

Astım ve Alerjen İmmünoterapisi

Asthma and Allergen Immunotherapy

Dr. Dane EDİGER, Dr. Fatma Esra GÜNAYDIN

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, İmmünoloji ve Alerjik Hastalıklar Bilim Dalı, Bursa

ÖZET

Alerjen immünoterapisi (AİT), alerjik astım için hastalığın seyrini değiştirebilecek tek spesifik tedavi yöntemidir. Duyarlı olunan alerjenin belirli aralıklarla ve giderek artan dozlarda verilmesiyle bu alerjene karşı immüntolerans gelişmesi esasına dayanır. AİT en sık subkütan ve sublingual yolla uygulanmaktadır, epikütan ve intralenfatik kullanım gibi yeni yöntemler üzerinde de çalışılmaktadır. Güncel "Global Initiative for Asthma (GINA)" kılavuzunda ev tozu akarı duyarlılığı gösterilen alerjik rinitin eşlik ettiği astımlı hastalarda farmakoterapiye ek tedavi olarak sublingual immünoterapi önerilmektedir (Kanıtlar B düzeyi). Literatürde birçok çift-kör randomize plasebo kontrollü çalışmada; astımlı hastalarda immünoterapi ile semptomlarda iyileşme, ilaç kullanımında azalma, alerjen spesifik bronş hiperreaktivitesinde azalma ve yaşam kalitesinde iyileşme gösterilmiştir. Bu yazıda, astımda terapötik bir seçenek olarak alerjen immünoterapinin önemi ve etkinliği, güncel bilimsel verilerin ışığında gözden geçirilmektedir.

Anahtar Kelimeler: Astım, alerjen immünoterapi, alerjik rinit, subkütan immünoterapi, sublingual immünoterapi.

SUMMARY

Allergen immunotherapy (AIT) is the only specific treatment for allergic asthma that can change the course of the disease. AIT is based on the development of immunolerance against the allergen that by administration of regular and increasing doses of allergen extracts. AIT is most commonly administered by subcutaneous and sublingual routes, also new methods such as epicutane and intralymphatic use are also being studied. Current GINA (Global Initiative for asthma) guideline suggest sublingual immunotherapy to house dust mite sensitive patients with asthma accompanied by allergic rhinitis as an adjunctive therapy (level of Evidence B). Several double-blind randomized placebo-controlled studies have shown improvement in symptoms, decrease in drug use, decrease in allergen-specific bronchial hyperreactivity and improvement in quality of life with immunotherapy in patients with asthma. In this paper, the importance and efficacy of allergen immunotherapy as a therapeutic option in asthma is reviewed in the light of current scientific data.

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

Yazışma Adresi / Address for Correspondence

Doç. Dr. Dane EDİGER
Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, İmmünoloji ve Alerjik Hastalıklar Bilim Dalı, Bursa
e-posta: ediger1@gmail.com
DOI: 10.5152/gghs.2020.017

GİRİŞ

Astm çocuklarda ve erişkinlerde yaygın görülen kronik hastalıklardan biridir ve kişilerin sosyal yaşantısını, okul ve iş başarısını etkilemekte, toplumda önemli bir sosyoekonomik yük oluşturmaktadır⁽¹⁾. Dünyada astım prevalansının yaklaşık 300 milyon kişi olduğu bildirilmiştir, 2025'e kadar rakamların 400 milyona ulaşacağı tahmin edilmektedir⁽²⁾.

Klinik anamnez, muayene ve araştırma prosedürlerine dayanarak, çeşitli astım fenotipleri ve endotipleri tanımlanmıştır⁽³⁾. Alerjik astım, çalışmalarda en iyi tarif edilen astım fenotiplerinden biridir. Alerjik duyarlılık, çocuklarda ve yetişkinlerde astımın ortaya çıkması ve şiddeti için güçlü bir risk faktörüdür⁽⁴⁾.

Astm tedavisinin temelini inhale kortikosteroidler ve uzun etkili β_2 -agonistler yanı sıra lökotrien inhibitörleri, uzun etkili muskarinik antagonistler ve monoklonal antikorlar (omalizumab, reslizumab, mepolizumab, benralizumab, dupilumab) astım tedavisinde yer almıştır⁽²⁾. Ancak bu tedavi seçeneklerinin etkileri tamamen semptomatiktir ve etkileri uygulama zamanı ile sınırlıdır. Çoğu durumda, bu tedaviler kesilirse astım semptomları tekrar eder. Çünkü bu tedavilerin bozulmuş immün yanıtta etkileri yoktur ve hastalık progresyonuna etkileri kısıtlıdır⁽¹⁾.

