

Sublingual İmmünoterapi

Cevdet Özdemir*, Nerin Nadir Bahçeciler, Işıl Berat Barlan*****

* Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Allerji ve İmmünoloji Bilim Dalı, Uzm.Dr.

** Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Allerji ve İmmünoloji Bilim Dalı, Doç.Dr.

*** Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Allerji ve İmmünoloji Bilim Dalı, Prof.Dr.

Son yıllarda astım ve alerjik hastalıkların görülme sıklığı giderek artmaktadır (1). Ülkemizde de bu artışa paralel bir eğilim gözlemlenmektedir (2-6). Günümüzde alerjiden kaçınmanın yanısıra son yıllarda inhale kortikosteroidlerin gerek çocukluk çağına, gerekse erişkin astımında yoğun olarak kullanılması ile astım klinik olarak kontrol altında tutulabilmektedir (7). Bu sayede sistemik kortikosteroidlere olan gereksinim, ataklar nedeniyle acil servis başvuruları ve hastanede yatış oranları belirgin olarak azalmıştır. Gerek mevsimsel, gerekse tüm yıl boyunca görülebilen alerjik rinitin tedavisinde ise özellikle antihistaminikler ve intranasal kortikosteroidlerin de tedaviye eklenmesiyle hastaların bulgularının belirgin olarak azalması sağlanabilmektedir (8). Ancak tedavide kortikosteroidlerin yaygın olarak kullanılması, gerek doktorlar açısından gerekse hasta ve hasta yakınları açısından, bu ilaçların lokal kullanımında bile oluşabilecek olası yan etkileri sürekli gündemde tutmuştur (9). Öte yandan, hem astımda hem de alerjik rinitde semptomların gerilemesinden sonra ilaç tedavisine ara verilmesi ya da tedavinin tamamen kesilmesi sonrasında alerjen ile tekrar karşılaşmada semptomlar ortaya çıkabilmekte, ilaç kullanım ihtiyacı tekrar doğabilmektedir. Bu nedenle alerjik hastalıkların temel oluşum mekanizması üzerine etki edebilecek tedaviler büyük önem kazanmıştır.

İmmünoterapi

Alerjik hastalıkların temelinde tolerans mekanizmasının yerince gelişmemesi yatmaktadır. Günlük hayatta insanoğlu çeşitli yollardan (solunum sistemi, sindirim sistemi ve deri vs.) alerjik yanıt geliştirebilecek yatkınlığa sahip birçok madde ile karşılaşmakta, ancak kısa sürede tolerans geliştirebildiği için herhangi bir immünolojik yanıt göstermemektedir. Alerjik hastalıkların temel mekanizmasındaki duyarlılanma olayı engellenbilirse bu hastalıkların kontrol altına alınabileceği fikri bilim adamlarını bu konu üzerinde çalışmaya sevk etmiştir. Bu yöntemlerin en başında alerjik kişinin duyarlı olduğu alerjene karşı, o alerjen ile tekrar tekrar karşılaşma sonrasında reaksiyon göstermeme durumu olan 'tolerans gelişimi'ni sağlayan 'de-

