

Gerçek Hayatta, Solunum Yolu Allerjileri İçin Randomize Kontrollü Açık Sublingual İmmünoterapi Çalışması

RANDOMIZED CONTROLLED OPEN STUDY OF SUBLINGUAL IMMUNOTHERAPY FOR RESPIRATORY ALLERGY IN REAL-LIFE: CLINICAL EFFICACY AND MORE

M. MAROGNA,^a I. SPADOLINI,^b A. MASSOLO,^c G.W. CANONICA,^d G. PASSALACQUA^d

^aPneumology Unit, Cuasso al Monte, Macchi Hospital Foundation, VARESE,

^bMedical Department, Anallergo S.p.A., FLORENCE,

^cSection of Behavioural Ecology, Ethology and Wildlife Management, Department of Environmental Sciences, Siena University,

^dAllergy & Respiratory Diseases, Department of Internal Medicine, Genoa University, ITALY

© Marogna M, Spadolini I, Massolo A, Canonica GW, Passalacqua G. Randomized controlled open study of sublingual immunotherapy for respiratory allergy in real-life: Clinical efficacy and more. *Allergy* 2004;59:1205-1210.

Özet

Amaç: Sublingual immünoterapinin (SLİT) bazı yönleri, hala açıklanmaya muhtaçtır: Klinik etkinliğin büyüklüğü, tedaviye uyumun bronşiyal hiperaktivite üzerindeki etkisi, koruyucu etki. Gerçek hayatta, randomize açık, kontrollü iki paralel grup çalışmasında, bu noktaları açıklığa kavuşturmaya çalıştık.

Yöntem: Kimisinde intermitent astım da bulunan, allerjik rinitli 511 hasta, 3 yıl süreyle, yalnızca ilaç veya ilaç + SLİT (oran 2 : 3) verilerek üzere randomize edildi. Klinik skorlar, (septomlar + ilaç alımı) her yıl allerjene maruz kalınan dönemde ölçüldü. Akciğer fonksiyon testleri, metakolin (MCh) challenge ve deri testleri, çalışmanın başlangıcında ve sonunda uygulandı. Tedaviye uyum, tüketilen ekstre miktarıyla değerlendirildi.

Sonuçlar: Hastalardan 319'una SLİT ve 192'sine sadece ilaç verildi. Çalışmadan ayrılanlar, SLİT grubunda %15 ve kontrol grubunda %12 oranında gerçekleşti. SLİT grubunda, klinik skorlarda anlamlı derecede iyileşme meydana geldi: Başlangıçta 147 ± 3.3 , 1. yıl 72.9 ± 1.3 , 2. yıl 68.3 ± 1.8 , 3. yıl 54.7 ± 2.8 (başlangıçta karşı $p < 0.0001$). Kontrol grubunda: Başlangıçta 138 ± 2.3 , 1. yıl 124.1 ± 3.7 , 2. yıl 111 ± 3.3 , 3. yıl 121 ± 3.8 ($p = NS$). Sadece dört hasta sistemik kaşıntı bildirdi. Tedaviye uyum (adherence) hastaların %72'sinde > 80 ve %18'inde > 60 idi. Pozitif MCh challenge testli hasta sayısı sadece SLİT grubunda anlamlı derecede düşmüştü. Kontrol grubunun %38'i ve SLİT grubunun %5.9'unda yeni deri sensitizasyonları ortaya çıktı ($p = 0.01$).

Tartışma: SLİT ile klinik skorlarda yaklaşık yarı yarıya azalma meydana geldi ve bronşiyal hiperaktivite anlamlı derecede azaldı. Subkutanöz immünoterapideki benzer şekilde, SLİT, yeni deri sensitizasyonlarının ortaya çıkışı üzerinde de koruyucu bir etki gösterdi. Tedaviye uyum nicel olarak tatminkardı.

Anahtar Kelimeler: Adherence, bronşiyal hiperaktivite, koruyucu etki, solunum yolu allerjisi, sublingual immünoterapi

Türkiye Klinikleri J Allergy-Asthma 2004, 6:160-168

Abstract

Background: Some aspects of sublingual immunotherapy (SLIT) still need to be addressed: magnitude of the clinical efficacy, effect on the bronchial hyperreactivity adherence to treatment, preventive effect. We attempted to clarify these points in a randomized open, controlled, two parallel group study in a real-life setting.

Methods: Five hundred and eleven patients with allergic rhinitis with or without intermittent asthma were randomized to drugs only or drugs + SLIT (rate 2 : 3) for 3 years. The clinical score (symptoms + drug intake) was measured each year during the allergen exposure. Pulmonary function test, methacholine challenge and skin tests were performed at the beginning and at the end of the study. Adherence to treatment was assessed by measuring the consumed extract.

Results: Three hundred and nineteen patients received SLIT and 192 drugs only. Dropouts were 15% in the SLIT group and 12% in the controls. There was a significant improvement of clinical scores in the SLIT group: baseline 147 ± 3.3 , first year 72.9 ± 1.3 , second year 68.3 ± 1.8 , third year 54.7 ± 2.8 ($p < 0.0001$ vs baseline). Control group: baseline 138 ± 2.3 , first year 124.1 ± 3.7 , second year 111 ± 3.3 , third year 121 ± 3.8 ($p = NS$). Only four patients reported systemic itching. Adherence was $> 80\%$ in 72% and $> 60\%$ in 18% of patients. The number of patients with a positive MCh challenge decreased significantly after 3 years only in the SLIT group. New skin sensitizations appeared in 38% of the controls and in 5.9% of the SLIT patients ($p = 0.01$).