Astm vakalarının çoğunda, özellikle çocukluk/ergelik başlangıçlı popülasyonda IgE aracılı alerjilere bağlı bir etioloji vardır, bu nedenle IgE aracılı patogeneze yönelik olan alerjen-immünoterapi (AİT) bir tedavi seçeneği olarak önerilmiştir⁽⁵⁾. İmmünoterapi ile astım semptom skorlarında iyileşme, ilaç ihtiyaçlarında azalma ve spesifik (alerjen) ve spesifik olmayan bronş aşırı duyarlılığında iyileşmeler bildirilmiştir⁽⁶⁻⁸⁾. Ayrıca, AİT'in yeni duyarlanmalar, alerjik rinitin astıma ilerlemesi ve astım şiddeti üzerinde koruyucu etkileri bulunmaktadır⁽⁹⁻¹¹⁾. Astımda AİT çalışmaları için optimal klinik sonuçları tartışılmıştır ancak henüz genel bir fikir birliği yoktur⁽⁵⁾.

ALERJEN İMMÜNÖTERAPİ TANIMI

Alerjen immünoterapisi (veya alerjen spesifik immünoterapi) hastanın duyarlı olduğu klinik olarak gösterilmiş olan alerjen ekstresinin giderek artan subklinik dozlarda verilmesi ile hastada alerjene karşı klinik ve immünolojik toleransın oluşturulmaya çalışılması esasına dayanır. Burada amaç, hastanın immün cevabını değiştirerek semptomların ve ilaç kullanımının azaltılması ya da ortadan kaldırılmasıdır⁽¹²⁾. Klinik uygulamada deri altı (SKİT), sublingual

(SLİT), epikütan (EPİT) ve intralenfatik (İLİT) yolla uygulanabilmektedir. SLİT astımlı hastalarda SKİT'e göre daha güvenli bir alternatiftir. Hem SKİT hem de SLİT alerjik astım tedavisinde kullanılmaktadır. Ancak bu yöntemlerin seçiminde, aşının temini ve uygulanabilirliği, coğrafi bölge, maliyet, hasta özellikleri, hasta ve hekimin tercihi gibi birçok faktör rol oynar⁽¹³⁾.

AİT ETKİ MEKANİZMASI

Alerjik yanıt alerjen- spesifik IgE varlığı, alerjene maruz kaldığında mast hücrelerinin degranülasyonu ve eozinofilik infiltrasyon ile karakterizedir. Alerjenin tanınması bir kez gerçekleştikten sonra, alerjik tip 2 inflamasyon başlar. IL-4, IL-5 ve IL-13 alerjik inflamatuvar yollarda rol alan sitokinlerdir⁽¹⁴⁾.

Alerjene ilk maruz kaldığında solunum epiteli, dendritik hücreler (DC) de dahil olmak üzere antijen sunan hücreleri (APC) aktive eder, epitelden üretilen TSLP, IL-33 ve IL-25 ve bazofillerden üretilen IL-4 ve IL-13 gibi sitokinler tip 2 innate lenfoid hücreleri (ILC2) alerjik fenotipe potansiyelize eder⁽¹⁴⁾.

IL-4'ün etkisi altında, APC'ler naif T yardımcı (Th) hücrelerinin Th2 hücrelerine farklılaşması için alerjen sunarlar. Aktive edilmiş Th2 hücrelerinden üretilen IL-4 ve IL-13, B hücrelerinin plazma hücrelerine dönüşerek alerjene özgü IgE (spesifik IgE) antikor üretimine neden olur. Bu antikorlar mast hücreleri, bazofiller, dendritik hücre ve B hücrelerindeki düşük IgE reseptörlerine bağlanmış olarak beklerken tekrar maruz kalman alerjenle birleşerek degranülasyon sonucu ve histamin, triptaz salınmasına, lökotrienler ve prostaglandinlerin sentezine yol açar. IL-5'in varlığında eozinofilik inflamasyon gelişir, vasküler endotelden eozinofil kemotaktik kemokinler olan eotaksin ve RANTES eksprese edilerek kemik iliğinden eozinofillerin bronş mukozasına geçişi ile kronik eozinofilik infiltrasyonu sürdürür⁽¹⁵⁾.