sensitizasyon' gelmektedir. Günümüzde terapötik olarak bunu sağlamak, alerjene özgü immünoterapi ile mümkündür. Bu yöntemle duyarlı olunan alerjen kişiye artan dozlarda verilerek, bu alerjene karşı tolerans gelişimi sağlandıktan sonra herhangi bir immün yanıtının geliştirilmemesi amaçlanmaktadır (10). Alerjene özgü immünoterapi yaklaşık bir asırdır kullanılmaktadır (11). Klasik ya da konvansiyonel alerjen immünoterapi denilince akıllara ilk gelen yöntem subkütan olarak uygulanan yöntemdir. Son yıllarda da birçok klinik çalışmada etkinliği gösterilmiştir (12). Konvansiyonel subkütan immünoterapi alerjik astım ve riniti klinik olarak kontrol altına alabilmekte, yeni duyarlanmaları geciktirmekte ya da engelleyebilmektedir (13). Ayrıca bu tedavi yönteminin özellikle alerjik riniti olanlarda astım gelişimini geciktirebildiği veya engelleyebildiği, dolayısıyla hastalığın doğal seyrine etki edilebildiği gösterilmiştir (14). Yine son yıllarda elde edilen veriler immünoterapinin uzun dönem etkinliğine işaret etmektedir (15). Tüm bu olumlu bulgulara rağmen subkütan yolla uygulanan alerjene özgü immünoterapide tekrarlayan enjeksiyonlar sonrasında görülebilen ve bazen ölümcül sonuçlara bile yol açabilen sistemik reaksiyon riski, alternatif uygulama yollarının geliştirilmesi gereğini ortaya çıkartmıştır. Son yıllarda alerjenitesi azaltılmış ve immünojenitesi artırılmış moleküller üzerinde çalışmalar yoğunlaşmıştır (10). Ancak, özellikle çocukluk çağı yaş grubunda tekrarlayan enjeksiyonların verdiği rahatsızlık bu tedavi yönteminin yaygın olarak kullanımı sınırlamıştır. Ayrıca tedavinin uzun süreli olması ve uygulamanın bir sağlık kuruluşunda yapılması gerekliliği tedavinin maliyetini artırmakta ve uyum güçlüğü doğurabilmektedir. Bu nedenle alerjen immünoterapisinin oral, nazal, bronkiyal veya sublingual yolla uygulanması gündeme gelmiştir. Ancak etkinlik ve olası lokal yan etkiler bu yöntemlerin rutin uygulamaya girmesini engellemiştir (16). Son yıllarda özellikle Avrupa Birliği ülkelerinde ve ülkemizde de kullanılan sublingual immünoterapi (SLİT) son olarak Dünya Sağlık Örgütü konsensus raporlarında konvansiyonel immünoterapiye alternatif olarak kabul görmüştür (17). Bu yöntemde uygulama yolu alerjen ekstrelerinin dil altına damlatılıp, bir iki dakika burada tutulduktan sonra yutulmasına dayanmaktadır.

Sublingual İmmünoterapi

SLİT'in etki mekanizması henüz tam anlamıyla açıklığa kavuşmamıştır. İmmünoterapide alerjenin işlenmesi ve sunumu sonraki T hücre cevabında çok önem taşımaktadır (18). Dil altında yoğun olarak bulunan Langerhans benzeri dendritik hücreler alerjeni bölgesel lenf bezlerine taşıyıp burada alerjik yanıtı baskılayıcı tipteki T hücrelerini uyarak immünolojik yanıtın gelişmesine yol açtığı düşünülmektedir (19). Ayrıca alerjenin mukozal bölgede uzun süreli teması da önem taşımaktadır. Bu durum radyoaktif iodeine ile işaretlenmiş alerjenin 20 saate kadar dilaltında ölçülebilmesiyle gösterilmiştir (20). Ayrıca SLİT'nin blokan IgG antikor üretimine, özellikle de IgG4 tipi antikor üretimine, yol açtığı ve mukozal B hücreleri üzerine de etki ettiği varsayılmaktadır. Böylece IgE ile IgG4 arasındaki denge alerjik yanıtın aleyhinde değişmektedir. Günümüzde regülatör T hücrelerin uyarılmasının da etki mekanizmasının önemli bir parçası olabileceği düşünülmektedir (18,21). Regülatör T hücreleri TGF-β ve IL-10 üretimi ile immün cevabın baskılanmasını sağlamaktadır. TGF-β makrofaj aktivasyonunu baskılamakta, baskılayıcı T hücre cevabını başlatmaktadır. Öte yanda IL-10 ise mast hücreleri, eozinofiller ve T hücre cevabını baskılamakta, IgG4 tipi antikor üretimini tetiklemektedir (22).

