomları ve ilaç kullanma ihtiyacını azaltan, sistemik reaksiyona yol açmayan ve güvenle tolere edilen dozdur. AİT uygulamasını güçleştiren en önemli nokta uygulamanın herhangi bir aşamasında ve farklı şiddetle ortaya çıkabilecek olan lokal ve sistemik yan etkilerdir. Bu nedenle AİT, deneyimli allerji uzmanları tarafından anafilaksi tedavisinin hemen yapılabileceği ve bu konuda eğitimli personelin olduğu yerde uygulanmalıdır⁽¹⁴⁾.

Allergen immünoterapisinin uygulamasında 2 dönem mevcuttur:

1. Başlangıç (doz artışı dönemi)
2. İdame dönemi

Başlangıç dönemi

Allergen ekstresinin giderek artan dozlarda uygulandığı dönemi ifade eder. Bu dönemde enjeksiyonlar genellikle konvansiyonel yöntemde, 8-16 hafta süre ile subkutan olarak uygulanır ve sonrasında uygulamaya

sabit bir dozda (idame dozunda) 3-5 yıl devam edilir. Bazı durumlarda daha hızlı şemalar da uygulanabilir. Bu dönem için doz artım fazı ya da indüksiyon fazı terimi de kullanılabilir. Başlangıç şeması allerjen ürünün aköz ya da depo olmasına göre değişebilir. Başlangıç dozu genellikle idame dozun 1000 ile 10.000 katı dilüe edilmiş konsantrasyonudur. Ancak çok duyarlı hastada daha düşük dozda başlamalıdır. Enjeksiyon verilme sıklığı haftada 1 kez ya da haftada 2 gün birkaç enjeksiyon şeklinde olabilir.

Etkili tedavi dozu, idame doz: Ciddi lokal ve sistemik yan etkiye neden olmaksızın klinik olarak tedavi etkinliği sağlayan dozdur.

İdame dönemi

Hedeflenen etkin tedavi dozuna erişildiğinde başlar. Bir kez idame doza ulaşıncaya kadar allerjen enjeksiyon aralıkları uzatılır. Bu süreçte doz genellikle aynı olup, yeni şişeye geçilmesi, yan etki görülmesi, araya enfeksiyonun girmesi, hastalık şiddetinin ağırlaşması gibi çeşitli nedenlerle dozda değişiklik yapılabilir ya da tedavi sonlandırılabilir.

Cluster (hızlandırılmış) immünoterapi: Ardışık olmayan günlerde, tek bir gün içinde artan dozlarda enjeksiyonun yapıldığı bir başlangıç fazı şemasıdır. Genellikle ziyaret başına 2-3 uygulama yapılır. Böylelikle başlangıç dönemi süresi kısaltılmış olur. Bu şemada 6 haftada idame doza ulaşılabilir. Depo ekstraktlar kullanılabilir.

Rush (hızlı) immünoterapi: İdame dozuna ulaşıncaya kadar 1-3 gün boyunca, 15-60 dakika aralar ile giderek artan dozda allerjen uygulanır. Aköz (sulu) allerjen ekstresi kullanılır.

Geleneksel (konvansiyonel) immünoterapi: Allerjen 8-16 hafta süreyle haftada bir kez subkutan yolla uygulanır ve sonrasında uygulamaya sabit bir dozda (idame dozunda) 3-5 yıl devam edilir.

Mevsim öncesi kısa süreli immünoterapi geleneksel immünoterapi protokollerinden farklı bir immünoterapi programıdır. Bu yöntemde enjekte edilen allerjen dozu hızlı (genellikle 7 hafta içinde) arttırılır, böylece doz artım fazı geleneksel rejimlere göre belirgin olarak kısılır ve bu doz artım fazını idame fazı takip etmez.

Alternatif uygulama yollarının kullanıldığı (sublingual, oral, intranazal, intralenfatik, epikütanöz) immünoterapi yöntemleri de mevcuttur.