Conclusion: SLIT approximately halved the clinical scores and significantly reduced the bronchial hyperreactivity. Similarly to subcutaneous immunotherapy, SLIT displayed a preventive effect on the onset of new skin sensitizations. The adherence rate was quantitatively satisfactory.

Key Words: Adherence, bronchial hyperreactivity, preventive effect, respiratory allergy, sublingual immunotherapy

Yazışma Adresi/Correspondence: G. PASSALACQUA
Allergy & Respiratory Diseases
University of Genoa
Padiglione Maragliano
L.go R.Benzi 10
16132 Genoa, ITALY

Allerjen immünoterapi (İT), allerjenden kaçınma ve ilaçla tedavi ile birlikte, solunum yolları allerjilerinin tedavisinde önemli bir köşe

taşıdır.¹ İT, erken evrede, allergene karşı tepkide değişikliğe yol açabilir ve böylece klinik semptomların progresif olarak iyileşmesini sağlar. Son birkaç dekada geleneksel olarak subkutanöz yol oldukça yerleşik bir uygulama halini almıştı ve birçok çalışmada etkinliği doğrulanmıştır.² İT verilmesinde, şiddetli advers hadiselerin (hatta ölümcül olanların) meydana gelebilme ihtimali, daha güvenli yaklaşımlara ilişkin araştırmalar konusunda teşvik edici oldu.^{3,4} Son 15 yılda, sublingual yol [sublingual immünoterapi (SLİT)] yaygın olarak araştırıldı ve birçok kontrollü çalışmada solunum yolu allerjilerinde etkinliği doğrulandı.^{5,6} Ayrıca, hem klinik çalışmalarda hem de piyasaya sunum sonrasında yapılan sürveyans çalışmalarında erişkinlerde ve çocuklarda optimal güvenlik profiline sahip olduğu teyit edildi.⁷⁻⁹ Bu sonuçlara dayanarak, kısa bir süre önce yayınlanan ve resmi bir doküman olan ARIA rehberinde, pediatrik hastalarda da SLİT'in klinik kullanımına onay verildi.¹⁰

Günümüzde SLİT hakkında bazı endişeler hala mevcuttur. İlk olarak, kontrollü çalışmalarda üzerinde araştırma yapılan hasta sayısının az olduğu düşünülmektedir. İkincisi, kendi tedavisini kendisi yapan hastalarda tedaviye uyum konusunda yeterli bilgi bulunmamaktadır. Nihayet üçüncü olarak, klinik olarak uygun olup olmadığını değerlendirmede bir ölçü olarak değerlendirilebilecek bir durum olan SLİT etkisinin büyüklüğü hakkında da net bilgiler bulunmamaktadır.¹¹ Ek olarak, subkutanöz İT'nin, hem yeni sensitizasyonların oluşumunda hem de astım başlangıcında, koruyucu etkisinin olduğu gösterilmiştir, fakat SLİT için bu bakımdan yeterli kanıt bulunmamaktadır.^{12,13}

İtalya ve diğer Akdeniz ülkelerinde (İspanya ve Fransa) 10 yılı aşkın bir süredir SLİT bulunmaktadır. Bu yüzden sahada sağlam bir klinik deneyim bulunmakta ve oldukça çok sayıda hasta, halihazırda SLİT almaktadır. Bu sebeple, randomize bir tarzda, yaygın olarak bulunan allerjenlerin neden olduğu solunum yolu allerjili (rinit ve/veya astım) büyük bir hasta grubunu incelemeyi uygun bulduk. Başlangıçta yapılan bir klinik değerlendirme sonrasında, hastalar SLİT veya

yalnızca ilaç tedavisi alınmak üzere randomize edildi. SLİT'in klinik etkinliği ve güvenliği öncelikli meseleydi. Büyük bir popülasyonda çalışmanın avantajlarından da yararlanarak bu çalışmada bazı tartışmalı hususları da açıklığa kavuşturduk: Tedaviye uyum, yeni sensitizasyonların önlenmesi, bronşiyal aşırı duyarlılık ve yaş-etkinlik ilişkisi üzerindeki etki.

Hastalar ve Yöntem

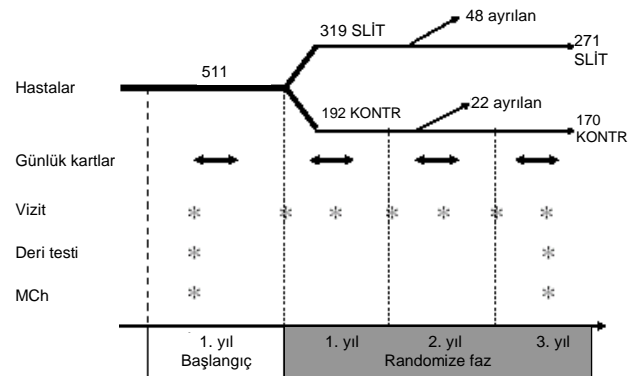
Çalışmanın tasarlanması

Üç yıl süren bu çalışma randomize, açık ve kontrollü bir çalışmaydı. Çalışma, iki allerjik hasta grubunda gerçekleştirildi. Gruplardan birisi SLİT ve ilaç alırken diğer gruba yalnızca ilaç verildi.