Bugüne kadar birçok çalışma SLİT'nin klinik etkinliği gösterilmiştir. Wilson ve arkadaşları yaptıkları meta-analizde alerjik riniti olan hastalarda SLİT kullanılan 22 çift kör plasebo kontrollü çalışmayı incelemişler ve SLİT'nin semptom skorlarını ve ilaç gereksinimini anlamlı olarak azalttığını tespit etmişlerdir (23). Yine yakın zamanda Calamita ve arkadaşlarının yaptığı meta analiz sonuçları da SLİT'in astımlılarda hastalığın şiddetini azalttığı ve ciddi bir yan etki gözlemlenmeden güvenli bir şekilde kullanılabilirliği yolundadır (24).

Bizim kliniğimizde de SLİT, 1998 yılından beri monosensitizasyonu bulunan ve gerekli alerjiden kaçınma ve düzenli tedaviye rağmen halen inhale kortikosteroid kullanım ihtiyacı gösteren hafif ve orta şiddetteki astımlı hastalar ile tüm önlemlere rağmen yoğun rinit semptomları bulunan hastalarda kullanılmaktadır. Bölümümüzde Bahceciler ve arkadaşları tarafından yapılan çift kör plasebo kontrollü bir çalışmada SLİT kullanan ve kullanmayan ev tozu akarı duyarlı astımlı çocuklar 6 ay boyunca izlenmiş ve bu sürenin sonunda SLİT kullanan gurupta günlük astım skoru ve beta-2 mimetik ihtiyacı anlamlı olarak düşük bulunmuştur. Ayrıca SLİT kullanan çocuklarda astım alevlenmelerinin anlamlı olarak azaldığı görülürken, plasebo gurubunda ekspiratuvar zirve akımının (PEF) düşük kaldığı gözlemlenmiştir (25).

Bölümümüzde yapılan bir diğer çalışmada 12 aylık SLİT kullanımını sonrasında ev tozu duyarlı astmatik çocuklarda ilaç kullanımını, solunum fonksiyon testlerinde FEF25-75% seviyeleri ve bronş provokasyon testlerinde PC20 seviyeleri ile alerjene özgü-IgE seviyelerinin SLİT kullanmayan kontrollere göre anlamlı olarak azaldığı gözlemlenmiştir (26).

Yine kliniğimizde gerçekleştirilen bir çalışmada takip edilen astmatik çocuklarda 3 yıllık SLİT sonrasında ilaç kullanım sürelerinin ve günlük ortalama inhale kortikosteroid kullanımının

aynı yaştaki SLİT kullanmayan astımlı kontrollerine göre belirgin olarak düştüğünü gözlemledik. Ayrıca SLİT kullanan hastalarımızın büyük çoğunluğunda en az 6 aylık asemptomatik bir dönemin varlığı aynı yaştaki astmatik kontrol hastalarımıza göre anlamlı olarak yüksek bulundu (27).

Genellikle subkütan immünoterapiye göre SLİT'de uygulanan alerjen dozları 50-100 kat daha fazladır. Her üretici firmasının alerjen miktarı için kendine özgü referans değerleri tespit edilmiştir. Üretici firmalar arasındaki bu farklı değerler cilt testleri ile kalibre edilmektedir (28-30). Hangi dozun en iyi immünolojik yanıtı oluşturduğu kesin olarak bilinmemektedir. Aynı şekilde ne sıklıkla ve ne kadar süre bu tedavinin uygulanması gerektiği konusunda da yeterli veri yoktur. Çeşitli firmaların çeşitli alerjen formlarında ürettiği ve değişik protokollerle kullanıma sunduğu bu tedavi yönteminde genellikle hastalara 3-5 yıl kullanılması önerilmektedir.