İnhalan allerjenlerle yapılan immünoterapinin 1. yıl sonunda değerlendirilmesi ve buna göre tedaviye

devam edip edilmeyeceğine karar verilmesi önerilmektedir. Hasta yarar görüyorsa tedavi süresi 3-5 yıl arasında değişir. Aylık idame dozun uygulandığı immünoterapi süresince en az 6-12 ayda bir hasta değerlendirilmelidir⁽¹⁵⁾.

Allerjen Spesifik İmmünoterapide Yan Etkiler

Lokal yan etkiler

Enjeksiyondan sonra en sık lokal iritasyon, enjeksiyon yerinde eritem, kaşıntı ve şişlik gibi lokal reaksiyonlar görülür. Lokal reaksiyonlar hastaların %26-82'sinde, enjeksiyonların %0,7-4'ünde görülür. Özellikle alüminyumlu depo ekstreler kullanıldığında bazen enjeksiyon yerinde subkutan nodüller gözlenir. Çoğu hastada bir süre sonra kaybolur da bazı hastalarda tedavinin kesilmesi gerekebilir^(14, 16).

Sistemik yan etkiler

Sistemik reaksiyonlar, enjeksiyon yerinden uzak herhangi bir organda gelişen belirtilerdir. Enjeksiyonu takiben 30 dakika içinde görülen erken ve daha sonra ortaya çıkan reaksiyonlar geç reaksiyon olarak sınıflandırılır. Sistemik yan etkiler birkaç haptıktan ciddi anafilaktik şoka hatta ölüme kadar ilerleyebilir. Semptomların şiddeti, enjeksiyondan sonra ne kadar hızlı ortaya çıktığı ile ilişkilidir. Avuç içleri, ayak tabanı ve saçlı bölgede kaşıntı, yaygın eritem, ürtiker, rinit, anji-ödem ve nefes darlığının olması, sıklıkla anafilaksiye gidişi gösterir ve gecikmeden tedavi edilmelidir. Ayrıca larinks ödemi, hiperperistaltizm, hipotansiyon ve kardiyak aritmiler olabilir. İstenmeyen etkiler genellikle ilk 20-30 dakikada ortaya çıksa da daha geç olarak da görülebilir. Bu durumda hasta olası risk faktörleri açısından yeniden değerlendirilmelidir^(13, 16, 17). Sistemik reaksiyon gelişme riski her enjeksiyon için %0,05-3,2 oranındadır^(18, 19). Sistemik reaksiyonlara genellikle doz artımı sırasında rastlanmaktadır, ancak idame dönemde de ortaya çıkabilir. Klinikimizde yapılan bir çalışmada sistemik reaksiyon sıklığı enjeksiyon sayısı başına %1,3 oranında olarak bildirilmiş ve çoğunluğu başlangıç döneminde gözlenmiştir⁽¹⁸⁾. İmmünoterapiye bağlı ölüm olayı görülebilir⁽¹⁹⁾.

Astımda Allerjen Spesifik İmmünoterapinin Yeri Nedir?

Allerjen spesifik immünoterapi, allerjenlere karşı klinik ve immünolojik toleransı oluşturmayı amaçlar. Bu nedenle allerjenlerin ardışık dozlarda verilmesi gerekir ki bunun için en sık subkutanöz enjeksiyon (SKİT) ve sublingual (SLİT) yol tercih edilir⁽¹⁾. SLİT'de allerjen ekstresi ya likid ya da çözülebilen tablet formundadır ve absorpsiyonu kolaylaştırması için dil altında