Hastalar önce 1 yıl süreyle gözlenerek değerlendirildi ve ardından 3 yıllık SLİT uygulamasına geçildi bu süre zarfında mutad allerjenlere maruz kalma dönemlerinde klinik skorlar da değerlendirildi. Başlangıçta metakolin (MCh) challenge testiyle birlikte deri prick testi ve akciğer fonksiyon testleri (AFT) uygulandı ve 3 yıl sonra bu uygulamalar tekrar edildi. Çalışmaya katılmayanların analizi ve tedaviye uyumun kantitatif değerlendirilmesi de yapıldı. Şekil 1'de çalışmanın tasarımı özetlenmiştir.

Hastalar ve tanı

Cuasso al Monte Hastanesi Allerji Birimi (Varese, İtalya)'nde görülen ve ayakta takip edilen hastalar, çalışma için kaydedildi. Çalışmaya dahil etme kriterleri şunlardı:



Şekil 1. Çalışmanın tasarımı. MCh, metakolin challenge.

- Geçmişte en az 2 yıl solunum yolu allerjisiyle ilgili klinik öykü. Klinik kriterler, tekrarlayan wheezing epizodları, öksürük veya göğüs- te sıkışma (diurnal veya noktürnal) ve gözlerde kızarıklıkla birlikte olan ya da olmayan tipik rinit semptomları (hapşırma, kaşıntı, burun akıntısı, konjesyon),

- Yaygın inhale allerjenlerin bir ya da daha fazlasına karşı deri prick testinin pozitif olması (küfler ve evcil hayvan danderları hariç),

- Deneklerin 15-65 yaş arasında olması,

- GINA kriterlerine göre intermitent astımın bulunması ve normal sınırlarda FEV₁ (yani tahmin edilen değer %79'undan daha büyük).¹⁴

Daha önce İT alan hastalardan, üst solunum yolunda anatomik anormallikler olan veya malignite ya da sistemik immünolojik bozukluğu olanlar bu çalışmanın dışında bırakıldı.

Hastalar standart farmakolojik tedavi verilerek 1 yıl süreyle izlendi ve sonra randomize edildi, ardından bilgisayarın oluşturduğu bir listeye göre SLİT veya yalnızca ilaç tedavisi (kontrol grubu) uygulanmak üzere gruplara ayrıldı.

Deri testi ve akciğer fonksiyon testleri

Deri testleri, standardize edilmiş ticari ekstrelerle (Alk Abello, Lainate, Milano, İtalya) uluslararası rehberlere göre uygulandı.¹⁵ Deri testinde kullanılan allerjenler şunlardı: Ev tozu akarı, çayır, Parieteria, kedi tüyü, köpek tüyü, birch, zeytin, ragweed, mugworth (pelin), Alternaria ve Cladosporium. Testler ön kola uygulandı ve karşılaştırma amacıyla pozitif (histamin %1) ve negatif (tuz) kontroller kullanıldı. Sonuçlar kabarıklığın en büyük çapı ile bunun ortogonalinin toplamının ortalaması olarak ifade edildi. Reaksiyonun 5 mm'den büyük olması pozitif olarak kabul edildi.

Akciğer fonksiyon testleri bilgisayarlı spirometre (Masterlab Yaeger, Wurtzburg, Almanya) ile ölçüldü. MCh challenge testi hastaların asemptomatik olduğu veya 15 gündür hiçbir ilaç (inhale ya da oral) kullanmadığı zamanlarda uygulandı. Test her bir hastada yılın aynı döneminde

uygulandı. İnhalatuar efor ile aktive olan bir dozimetre (Yaeger) kullanıldı ve gittikçe artan miktarda (125'ten 1200 µg'a kadar) MCh verildi. FEV₁'de %20 düşüş sağlayan doz < 1200 µg ise, test pozitif (MCh+) kabul edildi.^{16,17}

Spesifik immünoterapi ve farmakolojik tedavi

SLİT, klinik öykü ve pozitif deri testi bulunması esasına göre, yalnızca klinik olarak ilişkili allerjen için reçete edildi. Multipl sensitizasyonlu birkaç hastada, ana sorumlu allerjen tam olarak belli değildi. Bu olgularda, nazal provokasyon testi uygulandı ve semptomları en düşük dozda ortaya çıkaran allerjenler tercih edildi.¹⁸ Etik gerekçelerle (SLİT'ten daha olumlu sonuçların meydana geleceği beklentisiyle), randomizasyon SLİT lehine 3 : 2 oranında düzenlendi.

SLİT (Anallergo, Florence, İtalya) sabahları sublingual damlalar şeklinde verilmek üzere gliserinleştirilmiş solüsyon formunda hazırlandı ve verildikten sonra hasta aç bırakıldı. Hasta ilacın alımı konusunda hekim tarafından dikkatle uyarıldı ve ayrıntılı yazılı talimatlar verildi. Tüm ekstreler radyoallerjosorbent (RAST) testi ve inhibisyon ve biekivalans yönteminin kombinasyonu ile standardize edildi: Potens; RAST-Units/mL (RU/mL) şeklinde ifade edildi. Yaklaşık 50 gün süren birim fazında, gittikçe artan dozlarda ekstre verildi (100, 300, 1000, 3000 RU/mL). İdame fazında 10.000 RU/mL içeren şişeden haftada 5 damla verildi. SLİT yaklaşık 3 yıl süreyle devamlı bir şekilde verildi. Polen alan hastalarda polen mevsiminde üçte bir oranında azaltılmış dozda İT verildi.