İmmünoterapide yüksek doz alerjen alındığında, alerjik Th2 inflamasyonundan Th1 inflamasyonuna ve T regülatör (Treg) adı verilen baskılayıcı "düzenleyici" lenfositlerin oluşumuna doğru bir kayma olur. Th2 sitokinlerden IL4, IL5, IL9 ve IL13 seviyelerinin yanı sıra eozinofil kemotaktik protein, eotaksin seviyelerinde, mukozadaki mast hücre, bazofil ve eozinofillerde azalmaya neden olur. Alerjene özgü T regülatuar hücrelerde, T foliküler regülatuar hücrelerde ve B regülatuar hücrelerde artış vardır^(15,16).

B hücrelerinden spesifik IgE üretimi immünoterapinin başlangıcında artış gösterdikten sonra uzun süreli ve devamlı şekilde azalmaya başlar. Hem sublingual hem de subkutan immünoterapinin sırasıyla interferon gama, IL-10 ve TGF-beta'nın etkisi altında IgG1, IgG4 ve IgA gibi blokan antikorları arttırdığı gösterilmiştir. Bu blokan antikorlar, T hücrelerine daha fazla antijen sunumunu önleyerek alerjik inflamasyonu zayıflatır(15-18). İmmünoterapide oluşan değişiklikler Tablo 1' de özetlenmiştir.

AİT ENDİKASYONLARI

İmmünoterapi klinik olarak anlamlı alerjik rinit, alerjik konjonktivit, alerjik astım ve Hymenoptera

(arı zehiri) duyarlılığında endikedir⁽¹²⁾. Klinik olarak semptomları ile ilişkili olduğu düşünülen alerjene karşı spesifik IgE varlığının deri testi ve/veya in vitro yöntemler ile gösterildiği durumlarda uygulanabilir. Aşağıdaki endikasyonlarda uygulanabilir;

- Yeterli farmakoterapi ve kaçınmaya rağmen yeterli semptom kontrolü,
- Alerjik rinit ve/veya astıma bağlı morbiditeyi azaltmak,
- İlaç tedavisi ile istenmeyen yan etkiler görülmesi,
- Uzun süreli ilaç kullanımından kaçınılmak istenmesi,
- Alerjenden kaçınmanın imkansız olması^(12,19-21).

AİT KONTRAENDİKASYONLARI

Kesin kontraendikasyonlar;

- Şiddetli astım,
- Aktif malignite,
- Aktif kontrolsüz sistemik otoimmün hastalıkları,
- Hamilelik (immünoterapiye başlamak için).

Rölatif kontrendikasyonlar;

- Kısmen kontrollü astım,
- Birincil ve ikincil immün yetmezlikler,
- AIT'ye ciddi sistemik reaksiyon geçmişi^(20,21).

AİT'DE KULLANILAN ALERJEN EKSTRELERİ

Tedaviye başlamadan önce alerjen 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 alerjenle tedavi yapılmalıdır. Hastanın yaşadığı coğrafik bölge, bitki örtüsü ve iklim şartlarının da bilinmesi alerjen seçiminde göz önüne alınmalıdır. Ayrıca, alerjenler arasındaki çapraz reaktivitenin bilinmesi de optimal tedavi dozu için önemlidir. Hastaya AİT endikasyonu konulmadan önce uygulanacak olan alerjen için kaliteli ve standart alerjen ekstralarının mevcut olup olmadığı ve bu ekstraların klinik etkinliğinin objektif kanıtlarla gösterilmiş olması gerekliliği de dikkate alınmalıdır. AİT'in etkinliği polenler, ev tozu akarları, mantar sporu (*Alternaria*, *Cladosporium*, *Aspergillus*), hayvan alerjenleri (kedi, köpek tüyü) ve hamam böceği için gösterilmiştir⁽⁸⁾.

Tablo 1. AİT sırasında gözlenen immünolojik değişiklikler.