bir süre tutulur. SLİT astımlı hastalarda SKİT'e göre daha güvenli bir alternatiftir⁽³⁾. Hem SKİT hem de SLİT allerjik astım tedavisinde kullanılmaktadır. Ancak bu yöntemlerin seçiminde, aşımın temini ve uygulanabilirliği, coğrafi bölge, maliyet, hasta özellikleri, hasta ve hekimin tercihi gibi birçok faktör rol oynar⁽¹⁾. Randomize çift kör plasebo kontrollü çalışmalarda, hem SKİT hem de SLİT'in astım semptomlarını iyileştirdiği, ilaç kullanımını azalttığı, yaşam kalitesini iyileştirdiği aynı zamanda spesifik immünolojik değişiklikleri de uyardığı gösterilmiştir^(20, 21). Yetişkinlerde her iki yöntemin etkinliği ve güvenilirliği orta-yüksek kanıt derecesinde iken, çocuklardaki veriler daha düşük kanıt düzeyindedir. Ayrıca hem yetişkinde hem de çocuklarda her iki yöntemden birinin diğerine üstünlüğü tartışmalıdır^(22, 23).

Günümüzdeki uzlaşma raporlarına bakıldığında; ARIA (Allergic Rhinitis and Its Impact on Asthma) kılavuzunda allerjik astım tedavisinde AİT düşük-orta kanıt düzeyinde önerilmektedir⁽²⁴⁾. GINA (Global Initiative for Asthma) kılavuzuna göre ise, sıkı çevresel allerjen kontrolü ve inhaler kortikosteroidleri içeren farmakolojik tedavi uygulandıktan sonra, immünoterapinin olası riskleri ve yararı, SKİT'de enjeksiyon sonrası en az 30 dk bekleme süresi, tedavinin maliyeti gibi konular hastayla tartışıldıktan sonra ancak immünoterapi önerilmektedir (Kanıt düzeyi D)⁽²⁵⁾. İngiliz Toraks Cemiyeti'nin 2014 kılavuzunda, hem SKİT hem de SLİT astım tedavisinde önerilmemektedir (Kanıt B düzeyi)⁽²⁶⁾. Abramson ve arkadaşlarının⁽⁷⁾ Cochrane analizinde; 88 randomize kontrollü çalışmada, astımda SKİT'in etkinliği değerlendirilmiş ve astım semptom skorlarında, ilaç ihtiyacında ve allerjen spesifik bronş hiperreaktivitesinde belirgin azalma bulunurken nonspesifik bronşial hiperreaktivitede sınırlı azalma bulunmuştur. SKİT'in akciğer fonksiyonlarına etkisi ise, çalışmalar arasında farklılık göstermektedir⁽¹⁾.

Allerjik rinit ve astımın tedavisinde SKİT'in etkinliği konusunda yapılan son metaanalizde SKİT'in astım semptomlarını ve ilaç kullanımını azalttığı gösterilmiştir. SKİT'in solunumsal yan etkileri sıkı ancak çalışmalarda ölüm bildirilmemiştir⁽²⁷⁾.

Çocuklarda yapılan SKİT çalışmalarında mevsimsel ve perennial astımdaki etkinliği orta dereceli kanıt düzeyindedir. SKİT, ev tozu akarı duyarlı astımlı hastalarda inhale kortikosteroid dozunda azalmaya yol açmaktadır⁽³⁾. İn hale ve nazal steroidlerin çocuklarda uzun süre kullanılması konusunda endişeler vardır. Ancak Abramson ve arkadaşlarının⁽⁷⁾ Cochrane meta analizinde çocuklarda SKİT uygulaması için subanaliz yapılmamıştır ve allerjik astımlı çocuklarda SKİT etkinliği konusunda net bir uzlaşma bulunmamaktadır.

Sublingual çalışmaları çoğunlukla allerjik rinitli hastalarda yapılmıştır ve optimal primer ölçütler konusunda uzlaşma yoktur⁽¹⁾. SLİT'in mevsimsel allerjik

rinitli çocuk ve erişkin hastalardaki etkinliği gösterilmiştir⁽¹⁾. Ancak çocuk hastalarda SLİT'in perennial allerjenlerdeki etkinliği konusundaki bilgiler yetersizdir. Astımlı hastalarda SLİT ile ilgili metaanalizlerde, çalışmalarda kullanılan yöntemlerin farklı olması nedeniyle birçok soru işareti bulunmaktadır⁽³⁾. Ev tozu akarına duyarlı 602 astımlı çocukta SLİT, 1. yılın sonunda plaseboya göre inhaler kortikosteroid ihtiyacında azalma sağlamıştır⁽²⁸⁾.