Yıl başına düşen ortalama kümülatif doz yaklaşık 390 mcg Der p 1/Der p 2, 70 mcg Phl p 1 ve Par j 1 ve 100 mcg Bet v 1 idi. Bu rakam aynı ürünün subkutanöz uygulamasında verilen dozdan 10 kat daha fazlaydı.

Hastaların şu ilaçları almasına izin verildi: Nazal kromolin, oral antihistaminikler (loratidin veya setirizin 10 mg, 1 tablet/gün), intranasal kortikosteroid (beklametazon dipropionat 1 puff günde iki kez), inhale albuterol (ihtiyaç halinde, 100 mcg iki-üç puff)

Günlük klinik kartı

Hastalara mutad allerjenlerine maruz kaldıkları dönemde doldurulmak üzere günlük kart verildi. Günlükler, akarlar için kasım-şubat; birçler için mart ve nisan, çayırlar ve Parieteria için mayıs ve haziran, saman nezlesi otu ve pelin için temmuz-ekim aylarında tutuldu. Günlüklerin tutulmasında şu semptomlar dikkate alındı: Nazal kaşıntı, hapşırma, burun akıntısı, tıkanma, öksürük, wheezing ve konjunktival kızarıklık/kaşıntı. Her bir semptom 0= Yok, 1= Hafif, 2= Orta ve 3= Şiddetli şeklinde skorlandı. Ek olarak her ilaç için her bir doz 1 puan olarak skorlandı. Her hasta için aylık ilaç ve semptom skorları toplamı elde edildi ve her gözlem döneminin aylık ortalamaları (allerjene bağlı olarak 2-4 ay) istatistiksel analiz için kullanıldı.

Güvenlik ve uyum

Hastalara, uygun bir günlük kartına, her bir dozu, SLİT kullanımıyla ilişkili olması muhtemel herhangi bir lokal ya da sistemik advers hadiseyi ve başlangıç zamanını not etmesi gerektiği hatırlatıldı. Kolaylık sağlaması amacıyla, reaksiyonlar sistemik (astım, rinit, ürtiker, anjiyoödem, generalize kaşıntı, diare, kusma) ve lokal (oral kaşıntı/şişlik, dilde ödem) olmak üzere iki alt gruba ayrıldı. Herhangi bir diğer kuşkulu olayın da tarif edilmesi istendi. Tıbbi tavsiyeye ihtiyaç duyulması halinde hastalara merkezle temas kurmaları söylendi. Uyum, geri dönen şişelerde, pipet yardımıyla artan hacmin ölçülmesiyle değerlendirildi ve tedavi

dönemi için verilen eksrenin tahmini tüketim miktarı ile karşılaştırıldı. Her bir hastanın gerçek tüketimi beklenen tüketimin yüzdesi şeklinde ifade edildi. Bu metodu kullanarak uyum kötü (< %40); yetersiz (< %60); iyi (< 80 ve > %60) ve çok iyi (> %80) şeklinde derecelendirildi.

İstatistiksel analizler

Frekanslar arasındaki karşılaştırmalar Pearson χ^2 testiyle yapılırken, Mann-Whitney U-testi hem ortalama hasta yaşı hem de dört zaman noktasındaki semptom skoru bakımından iki grup arası farklılıkları değerlendirmek için uygulandı.^{19,20} Olasılık seviyesi tam randomizasyon yöntemiyle (permutation or exact test; P_{Exact}) hesaplandı bu mümkün olmadığında hesaplama 10.000 örnekleme tablosuyla (P Monte Carlo). Tip 1 hata (α) 0.01 seviyesinde belirlendi. Monte Carlo simülasyonu yöntemiyle yapıldı.²¹ Ortalamalar (yaş, semptom, skor vb.) ortalama standart hata (\pm SE) olarak rapor edildi. Tekrarlanan ölçümler için Genel Lineer Model (GLM) kullanıldı ve bu modelle rastgele faktörler olarak yaş (< veya \geq 18 yaş) ve cinsiyetin semptom skorları ve varyasyonları üzerindeki etkisi değerlendirildi.²² Bütün istatistiksel analizler bilgisayar aracılığıyla Statistical Package for Social Sciences ver. 10.05 (SPSS®, SPSS Inc., Chicago, IL) ile gerçekleştirildi.

Sonuçlar

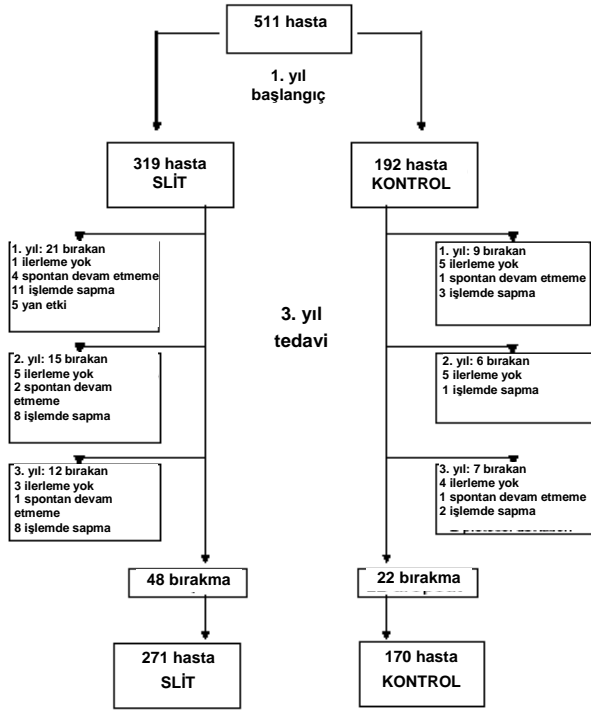
511 hasta başlangıç değerlendirilmesinden (1 yıllık gözlemle) geçti ve bunlar bilgisayarın atadığı listeye göre randomize edildi.