AİT sırasında gözlenen immünolojik değişiklikler
Mast hücrelerinin ve bazofillerin erken duyarısızlaştırılması
Mast hücrelerinin ve bazofillerin doku infiltrasyonunu azaltılması ⁽¹⁴⁾
Düzenleyici FOXP3 + CD25 + T lenfositlerin indüksiyonu
Treg'lerin indüksiyonu ile Th2 yanıtının bastırılması
Düzenleyici B hücrelerinin indüksiyonu ⁽¹⁵⁾
IgG antikorları tarafından bazofil aktivasyonunun inhibisyonu
IgG3 ve IgG2 antikorları tarafından bazofillerin FcγRI aracılı aktivitesinin baskılanması ve
Bazofiller üzerinde düşük afiniteli IgG reseptörlerinin ekspresyonu
Histamin reseptör 2'nin upregülasyonu ile FcγRI ile indüklenen bazofil aktivasyonunun erken bastırılması ⁽¹⁶⁾
IL-10 üretimi artışı sonucu
• Antijene özgü CD4 + T hücresi proliferasyonunun bastırılması
• Antijene özgü IgG4 bloke edici antikorların indüksiyonu
TGF-β, sitotoksik TLA-4, PD-1 üretimini artırın
Spesifik IgG4 antikorlarının indüksiyonu ⁽¹⁷⁾
IL-10 ve TGF-β indüksiyonu ile IgG4 ve IgA2 antikor üretimi ⁽¹⁸⁾
FOXP3: Forkhead box protein P3, Treg: T regulatuar, Th2: T helper 2, IgG: İmmünglobulin G, IL-10: İnterlökin- 10, TGF-β: Transforming growth factor, TLA-4: T lenfosit antijen 4, PD-1: programmed death 1.

ALERJEN SPESİFİK İMMÜNÖTERAPİDE DOZ, UYGULAMA YÖNTEMLERİ VE SÜRESİ

İmmünoterapinin klinik etki sağlayabilmesi için uygulanan alerjen dozu önemlidir. Düşük dozda alerjenle yapılan AİT etkisiz olup, hatta hastayı duyarlandırma riskine sahipken, 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 tedavi dozudur. 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 alerji uzmanları tarafından anafilaksi tedavisinin hemen yapılabilceği ve bu konuda eğitilmiş personelin olduğu yerde uygulanmalıdır⁽¹⁴⁾.

Alerjen immünoterapisinin uygulamasında doz artışı ve idame dönemleri mevcuttur:

1. Doz Artışı (Yükleme) Dönemi

Alerjen ekstrelerinin giderek artan dozlarda uygulandığı dönem ifade eder, dört farklı şekilde planlanabilir.

- **Konvansiyonel yöntem:** Haftada bir uygulanan subkutan enjeksiyonlarla 12-16 haftada idame doza ulaşılır ve yan etki de daha az sıklıkla gözlenir. İmmün tolerans induksiyonu diğer protokollere göre daha yavaş olur.

- **“Cluster” doz artım protokolü:** Haftada bir veya iki ziyaret şeklinde ve her ziyarette 30-60 dakika aralıklarla uygulanan 2-4 enjeksiyon ile üç-sekiz haftada idame doza çıkılır. Konvansiyonel yöntem göre yan etki riskinde bir miktar artış göze alınarak daha kısa sürede idame doza çıkılmasını sağlar.

- **Hızlı doz artımı protokolü:** Üç-yedi gün içinde 30-60 dakika aralıklarla yapılan ardışık enjeksiyonlarla kısa sürelerde idame doza çıkılır. Bu protokol hastanede yatırılarak uygulanır, zaman kazandırır ancak ciddi sistemik yan etki riski vardır.

- **Çok hızlı doz artımı protokolü:** İlk gün 30-60 dakika aralıklarla uygulanan 7 enjeksiyon ve ikinci gün iki-dört saat aralıklarla uygulanan 2 enjeksiyonla idame doza çıkılır. Zaman kazandırır ancak ağır sistemik reaksiyon riski çok artmıştır ve hastanede yatırılarak yakın gözetim altında uygulanır⁽²²⁾.