Günümüzde sistematik derlemelerdeki SKİT ve SLİT etkinliğinin kanıt derecesi "Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation Working Group" önerilerine göre belirlenmiştir⁽²²⁾. Lin ve arkadaşlarının derlemesinde⁽²³⁾, 13 SLİT çalışmasının 8'inde plasebo ve farmakoterapiye göre astım semptomlarında %40'dan fazla iyileşme bildirmişlerdir. Kim ve arkadaşlarının derlemesinde ise, pediatrik hastalarda 13 SKİT (920 hasta) çalışması ve 18 SLİT (1583 hasta) çalışması değerlendirilmiş, SKİT'in düşük-orta kanıt düzeyinde astım semptomlarını ve ilaç ihtiyacını azalttığı, SLİT'inin ise, yüksek kanıt düzeyinde astım semptomlarını iyileştirdiği gözlemlenmiştir. Semptomları iyileştirme ve ilaç kullanımını azaltmada SKİT'in SLİT'e üstünlüğü konusundaki kanıtlar yetersiz bulunmuştur⁽²⁹⁾. Lin ve arkadaşlarının derlemesinde ise 74 SKİT, 60 SLİT, 8 SKİT -SLİT karşılaştıran çalışma ele alınmış ve yetişkin allerjik rinit ve astımlı hastalarda hem SKİT'inin hem de SLİT'inin etkinliği ve güvenilirliği orta-yüksek kanıt derecesinde bulunmuştur. Ancak iki yöntemin birbirine üstünlüğü bilinmemektedir⁽²²⁾.

Halen devam etmekte olan, hem SKİT hem de SLİT için çift-kör plasebo kontrollü faz 3 çalışmaların ev tozu akarı duyarlılığı olan astımlı hastalarda AİT'in etkinliği konusunda daha güçlü veriler sağlayacağı düşünülmektedir⁽²⁸⁾.

İmmünoterapinin Uzun Süreli Etkileri

Astım olgularının en az %75'inde allerjik rinit, allerjik rinitli hastaların ise yaklaşık %10-40'ında astım vardır⁽²⁴⁾. Ancak allerjik rinitin eşlik etmediği astım olgularında allerjen immünoterapisinin yeri yoktur⁽²⁾. AİT'in, allerjik rinitli çocuk hastalarda, farmakolojik tedaviye ek olarak hastalığı modifiye edici ve allerjik hastalığın progresyonunu engelleyici etkilerinden dolayı astım gelişimini önlediği bildirilmiştir⁽⁹⁾. Uzun süreli takip çalışmalarında, 3 yıl süreyle uygulanan immünoterapinin, klinik semptomlar üzerine kalıcı uzun süreli etkiler gösterdiği saptanmıştır. Ayrıca immünoterapi kesildikten sonra bile mevsimsel allerjik rinokonjunktiviti olan çocuklarda astım gelişimini engellediği gösterilmiştir⁽³⁰⁻³²⁾. İmmünoterapi aynı zamanda çocuklarda yeni allerjik duyarlanma gelişimini de azaltmaktadır⁽³³⁾. Ancak literatürde yetişkin aller-

jik rinitli hastalarda immünoterapinin astım gelişimi üzerine etkisini araştıran çalışmaya rastlanmamıştır. Hafif astımlı hastalarda, AİT'i inhale kortikosteroidlerle başa baş karşılaştıran çalışmalarda, AİT'in uzun süreli etkinliği gösterilmiş olup bu tedavi daha az maliyetli bulunmuş ve tedavi kesildikten sonra bile steroid dozunu azaltıcı etkisinin olduğu bildirilmiştir^(34, 35). Özetle allerjen immünoterapisinin astımdaki etkileri Şekil 2'de gösterilmiştir⁽²⁾.