Tablo 1. Başlangıçta (randomizasyon) klinik ve demografik veriler.

	SLİT	Kontrol	Test	d.f.	$P_{\text{Monte Carlo}}$
Hastalar	319	192			
Ortalama yaş	22.8	21.5	U= 22 296.5		0.567
Yaş sırası	5-60	5-58	W= 59 152.5		0.567
Cinsiyet oranı (E/K)	1.29 (180/139)	1.70 (121/71)	$\chi^2= 5.593$	1	0.014
Sadece rinit	128 (%40.1)	72 (%37.5)	$\chi^2= 0.938$	1	0.333
Rinit + astım	191 (%59.9)	120 (%62.5)			0.333
HDM'ye duyarlılık	166 (%52.0)	98 (%51.0)	$\chi^2= 0.127$	1	0.741
Polene duyarlılık	153 (%48.0)	94 (%49.0)			0.741

U ve W: Mann-Whitney testinin değerleri; χ^2 chi square tahmini; d.f.: Chi-square testinin bağımsızlık derecesi;

$P_{\text{Monte Carlo}}$: Monte Carlo olasılık işleminde kullanılan p değerleri.



Şekil 2. Çalışmanın akış şeması ve araştırmadan çekilenlerin analizi.

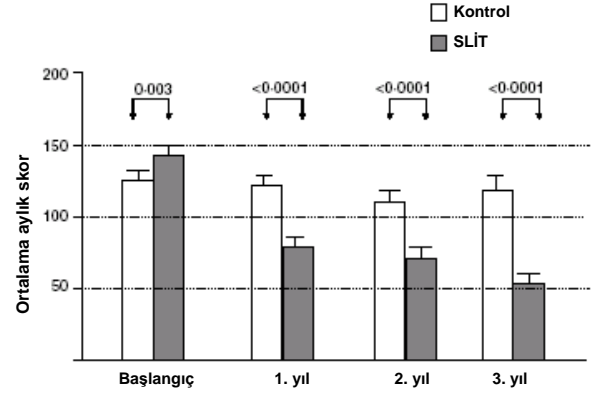
Randomizasyon SLİT (319) veya tek başına ilaç tedavi gruplarına (192) atanmak üzere yapıldı. İki grup cinsiyet hariç bütün demografik karakteristikler bakımından homojendi. Hastaların klinik ve demografik karakteristikleri Tablo 1’de özetlenmiştir. Tek bir allergene karşı SLİT alan hasta sayıları şöyledi: Akarlar için 166, çayırlar için 89, birch için 56, Parieteria için 6 ve pelin için 2.

Çalışmadan ayrılma ve güvenlik

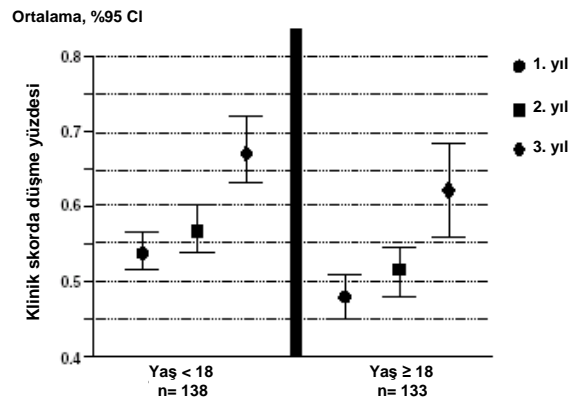
Üç yıllık kontrollü çalışma esnasında 70 hasta çalışmadan ayrıldı. Bunlardan 48 hasta (%15) SLİT grubunda ve 22 hasta (%12) hasta kontrol grubundandı. Her iki grup arasındaki bütün farklılıklar anlamlı değildi ($\chi^2= 4.05$; d.f.= 1; $P_{\text{Monte Carlo}}= 0.051$). Araştırmadan çekilen 22 kontrol grubu hastasının 14 (%63.6)’ü ve 48 SLİT grubu hastasının 9 (%18.7)’u semptomların tolere edilemeyecek kadar kötüleşmesi üzerine (sistemik kortikosteroid kullanımı gibi agresif tedavi gereksinimi nedeniyle) araştırmadan çekilmişti ($\chi^2=$

29.096; d.f.= 1; $P_{\text{Monte Carlo}}= 0.001$). SLİT grubunda advers olaylar nedeniyle araştırmadan çekilen 5 hastadan 3’ü oral kaşıntı, 1’i astım ve diğer 1 tanesi de abdominal ağrı nedeniyle araştırmadan çekildi. Bu yüzden 3 yıllık gözlem süresinin sonunda SLİT grubundan 271 ve kontrol grubundan 170 hasta analiz edilebildi (Şekil 2).

Üç yıllık SLİT tedavisi esnasında 271 hastadan 4 tanesi (%1.5) ilaç alımını müteakip 30 dk. içinde belirgin deri lezyonu olmaksızın generalize kaşıntı epizodu bildirdi. Bu dört advers olay idame fazda meydana geldi ve 2 saatten daha kısa bir sürede tedavi uygulanmadan kendiliğinden iyileşti. Bu



Şekil 3. SLİT ve kontrol hastalarında başlangıçta ve tedaviden 1, 2, 3 yıl sonra ortalama aylık semptom skorları. Çubuklar Mann-Whitney testi için p değerleri olarak ifade edilmiştir (Monte Carlo Method).