2. İdame Dönemi

İdame fazda hedeflenen doz; klinik olarak etkin, semptomları azaltan, sistemik reaksiyona yol açmayan, güvenle tolere edilen optimal terapötik dozdur. En yüksek tedavi dozu ile üç-beş yıl devam edilir. Doz aralıkları inhalan alerjenler için dört hafta iken, venom SİT’de sekiz haftaya kadar çıkılabilmektedir. Düşük doz kullanımından, etkisiz olmasının yanı sıra hastanın duyarlılığını arttırabileceği için kaçınılmalıdır. Bu süreçte doz genellikle aynı olup, yeni şeye geçilmesi, yan etki görülmesi, araya enfeksiyonun girmesi, hastalık şiddetinin ağırlaşması gibi çeşitli nedenlerle dozda değişiklik yapılabilir ya da tedavi sonlandırılabilir⁽²³⁾.

AİT GÜVENLİĞİ: LOKAL VE SİSTEMİK YAN ETKİLER

SCIT uygulanan hastalarda en sık lokal yan etkiler görülür; enjeksiyon yerinde bir-iki gün süren eritem ve endürasyon sıktır. Antihistaminikler ve soğuk uygulama ile tedavi edilir. Lokal geniş reaksiyonlar sistemik reaksiyonları öngörür, doz ayarlanması gerekir⁽¹²⁾.

SLİT’in en yaygın yan etkileri; oromukozal kaşıntı ve şişme gibi lokal semptomlarıdır, nadir de olsa sistemik alerjik reaksiyonlar meydana gelebilir. En çok bildirilen epinefrin gerektiren sistemik reaksiyonlar SLİT’in ilk dozunda görülmüştür. Bununla birlikte, epinefrin oto enjektörü SLİT alan tüm hastalara reçete edilmelidir⁽²³⁾.

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, anjioödem 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⁽²²⁾.

ASTIMDA AİT İLE İLGİLİ GÜNCEL KANITLAR

Alerjen immünoterapisi (AIT), astım ve alerjik rinit tedavisinde yer alan spesifik bir alerjene karşı immünotolerans oluşturan iyi bilinen bir tedavi yöntemi

midir. Günümüzde alerjik astımın tek küratif tedavisi ve dünyanın önemli otoritelerinden olan FDA ve EMA tarafından onaylanmıştır⁽²⁴⁾.

Güncel astım kılavuzlarına bakıldığında; GINA 2020'de ev tozu akarına duyarlı alerjik riniti olan düşük-orta doz IKS içeren tedavi alan, persistan astım semptomları olan, FEV₁ > %70 (beklenenin) olan hastalarda tedaviye SLİT eklemek önerilmiştir. (Kanıt B). Her hastanın maliyet, uyumsuzluk ve yan etki riski açısından değerlendirilmesi önerilmiştir⁽²⁾. Bu endikasyon için alerjik astım hafif veya orta şiddette olmalı, semptomlar tam veya kısmi kontrol altında olmalı ve AİT sürecinde astım semptom kontrolü sürdürülmelidir. AIT kontrolsüz astımı olan hastalarda kontrendikedir ciddi yan etkiler ve ölüm için önemli bir risk faktörüdür⁽²⁵⁾. "Allergic Rhinitis and Its Impact on Asthma (ARIA)" kılavuzunda alerjik astım tedavisinde AİT düşük-orta kanıt düzeyinde önerilmektedir⁽²⁶⁾. Ayrıca, yakın zamanda EAACI tarafından ev tozu akarı alerjisi olan alerjik astımlı hastalarda immünoterapi ile ilgili kanıta dayalı pratik öneriler sağlamıştır⁽²⁷⁾. Diğer kılavuzlardan farklı olarak İngiliz Toraks Cemiyeti'nin 2019 astım kılavuzunda, hem SKİT hem de SLİT astım tedavisinde önerilmemektedir (Kanıt B düzeyi)⁽²⁸⁾.