Kontrendikasyonlar ve yan etkiler

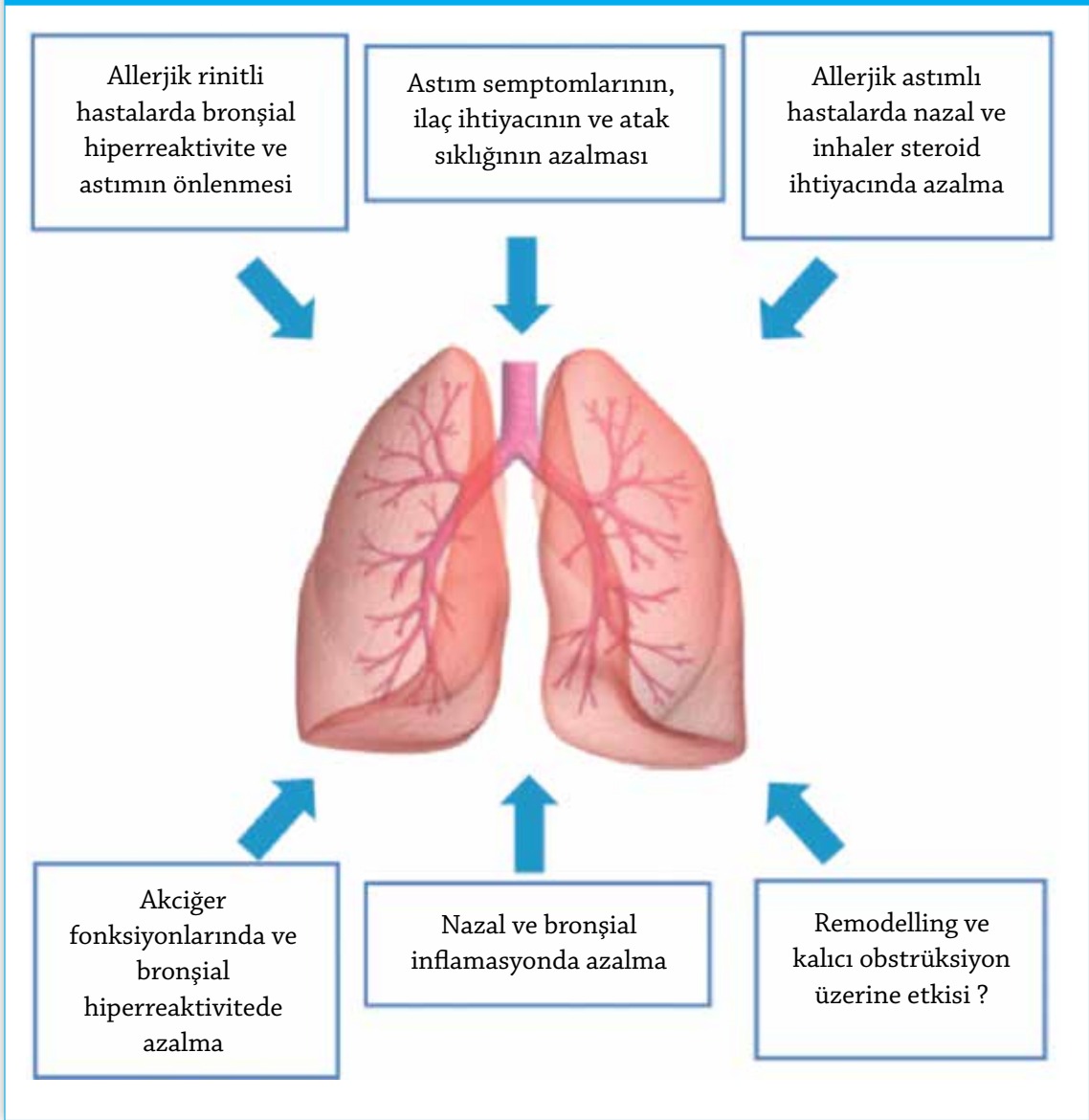
Subkutanözde ağır ve kontrolsüz astım, ölümcül yan etkiler için en önemli ve bağımsız bir risk faktörüdür⁽²²⁾. SLİT'in yan etkileri %30-70 oranında lokal (ağızda kaşıntı, şişme, boğazda iritasyon, bulantı vb.) yan etkilerdir ve kendiliğinden düzelir. 11 hastada ise anafilaksi bildirilmiştir. Astımlı hastalarda SLİT, SKİT'den daha güvenlidir ve yan etki olarak ölüm bildirilmemiştir. SLİT'in, yan etki olarak astımı kötüleştirdiğine dair veri bulunmamaktadır⁽²⁾. Ancak ağır ve kontrolsüz astım hastalarında SLİT önerilmez⁽³⁶⁾.