Literatürde SLİT'in uzun dönem etkisi hakkında çalışmaların sayısı kısıtlıdır. Bu konuda Di Rienzo ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, astımlı bir grup ev tozu akarı duyarlı çocuğa 4-5 yıl süre ile SLİT uygulanmış ve bu çocukları tedavilerinin bitiminden 4-5 yıl sonra değerlendirmişlerdir. SLİT kullanan çocuklarda, SLİT kullanmayan kontrol gurubundaki astmatik yaşlıtlarına göre astım semptomlarının devamlılığı ve ilaç kullanım ihtiyaçlarının tedavi öncesine göre anlamlı olarak daha düşük olduğunu ve bu çocuklarda ekspiratuvar zirve akımlarının (PEF) kontrol gurubundaki çocuklara göre daha iyi olduğunu bildirilmiştir (31).

Bugüne kadar monosensitizasyon hastalarda uygulanan SLİT'de herhangi bir ciddi yan etki gözlemlenmemiştir (32). Görülen yan etkiler genellikle dudaklarda ve dilde kaşıntı ve şişlik, ağızda metalik tat hissi, burun akıntısı veya konjunktival bulgular, nadiren gastrointestinal bulgular şeklindedir. Çok nadir olarak da hafif astım ya da cilt bulguları gözlemlenebilir. Bu durumlarda hastaya antihistaminik preparatlar önerilmekte ve genellikle de tedaviye doz ayarlaması yapılarak devam edilebilmektedir. Bizim kliniğimizde de her iki doz uygulamalarında monosensitizasyon hastalarımızda herhangi ciddi bir yan etki gözlemlenmemiştir.

SLİT'nin klinik etkinliği ve emniyeti literatürde pek çok sayıda çift kör plasebo kontrollü çalışmada kanıtlanmış olmasına rağmen, immünolojik etki mekanizması, en etkin kullanım doz ve süresi, uzun dönem etkinliği ve alerjik hastalıkların doğal seyri üzerine etkisi günümüzde tam olarak bilinmemektedir. Bu konularda yürütülecek kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır.

Kaynaklar

1. Sennhauser FH, Braun-Fahrlander C, Wildhaber JH. The burden of asthma in children: a European perspective. *Paediatr Respir Rev* 2005;6:2-7.
2. Saraclar Y, Kuyucu S, Tuncer A, Sekerel B, Sackesen C, Kocabas C. Prevalence of asthmatic phenotypes and bronchial hyperresponsiveness in Turkish schoolchildren: an International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) phase 2 study. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2003; 91:477-84.
3. Canitez Y, Sapan N. The prevalence of asthma, allergic rhinitis, and eczema in Bursa, Turkey: An ISAAC study. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 105:S318.
4. Ones U, Sapan N, Somer A, et al. Prevalence of childhood asthma in Istanbul, Turkey. *Allergy* 1997; 52:570-75.