Avrupa Alerji ve Klinik İmmünoloji Akademisi (EAACI), astımda AIT'nin maliyet etkinliğini ve güvenliğini değerlendirmek için yakın zamanda yayınladığı meta-analizde çeşitli alerjenleri (ev akarı tozu, çimen, kedi, köpek vb.) ve protokolleri içeren 54 subkütan ve 34 sublingual immünoterapi çalışması dahil edilmiş, AIT'nin alerjik astımda kısa süreli semptom ve ilaç skorlarında önemli düşüşler sağlayabileceğini gösterilmiştir. Sekonder olarak SKİT ayrıca yaşam kalitesinde ve küçük hava yolları ölçümlerinde (FEF %25-75 değerleriyle değerlendirilmiştir) iyileşme ve ayrıca spesifik hava yolu hiperreaktivitesini azalttığı saptanmıştır⁽²⁹⁾. Benzer olarak Abramson ve arkadaşlarının⁽³⁰⁾. Cochrane analizinde; 88 randomize kontrollü çalışmada, astımda SKİT'in etkinliği değerlendirilmiş ve astım semptom skorlarında, ilaç ihtiyacında ve alerjen spesifik hava yolu hiperreaktivitesinde belirgin azalma bulunurken nonspesifik hiperreaktivitede sınırlı azalma bulunmuştur. SKİT'in akciğer fonksiyonlarına etkisi ise, çalışmalar arasında farklılık göstermektedir⁽¹⁾.

SLİT ile farmakolojik tedaviyi karşılaştıran az sayıda çalışma vardır. Son yıllarda yapılan bir çalışmada ev tozu akarı için SLİT alan astımlı ve alerjik rinitli hastalarda yüksek dozda SLİT ile IKS dozunda azalma

gösterilmiştir⁽³¹⁾. Benzer şekilde 355 hastanın dahil edildiği ev tozu akarı immünoterapi çalışmasında alerjen dozuna bağlı olarak semptom skorlarında önemli azalma izlenmiştir⁽³²⁾. Schmitt ve ark. 2431 astımlı hastayı dahil ettikleri retrospektif kohort çalışmalarında, alerjik rinitli hastalarda AIT'nin astım gelişiminde önemli bir risk azalmasına yol açtığını gösterdi⁽³³⁾. Ek olarak 4111 astımlı hastada yaptıkları başka bir kohort çalışmasında AIT tedavisi alan astımlı olgularda GINA rehberine göre astım progresyonunu azalttığı saptanmıştır; GINA basamak 1'den 3'e ve basamak 3'ten 4'e ilerleme anlamlı olarak az izlenmiştir⁽³⁴⁾. Büyük, çift-kör, plasebo kontrollü beş yıllık bir çalışmada standardize edilmiş çimen poleni tableti immünoterapi alan alerjik rinitli hastalarda astım semptomlarının gelişimi ve/veya astım ilaçlarının kullanımı üzerinde önemli bir koruyucu etki göstermiştir⁽³⁵⁾.

İMMÜNÖTERAPİ TAKİBİ VE SÜRESİ

İmmünoterapi uygulanan hastada immünoterapinin etkisi 6-12 ayda bir değerlendirilmelidir. Bir yıl süre ile idame doz uygulanan hastada alerjik semptomlar üzerinde hiç olumlu etki görülmediyse immünoterapinin kesilmesine karar verilebilir. Günümüzde tedavi süresi hala tartışılmakla beraber rehberlerde önerilen, immünoterapinin alerjik hastalığın doğal seyri üzerindeki etkisinin görülmesinde birbirini izleyen en az üç yıl düzenli uygulamanın gerekli olduğudur. İnhalan alerjenlerle SKİT veya SLİT için en az üç yıl tedavi önerilmektedir⁽²²⁾.

GELECEKTEKİ TEDAVİLER

AİT için gelecekteki tedavilerden beklenen immünoterapi tedavi süresini kısaltmak, tedavi etkinliğini artırmak, yan etkileri azaltmak ve yüksek hasta uyumunu sağlamaktır. İmmünoterapide etkinliği arttırırken yan etki olasılığını azaltma amacıyla yeni alerjenler ve adjuvanlar geliştirmiştir⁽³⁶⁾. Rekombinant gen teknolojisi, alerjen yapısının daha iyi karakterize edilmesini ve alerjik reaksiyonlarda yer alan kesin epitoplara bilinmesini sağlamıştır. Epitop peptid tedavileri, yeni adjuvanlar ve DNA aşılıları diğer üzerinde çalışılan tedavi yöntemleridir. Monofosforil-A, virüs parçacıkları ve nanopartiküller gibi yeni adjuvan stratejileri geliştirilme aşamasındadır. Hipoalerjenik T hücreli peptid aşılıları, faz 2 denemelerinde umut vaat etmiştir, ancak bu şimdiki kadar faz 3 denemelerinde klinik fayda görülmemiştir. Tüm alerjen ekstraktlarına kıyasla daha etkili ve güvenli olduğu gösterilen hiçbir hipoalerjenik alerjen varyantı geliştirilmemiştir. Omalizumab

(Anti Ig-E)'nin alerjen immünoterapiyle kombinasyonu alerjik yan etkileri azaltır, ancak immünoterapi etkinliği arttırmaz⁽¹³⁾.