Şekil 4. Pediatrik ve adult hastalarda her tedavi yılında klinik iyileşmeler (başlangıç skorlarına göre azalma oranı şeklinde ifade edilmiştir).

Tablo 2. Hastalık ve bronş hiperaktivitesinin değişimi. Hastaların mutlak sayısı ve parantez içinde yüzdelikleri.

	SLİT			Kontrol		
	Önce	Sonra	p	Önce	Sonra	p
Pür rinit (MCh-)	111 (40.9)	208 (76.7)	< 0.001	64 (37.6)	75 (44.1)	NS
Hiperreaktivite (MCh+)	160 (59.1)	63 (23.3)		106 (62.4)	95 (55.9)	

P: Pearson chi-square testi için p değeri.

hastalara geçici bir süre dozu yarılmalari söylendi ve sonra kademeli olarak doz tekrar artırıldı. Bu müdahaleler maksimum dozaj toleransına olanak sağladı.

Klinik skorlar

Şekil 3'te görüldüğü gibi, başlangıç dahil bütün zaman noktalarında, klinik skorlar anlamlı derecede farklılıklar gösterdi. Semptom skorları yalnızca SLİT grubunda iyileşme gösterdi. Bu grupta skorlar ilk yıldan itibaren yarı yarıya azalmıştı (başlangıç 147 ± 3.3 , 1. yıl 72.9 ± 1.3 , 2. yıl 68.3 ± 1.8 , 3. yıl 54.7 ± 2.8 ; $p < 0.0001$ başlangıça karşı). Kontrol grubunda ise hiçbir değişiklik gözlenmedi (başlangıç 138 ± 2.3 , 1. yıl 124.1 ± 3.7 , 2. yıl 111 ± 3.3 , 3. yıl 121 ± 3.8 ; tüm zamanlarda $p = NS$). Ayrıca alt-grup karşılaştırmaları tüm ölçümlerde anlamlı farklılık gösterdi (Şekil 3). Tekrarlanan ölçümler için GLM sonuçları tedavi sebebiyle klinik skorlarda sağlanan azalma oranı 3 yıllık süre zarfında (Denek etkisi içinde GLM $F = 237.077$; $d.f. = 3$; $p < 0.001$) anlamlı derecede farklı olduğunu gösterdi. İlginç bir şekilde 18 yaşından küçük hastaların meydana getirdiği alt grupta semptom skorlarındaki azalma GLM analiziyle (Denek etkisi $F = 212.183$; $d.f. = 1$; $p < 0.002$) değerlendirildiği gibi 18 yaş ve daha büyük olanlarınkinde anlamlı derecede daha belirgindi (Şekil 4). Allerjenler arasında klinik etkinlik bakımından fark saptanmadı.

Uyum

Üç yıllık süre boyunca reçete edilen SLİT tedavisine uyum şöyleydi: Çok iyi ($> \%80$) 271 hastanın $195 (\%72)$ 'inde, iyi ($\%60-80$) 271 hastanın $49 (\%18)$ 'unda, kötü ya da yetersiz 271 hastanın $27 (\%10)$ 'sinde.

Akciğer fonksiyon testleri ve metakolin challenge

Akciğer fonksiyon testleri bütün hastalarda hem ara vizitlerde hem de nihai vizitte normal sınırlarda ($FEV_1 > \%80$) kaldı ve hiçbir persistan astım olgusu (inhale steroidlerle stabil tedavi ihtiyacı duyan) görülmedi. MCh challenge sonuçları Tablo 2'de görülmektedir. SLİT grubunda MCh pozitif olgularda anlamlı derecede azalma mevcuttu. Başlangıçta 271 hastada 160 iken (rinitik veya astmatik) 3. yılda 271'de 63'e düştü ($\chi^2 = 143.572$; $d.f. = 1$; $P_{Monte Carlo} < 0.001$) oysa kontrol grubunda hiçbir anlamlı değişiklik kaydedilmemişti. Bu grupta değerler, başlangıçta 170 hastada 106 iken 3. yılda 170'de 95 olmuştu ($\chi^2 = 3.032$; $d.f. = 1$; $P_{Monte Carlo} = 0.082$). Tedavi periyodunun sonunda, randomizasyonun yapıldığı zamanda mevcut olanlara kıyasla, bir ya da daha fazla yeni deri sensitizasyonu SLİT grubunda 271 hastanın $16 (\%5.9)$ 'sında ve kontrol grubunda 170 hastanın $64 (\%38)$ 'ünde görüldü ($\chi^2 = 70.885$; $d.f. = 1$; $P_{Exact} < 0.001$).