5. Bayram I, Guneser Kendirli S, et al. The prevalence of asthma and allergic diseases in children of school age in Adana in southern Turkey. *Turk J Pediatr* 2004; 46:221-5.
6. Bahceciler NN, Ozdemir C, Arikani C, et al. Prevalence of asthma and its risk factors in an underdeveloped region of Istanbul. *Allergy* 2002; 57:S73,p189.
7. Canonica GW. Treating asthma as an inflammatory disease. *Chest* 2006; 130:21-8.
8. Meltzer EO. Allergic rhinitis: managing the pediatric spectrum. *Allergy Asthma Proc* 2006; 27:2-8.
9. Irwin RS, Richardson ND. Side effects with inhaled corticosteroids: the physician's perception. *Chest* 2006; 130:41-53.
10. Larche M, Akdis CA, Valenta R. Immunological mechanisms of allergen-specific immunotherapy. *Nature Rev* 2006; 6:761-71.
11. Noon L. Prophylactic inoculation against hay fever. *Lancet* 1911;1572-3.
12. Abramson MJ, Puy RM, Weiner JM. Allergen immunotherapy for asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;4:CD001186.
13. Pagno GB, Barberio G, De Luca F, Morabito L, Parmiani S. Prevention of new sensitizations in in asthmatic children monosensitized to house dust mite by specific immunotherapy. A six-year follow-up study. *Clin Exp Allergy* 2001; 31:1392-7.
14. Moller C, Dreborg S, Ferdousi HA et al. Pollen immunotherapy reduces the development of asthma in children with seasonal rhino conjunctivitis (the PAT-study). *J Allergy Clin Immunol* 2002; 109:251-6.
15. Durham S, Walker SM, Varga EM, et al. Long-term clinical efficacy of grass-pollen immunotherapy. *N Engl J Med* 1999; 341:468-75.
16. Passalacqua G, Guerra L, Pasquali M, Canonica GW. Non-injection routes for allergen immunotherapy: focus on sublingual immunotherapy. *Inflamm Allergy Drug Targets* 2006; 5:43-51.
17. Bousquet J, Lockey R, Malling HJ. Allergen immunotherapy: therapeutic vaccines for allergic diseases. A WHO position paper. *J Allergy Clin Immunol* 1998; 102:558-62.
18. Akdis CA, Barlan IB, Bahceciler N, Akdis M. Immunological mechanisms of sublingual immunotherapy. *Allergy* 2006;61 Suppl 81:11-4.
19. Allam JP, Niederhagen B, Bucheler M, Appel T, Betten H, Bieber T et al. Comparative analysis of nasal and oral mucosa dendritic cells. *Allergy* 2006; 61:166-72.
20. Bagnasco M, Mariani G, Passalacqua G, Motta C, Bartolomei M, Falagiani P, Mistrello G, Canonica GW. Absorption and distribution kinetics of the major *Parietaria judaica* allergen (Par j 1) administered by noninjectable routes in healthy human beings. *J Allergy Clin Immunol* 1997; 100:122-9.
21. Akdis CA, Blaser K, Akdis M. Mechanisms of allergen-specific immunotherapy. *Chem Immunol Allergy* 2006; 91:195-203.
22. Till SJ, Francis JN, Nouri-Aria K, Durham S. Mechanisms of immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 113:1025-34.
23. Wilson DR, Lima MT, Durham SR. Sublingual immunotherapy for allergic rhinitis: systematic review and meta-analysis. *Allergy* 2005; 60:4-12.
24. Calamita Z, Saconato H, Pela AB, Atallah AN. Efficacy of sublingual immunotherapy in asthma: systematic review of randomized-clinical trials using the Cochrane Collaboration method. *Allergy* 2006; 61:1162-72.
25. Bahceciler NN, Isik U, Barlan IB, Basaran MM. Efficacy of sublingual immunotherapy in children with asthma and rhinitis: a double-blind, placebo-controlled study. *Pediatr Pulmonol* 2001; 32:49-55.
26. Bahceciler NN, Arikani C, Taylor A, Akdis M, Blaser K, Barlan IB, Akdis CA. Impact of sublingual immunotherapy on specific antibody levels in asthmatic children allergic to house dust mites. *Int Arch Allergy Immunol* 2005; 136:287-94.
27. Özdemir C. Ev tozu akarına duyarlı persistan astımlı çocuklarda sublingual immunoterapinin hastalığın doğal seyri üzerine etkisi. (Alerji Yandal Tezi). İstanbul. Marmara Üniversitesi. 2004.
28. Moingeon P. Sublingual immunotherapy: from biological extracts to recombinant allergens. *Allergy* 2006;61 Suppl 81:15-9.
29. Lowenstein H, Larsen JN. Recombinant allergens/allergen standardization. *Curr Allergy Asthma Rep* 2001; 1:474-9.
30. van Ree R, Dorpema JW, Vieths S. Allergy vaccines: a need for standardization in mass units of major allergen. *Pharmeuropa Bio* 2005; 2005:27-30.
31. Di Rienzo V, Marcucci F, Puccinelli P, et al. Long-lasting effect of sublingual immunotherapy in children with asthma due to house dust mite: a 10-year prospective study. *Clin Exp Allergy* 2003; 33:206-10.
32. Andre C, Vatrinet C, Galvain S, Carat F, Sicard H. Safety of sublingual-swallow immunotherapy in children and adults. *Int Arch Allergy Immunol* 2000; 121:229-34.