İmmünoterapi uygulama yolu olarak subkutan immünoterapi güvenli ellerde etkili ve güvenli olarak değerlendirilmektedir ancak sublingual immünoterapi daha güvenli bir alternatiftir. İntralenfatik ve epikutan immünoterapi için, maksimum etkinlik ve minimum yan etki sağlayacak optimal doz belirlenmesine ihtiyaç vardır⁽¹³⁾.

İmmünoterapinin altında yatan mekanizmaların daha iyi anlaşılması, tedaviye klinik yanıtı izlemek için daha etkili yaklaşımların ve biyobelirteçlerin geliştirilmesini sağlayacaktır.

KAYNAKLAR

1. Bonini M, Jutel M. Allergen immunotherapy for asthma: Looking "Back to the Future". *Alergy* 2020; 75: 495-6.
2. Global Initiative for Asthma (GINA). Global strategy for asthma management and prevention (Update 2020). Available from: www.ginasthma.org
3. Lotvall J, Akdis C, Bacharier L, et al. Asthma endotypes: A new approach to classification of disease entities within the asthma syndrome. *J Allergy Clin Immunol* 2011; 127: 355-60.
4. Gough H, Grabenhenrich L, Reich A, et al. Allergic multimorbidity of asthma, rhinitis and eczema over 20 years in the German birth cohort MAS. *Pediatr Allergy Immunol* 2015; 26: 431-7.
5. Virchow JC. Allergen immunotherapy (AIT) in asthma. *Semin Immunol* 2019; 46: 101334.
6. Cardona V, Luengo O, Labrador-Horrillo M. Immunotherapy in allergic rhinitis and lower airway outcomes. *Alergy* 2017; 72: 35-42.
7. Demoly P, Kleine-Tebbe J, Rehm D. Clinical benefits of treatment with SQ house dust mite sublingual tablet in house dust mite allergic rhinitis. *Alergy* 2017; 72: 1576-8.
8. Dhami S, Nurmatov U, Arasi S, et al. Allergen immunotherapy for allergic rhinoconjunctivitis: A systematic review and meta-analysis. *Alergy* 2017; 72: 1597-631.
9. Di Bona D, Plaia A, Leto-Barone MS, et al. Efficacy of allergen immunotherapy in reducing the likelihood of developing new allergen sensitizations: A systematic review. *Alergy* 2017; 72: 691-704.
10. Schmitt J, Wustenberg E, Kuster D, et al. The moderating role of allergy immunotherapy in asthma progression: Results of a population-based cohort study. *Alergy* 2020; 75: 596-602.
11. Morjaria JB, Caruso M, Rosalia E, et al. Preventing progression of allergic rhinitis to asthma. *Curr Allergy Asthma Rep* 2014; 14: 412.
12. Grammer LC, Harris KE. Principles of immunologic management of allergic diseases due to extrinsic antigens. In: *Patterson's allergic diseases*. 8th ed. Philadelphia: Wolters Kluwer 2018: 239-49.
13. Gunawardana NC, Durham SR. New approaches to allergen immunotherapy. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2018; 121: 293-305.
14. Głobińska A, Boonpiyathad T, Satitsuksanoa P, et al. Mechanisms of allergen-specific immunotherapy: Diverse mechanisms of immune tolerance to allergens. *Ann. Allergy Asthma Immunol* 2018; 121: 306-12, <https://doi.org/10.1016/j.anai.2018.06.026>.
15. Palomares O, Akdis M, Martín-Fontecha M, C.A. Akdis. Mechanisms of immune regulation in allergic diseases: The role of regulatory T and B cells. *Immunol. Rev* 2017; 278: 219-36.
16. Novak N, Mete N, Bussmann C, et al. Early suppression of basophil activation during allergen-specific immunotherapy by histamine receptor 2. *J. Allergy Clin. Immunol* 2012; 130: 1153-8.
17. Jutel M, Jaeger L, Suck R, et al. Allergen-specific immunotherapy with recombinant grass pollen allergens. *J. Allergy Clin. Immunol* 2005; 115: 608-13.
18. Zhang W, Lin C, Sampath V, Nadeau K, Impact of allergen immunotherapy in allergic asthma, *Immunotherapy* 2018; 10: 579-93.
19. Lei DK, Saltoun C. Allergen immunotherapy: Definition, indications, and reactions. *Alergy Asthma Proc* 2019; 40(6): 369-71.
20. Alvaro-Lozano M, Akdis CA, Akdis M, et al. EAACI Allergen Immunotherapy User's Guide. *Pediatr Allergy Immunol* 2020; 31 (Suppl 25): 1-101.
21. Cox L, Nelson H, Lockey R, et al. Allergen immunotherapy: A practice parameter third update. *J Allergy Clin Immunol* 2011; 127 (1 Suppl): 1-55.
22. Sin BA, Şahiner ÜM, Akkoç T, et al. Allergen Immunotherapy: National Guideline 2016. *Asthma Allergy Immunol* 2016; 14 (Suppl 1): 1-157.
23. Greenhawt M, Oppenheimer J, Nelson M, et al. Sublingual immunotherapy: A focused allergen immunotherapy practice parameter update. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2017; 118: 276-82.e2.
24. Mensah GA, Kiley JP, Gibbons GH. Generating evidence to inform an update of asthma clinical practice guidelines: Perspectives from the National Heart, Lung, and Blood Institute. *J Allergy Clin Immunol* 2018; 142: 744-8.
25. Tsubouri S, Mavroudi A, Feketea G, Guibas GV. Subcutaneous and sublingual immunotherapy in allergic asthma in children. *Front Pediatr* 2017; 5: 82.
26. Bousquet J, Schunemann HJ, Samolinski B, 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.
27. Agache I, Lau S, Akdis CA, et al. EAACI Guidelines on Allergen Immunotherapy: House dust mite-driven allergic asthma. *Alergy* 2019; 74: 855-73.
28. British guideline on the management of asthma. *British Thoracic Society; Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Thorax* 2014; 69 (Suppl 1): i1-i192.
29. Dhami S, Kakourou A, Asamoah F, et al. Allergen immunotherapy for allergic asthma: A systematic review and meta-analysis. *Alergy* 2017; 72: 1825-48.