Tartışma

Mevcut tedavi rehberleri (sağlam deneysel çalışmalara dayalı olarak hazırlanmaktadır) SLİT'i uygun bir tedavi seçeneği olarak kabul etmektedir ve yakın zamanda yapılan meta-analiz çalışması, allerjik rinitteki etkinliğini daha da doğrulamıştır.⁶ Yayınlanan klinik çalışmalar, son derece seçkin ve türdeş deneklerle yapılma gereksinimi nedeniyle, sınırlı sayıda hasta üzerinde gerçekleştirilmişti. Seçimdeki titizlik sellüler ve humoral seviyede immünolojik etkiler gibi bazı spesifik boyutları da incelememize olanak tanıdı fakat ihtiyaç duyulan klinik bilginin de sınırlı olmasına yol açtı.²³⁻²⁵ Ör-

neğin, klinik etkilerin büyüklüğü %20-60 aralığında bildirildi ve yeni sensitizasyonların başlamasını önlemedeki etkinlik değerlendirilemedi. Aslında sözünü ettiğimiz bu etki yüzlerce hastayı kapsayan retrospektif çalışmalarda subkutanöz İT için gösterilmişti.^{26,27} Üstelik, eldeki mevcut çalışmalar SLİT'in bronşiyal hiperaktivite üzerindeki etkileri konusunda bilgi sağlamamaktadır. Hastanın tedaviye uyumu (temel bir endişe konusudur) da hiçbir zaman kantitatif olarak değerlendirilmedi.^{5,28}

Gerçek hayatta çok sayıda hasta üzerinde çalışma, tedavinin etkinliğiyle ilgili güvenilir kantitatif değerlendirmelere ve yeni sensitizasyonların ortaya çıkışı üzerindeki etki gibi, diğer klinik boyutların daha iyi tanımlanmasına olanak sağlayabilir. Bu hususlar niçin, göreceli olarak seçkin sayılmayan bir popülasyonda ve gerçek hayatta, SLİT'in sonuçlarını değerlendirdiğimiz gerekçesini de açıklamaktadır. Çalışmamızda tedavinin ilk yılından beri klinik skorlar başlangıç değerlere göre %50 daha olumluydu ki SLİT grubunda bu skorlar başlangıçta anlamlı derecede daha yüksekti. Aynı zamanda şu hususu da belirtmek gerekir ki SLİT'in klinik etkileri adullara nazaran küçük yaştakilerde daha büyüktü ve bu durum İT'nin küçük yaştakiler üzerinde daha etkili olabileceği inancını pekiştiren bir kantitatif destek sağlamıştır.

Diğer bir önemli bulgu da astım için ayırteci özellik olarak kabul edilen MCh'ye nonspesifik bronş aşırı duyarlılığının anlamlı değişimi idi.²⁹ Bu durum, daha küçük hasta gruplarında hem SLİT'le ve hem de İT enjeksiyonlarıyla yapılan çalışmalarda gözlemlerle de uyumluydu.^{30,31} Yeni sensitizasyonların ortaya çıkışını önlemesi, SLİT'in, subkutanöz yolla benzer bir şekilde, biyolojik yanıtı modifiye eden bir rol oynadığını akla getirmektedir. Bu tespit yakın zamanlarda, SLİT'in kesilmesinden sonra etkisinin uzun süre devam ettiğini gösteren çalışmalarla da uyumludur.³² Mevcut kontrollü çalışmalarda tedaviye uyum kendi bağlamında "tatminkar" olarak bildirilmişti fakat gerçekte sistemik değerlendirme de yapılmamıştı. Elimizdeki kantitatif veriler muhtemelen SLİT'e uyumun (ilaçlar için bildirilenden farklı değil) gerçekçi bir değerlendirmesini temsil

ediyor.³³ Kuşkusuz, artan ekstre hacmi hastanın gerçekten aşırı kullanıp kullanmadığı anlamına gelmez, ancak bu yaklaşım uyum konusunda abartılı değerlendirmeler yapma olasılığından kaçınmamızı sağlar: Artan aşı hacmi beklenenden fazla ise hastanın ekstreyi hileyle dökmeyeceği konusunda emin olmamızı temin eder.

Bu çalışmada hiçbir immünolojik parametrenin [örneğin allerjen spesifik immünoglobulin (Ig)G veya IgE, spesifik reaktivite, deri reaktivitesi] incelenmediği iddia edilebilir fakat klinik iyileşmenin de İT etkisinin tanımlaması için eldeki tek sonuç olduğu da bir gerçektir. "Paraklinik" ölçümler olarak da adlandırılan bu ölçümler yardımcı bir role sahiptir ancak klinik değerlendirmenin yerini tutmazlar. Çalışmanın diğer bir eksik yanı da açık bir şekilde tasarlanması olabilir. Klinik parametreleri net olarak değerlendirmek için çok sayıda denek kullanmak istedik ve 3 yıllık bir çift kör çalışmada 500'den fazla sayıda hastayı tutmak oldukça güçtü. Aslında hastalar yeni bir tedavinin ilave edildiğini biliyorlardı ve bu yüzden ölçülen sonuçların yaklaşık %30'unu açıklayan bir plasebo etkisi de beklenmelidir.³⁴ Yine de, çalışmada klinik skorlarda değişiminin %50'den fazla olduğu ve bunun basit psikolojik etkilerle izah edilemeyeceği hususu da göz önünde bulundurulmalıdır. Ek olarak deri testinin pozitifliği ve MCh reaktivitesi sayısındaki değişim plasebo etkisiyle de açıklanamaz.

Sonuç olarak, değerlendirme gerçek hayatta yapılmış olsa bile, yukardaki sonuçlar SLİT'in klinik etkinliğini ve etkililiğini daha da doğrulamaktadır. Ayrıca, bir bütün olarak SLİT'e hasta uyumu optimaldi ve yeni sensitizasyonların ortaya çıkışında önleyici kapasitesinin olduğu kanıtlanmıştır.