Tedavi süresi

Astımlı hastalarda AİT'in uygulama süresi ile ilgili olarak özellikle SLİT açısından net bir veri yoktur⁽¹⁾. Bir çalışmada SKİT'in ev tozu akarına duyarlı astımlı çocuklarda 3 yıl uygulanmasının yeterli olduğu bulunmuştur⁽³⁷⁾. Ancak allerjik astımlı hastalarda; tedavinin klinik etkinliğinin 1 yıl sonunda değerlendirilmesi, hasta yararlanmamış ise kesilmesi eğer yararlanmış ise 3-5 yıl süreyle devam edilmesi önerilmektedir^(15, 38).

Gelecekteki tedaviler

Konvansiyonel SKİT, başlangıç fazında yüksek dozda allerjen ile ortalama 30-80 injeksiyonun yapıldığı 3-5 yıl süren bir immünoterapi yöntemidir. Etkin olduğu bilinmekle beraber, tedavi süresinin uzun olması ve anafilaksiyi de içeren yan etkilerinin olması dezavantajdır. SLİT ise, injeksiyonların olmaması, evde uygulanması ve ciddi yan etkilerinin olmaması nedeniyle avantajlıdır. Tedavi süresinin uzun olması ve günlük dozlarda alınması dezavantaj oluşturmaktadır. Bu nedenlerden dolayı allerjik hastaların %5'den azı immünoterapiye adaydır. Bu nedenle daha etkili ve güvenli allerjen immünoterapi yöntemleri ve preparatları üzerinde çalışılmaktadır. Allerjen immünoterapiye alternatif stratejiler, lokal (hedef organ) immünoterapi, immün efektör hücrelerin allerjen alımını kolaylaştıracak immünoterapi rejimleri (epikutanöz ve intralenfatik), oral immünoterapi/SLİT kullanımı, SKİT'in yan etkilerinin azaltılması şeklinde sıralanabilir. Omalizumab ve Toll-like reseptör agonistlerinin

Şekil 2. Astımda allerjen immünoterapisinin etkileri⁽²⁾.

SKİT'e eklenmesi yararlı olabilir. Allerjenlerin etkinlik ve güvenilirliğini arttırmak için allergoidler, rekombinant proteinler ve peptitler üzerinde çalışmalar devam etmektedir⁽³⁹⁾.

KAYNAKLAR

1. Jutel M. Allergen-Specific Immunotherapy in Asthma. *Curr Treat Options Allergy* 2014; 1: 213-9.
2. Compalati E, Braido F, Canonica GW. An update on allergen immunotherapy and asthma. *Curr Opin Pulm Med* 2014; 20: 109-17.
3. Bilo MB, Calderon M, Cardona V. Allergen Immunotherapy in Asthma. *Global Atlas of Asthma* 2013. Published by EAACI. Editors: Akdiş C, Agache I. S:127-9.
4. Cox L, Li JT, Nelson H, Lockey R. Joint Task Force on Practice Parameters. Allergen Immunotherapy: a practice parameter. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 120(Suppl 3): 1-85.
5. Alvarez-Cuesta E, Bousquet J, Canonica GW, Durham SR, Malling HJ, Valovirta E; EAACI, Immunotherapy Task Force. Standards for practical allergen-specific immunotherapy. *Allergy* 2006; 61(Suppl 82): 1-20.
6. Ross RN, Nelson HS, Finegold I. Effectiveness of specific immunotherapy in the treatment of allergic rhinitis: an analysis. *Clin Ther* 2000; 22: 342-50.
7. Abramson MJ, Puy RM, Weier JM. Allergen immunotherapy for asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2003; CD001186.
8. Zuberbier T, Bachert C, Bousquet PJ, Passalacqua G, Walter Canonica G, Merk H, et al. GA2LEN/EAACI pocket guide for allergen-specific immunotherapy for al-