30. Abramson MJ, Puy RM, Weier JM. *Alergen immunotherapy for asthma. Cochrane Database Syst Rev* 2003; CD001186.
31. Mosbech H, Deckelmann R, de Blay F, et al. *Standardized quality (SQ) house dust mite sublingual immunotherapy tablet (ALK) reduces inhaled corticosteroid use while maintaining asthma control: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. J Allergy Clin Immunol* 2014; 134: 568-75.e7.
32. Roux M, Devillier P, Yang WH, et al. *Efficacy and safety of sublingual tablets of house dust mite allergen extracts: Results of a dose-ranging study in an environmental exposure chamber, J. Allergy Clin. Immunol* 2016; 138: 451-8,
33. Schmitt J, Schwarz K, Stadler E, Wüstenberg EG. *Alergy immunotherapy for allergic rhinitis effectively prevents asthma: Results from a large retrospective cohort study. J Allergy Clin Immunol* 2015; 136: 1511-6.
34. Schmitt J, Wüstenberg E, Küster D, et al. *The moderating role of allergy immunotherapy in asthma progression: Results of a population-based cohort study. Allergy* 2020; 75: 596-602.
35. Komlósi ZI, Kovács N, Sokolowska M, et al. *Highlights of Novel Vaccination Strategies in Allergen Immunotherapy. Immunol Allergy Clin North Am* 2020; 40: 15-24.
36. Valovirta E, Petersen TH, Piotrowska T, et al. *Results from the 5-year SQ grass sublingual immunotherapy tablet asthma prevention (GAP) trial in children with grass pollen allergy. J Allergy Clin Immunol* 2018; 141: 529-38.e513.