- lergic rhinitis and asthma. Position Paper. *Allergy* 2010; 65: 1525-30.
9. Jacobsen L, Niggemann B, Dreborg S, Ferdousi HA, Halcken S, Høst A, et al; (The PAT investigator group). Specific immunotherapy has long-term preventive effect of seasonal and perennial asthma: 10 year follow-up on the PAT study. *Allergy* 2007; 62: 943-8.
 10. Pajno GB, Barberio G, De Luca F, Morabito L, Parmiani S. Prevention of new sensitizations in asthmatic children monosensitized to house dust mite by specific immunotherapy. A six-year follow-up study. *Clin Exp Allergy* 2001; 31: 1392-7.
 11. Soyer OU, Akdis M, Ring J, Behrendt H, Crameri R, Lauener R, et al. Mechanisms of peripheral tolerance to allergens. *Allergy* 2013; 68: 161-70.
 12. Maggi E. T cell responses induced by allergen specific immunotherapy. *Clin Exp Immunol* 2010; 161: 10-8.
 13. Cox L, Nelson H, Lockey R, Calabria C, Chacko T, Finnegold I, et al. Allergen immunotherapy: a practice parameter third update. *J Allergy Clin Immunol* 2011; 127(Suppl 1): S1-S55.
 14. Bousquet J, Lockey R, Malling HJ. WHO Position Paper. Allergen Immunotherapy Therapeutic vaccines for allergic diseases. *Allergy* 1998; 53(Suppl 44): 1-42.
 15. Grembale RD, Camporota L, Naty S, Tranfa CM, Djukanovic R, Marsico SA. Effects of specific immunotherapy in allergic rhinitic individuals with bronchial hyperresponsiveness. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162: 2048-52.
 16. Nelson HS. Allergen immunotherapy: Where is it now? *J Allergy Clin Immunol* 2007; 119: 769-77.
 17. Iglesias-Cadarso A, Hernández-Weigand P. Risk factors for systemic reactions to allergen immunotherapy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2011; 11: 579-85.
 18. Dursun AB, Sin BA, Öner F, Mısrıhgil Z. The safety of allergen immunotherapy in Turkey. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2006; 16: 123-8.
 19. Williams AP, Krishna MT, Frew AJ. Safety of immunotherapy. *Clin Exp Allergy* 2004; 34: 513-4.
 20. Burks AW, Calderon MA, Casale T, Cox L, Demoly P, Jutel M, et al. Update on allergy immunotherapy: Academy of Allergy, Asthma & Immunology/European Academy of Allergy and Clinical Immunology/PRACTALL consensus report. *J Allergy Clin Immunol* 2013; 131: 1288-96 e1283.
 21. Calderon MA, Casale T, Cox L, Akdis CA, Burks AW, Nelson HS, et al. Allergen immunotherapy: a new semantic framework from the European Academy of Allergy and Clinical Immunology/American Academy of Allergy, Asthma and Immunology/PRACTALL consensus report. *Allergy* 2013; 68: 825-8.
 22. Lin SY, Erekosima N, Suarez-Cuervo C, Ramanathan M, Kim JM, Ward D, et al. Agency for health care research and quality (US); 2013 Mar. Report No: 13-EHC061-EF. AHRQ Comparative Effectiveness Reviews; 2013. Updated systematic review providing an overview of efficacy of SLIT and SCIT including asthma.
 23. Lin SY, Erekosima N, Kim JM, Ramanathan M, Suarez-Cuervo C, Chelladurai Y, et al. Sublingual immunotherapy for the treatment of allergic rhinoconjunctivitis and asthma: a systematic review. *JAMA* 2013; 309: 1278-88.
 24. Bousquet J, Schunemann HJ, Samolinski B, Demoly P, Baena-Cagnani CE, Bachert C, et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA): achievements in 10 years and future needs. *J Allergy Clin Immunol* 2012; 130: 1049-62.
 25. Global Initiative for Asthma. GINA Report, Global Strategy for Asthma management and Prevention-2014. <http://www.ginasthma.org>
 26. British guideline on the management of asthma. British Thoracic Society; Scottish Intercollegiate Guidelines Network. *Thorax* 2014; 69(Suppl 1): i1-i192.
 27. Erekosima N, Suarez-Cuervo C, Ramanathan M, Kim JM, Chelladurai Y, Segal JB, et al. Effectiveness of subcutaneous immunotherapy for allergic rhinoconjunctivitis and asthma: a systematic review. *Laryngoscope* 2014; 124: 616-27.
 28. Mosbech H. Tolerability and efficacy of house dust mite AIT. *Allergy* 2011; 66(Suppl 95): 55-6.
 29. Kim JM, Lin SY, Suarez-Cuervo C, Chelladurai Y, Ramanathan M, Segal JB, et al. Allergen-specific immunotherapy for pediatric asthma and rhinoconjunctivitis: a systematic review. *Pediatrics* 2013; 131: 1155-67.
 30. Novembre E, Galli E, Landi F, Caffarelli C, Pifferi M, De Marco E, et al. Coseasonal sublingual immunotherapy reduces the development of asthma in children with allergic rhinoconjunctivitis. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 114: 851-7.
 31. Niggemann B, Jacobsen L, Dreborg S, Ferdousi HA, Halcken S, Høst A, et al. Five-year follow up on the PAT study: specific immunotherapy and long-term prevention of asthma in children. *Allergy* 2006; 61: 865-9.
 32. Di Rienzo V, Marcucci F, Puccinelli P, Parmiani S, Frati F, Sensi L, et al. Long-lasting effect of sublingual immunotherapy in children with asthma due to house dust mite: a ten year prospective study. *Clin Exp Allergy* 2003; 33: 206-10.
 33. Jacobsen L and Valovirta E. How strong is the evidence that immunotherapy in children prevents the progression of allergy and asthma? *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2007; 7: 556-60.
 34. Shaikh WA. Immunotherapy vs inhaled budesonide in bronchial asthma: an open, parallel, comparative trial. *Clin Exp Allergy* 1997; 27: 1279-84.
 35. Marogna M, Spadolini I, Massolo A, Berra D, Zanon P, Chioldini E, et al. Long-term comparison of sublingual immunotherapy vs inhaled budesonide in patients with mild persistent asthma due to grass pollen. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2009; 102: 69-75.
 36. Calderon MA, Simons FE, Malling HJ, Lockey RF, Moingeon P, Demoly P. Sublingual allergen immunotherapy: mode of action and its relationship with the safety profile. Comprehensive report addressing the issue of safety of AIT. *Allergy* 2012; 67: 302-11.
 37. Stelmach I, Sobocinska A, Majak P, Smejda K, Jerzynska J, Stelmach W. Comparison of the long term efficacy of 3- and 5-year house dust mite allergen immunotherapy. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2012; 109: 274-8.
 38. Bousquet JI, Lockey R, Malling HJ. Allergen immunotherapy: therapeutic vaccines for allergic diseases. A WHO position paper. *J Allergy Clin Immunol* 1998; 102: 558-62.
 39. Casale TB, Stokes JR. Immunotherapy: What lies beyond. *J Allergy Clin Immunol* 2014; 133: 612-9.