KAYNAKLAR

1. Bousquet J, Lockey R, Malling HJ, eds. World Health Organization Position Paper. Allergen immunotherapy: Therapeutical vaccines for allergic diseases. *Allergy* 1998;53(Suppl 44):20-7.
2. Abramson M, Puy R, Weiner J. Immunotherapy in asthma: An updated systematic review. *Allergy* 1999;54:1022-41.

3. Lockey RF, Nicoara-Kasti GL, Theodoropoulos DS, Bukantz SC. Systemic reactions and fatalities associated with allergen immunotherapy. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2001;87(Suppl 1):47-55.
4. Kagi MK, Wutrich B. Different methods of local allergen immunotherapy. *Allergy* 2002;57:379-88.
5. Canonica GW, Passalacqua G. Noninjection routes of immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 2003;111:437-48.
6. Wilson DR, Torres LI, Durham SR. Sublingual immunotherapy for allergic rhinitis (Cochrane review). *Cochrane Database Syst Rev* 2003;2:CD002893.
7. Di Rienzo V, Pagani A, Parmiani S, Passalacqua G, Canonica GW. Postmarketing surveillance study on the safety of sublingual immunotherapy in children. *Allergy* 1999;54:1110-3.
8. Lombardi C, Gargioni S, Melchiorre A, Tiri A, Falagiani P, Canonica GW, et al. Safety of sublingual immunotherapy in adults: A post marketing surveillance study. *Allergy* 2001;56:889-92.
9. 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.
10. Bousquet J, VanCauwenberge P, eds. Allergic rhinitis and its impact on asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2001;107(Suppl):240-5.
11. Malling HJ. Allergen-specific immunotherapy in allergic rhinitis. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2001;1:43-6.
12. Des-Roches A, Paradis L, Ménardo J-L, Bouges S, Daurés J-P, Bousquet J. Immunotherapy with a standardized *Dermatophagoides pteronyssinus* extract. VI. Specific immunotherapy prevents the onset of new sensitizations in children. *J Allergy Clin Immunol* 1997;99:450-3.
13. Moller C, Dreborg S, Ferdousi HA, Halken S, Host A, Jacobsen L, et al. Pollen immunotherapy reduces the development of asthma in children with seasonal rhinoconjunctivitis (the PATstudy). *J Allergy Clin Immunol* 2002;109:251-6.
14. NIH. Global initiative for asthma: Guidelines for the diagnosis and management of asthma. NIH publication 1997. p.97-4051.
15. Dreborg S, Frew A. Position paper: Allergen standardization and skin tests. *Allergy* 1993;48(Suppl 14):49-82.
16. Hargreave FE, Ryan G, Thomson NC. Bronchial responsiveness to histamine and methacholine in asthma: Measurement and clinical significance. *J Allergy Clin Immunol* 1981;68:347-55.
17. Sterk PJ, Fabbri LM, Quanjer PH, Cockcroft DW, O'Byrne PM, Anderson SD, et al. Airway responsiveness. Standardized challenge tests with pharmacological, physical and sensitizing stimuli. *Eur Resp J* 1993;6: 53-8.
18. Ciprandi G, Ricca V, Landi M, Passalacqua G, Bagnasco M, Canonica GW. Allergen-specific nasal challenge: Response kinetics of clinical and inflammatory events to rechallenge. *Int Arch Allergy Immunol* 1998;115:157-61.
19. Sokal RR, Rohlf FJ. *Biometry. The principles and practice of statistics in biological research.* 3rd ed. New York: WH Freeman & C, 1995.
20. Good P. *Permutation tests: A practical guide to resampling methods for testing hypotheses.* 2nd ed. New York: Springer Verlag, 2002.
21. Siegel S, Castellan NJ. *Nonparametric statistics for the behavioral sciences.* 2nd ed. New York: Mc Graw-Hill, 1998.
22. SPSS Inc. *SPSS Advanced Models 9.0.* Chicago: SOSS Inc, 1999. p.497.
23. Lima MT, Wilson D, Pitkin L, Roberts A, Nouri-Aria K, Jacobson M, et al. Grass pollen sublingual immunotherapy for seasonal rhinoconjunctivitis: A randomized controlled trial. *Clin Exp Allergy* 2002;32:507-14.
24. Passalacqua G, Albano M, Fregonese L, Mela GS, Canonica GW. Randomised controlled trial of local allergoid immunotherapy on allergic inflammation in mite induced rhinoconjunctivitis. *Lancet* 1998;351:629-32.
25. Passalacqua G, Albano M, Riccio AM, Fregonese L, Puccinelli P, Parmiani S, et al. Clinical and immunological effects of A rush sublingual immunotherapy to parietaria species: A double blind placebo controlled trial. *J Allergy Clin Immunol* 1999;104:964-8.
26. Pajno G, 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.
27. Purello D'Ambrosio F, Gangemi S, Merendino RA, Isola S, Puccinelli P, Parmiani S, et al. Prevention of new sensitizations in monosensitized subjects submitted to specific immunotherapy or not. A retrospective study. *Clin Exp Allergy* 2001;31:1295-302.
28. Frew AJ, Smith HE. Sublingual immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 2001;107:441-4.
29. Lee SY, Kim SJ, Kwon SS, Kim YK, Moon HS, Song JS, et al. Relation of airway reactivity and sensitivity with bronchial pathology in asthma. *J Asthma* 2002;39:537-44.
30. Lombardi C, Gargioni S, Venturi S, Zoccali P, Canonica GW, Passalacqua G. Controlled study of preseasonal immunotherapy with grass pollen extract in tablets: Effect on bronchial hyperreactivity. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2001;11:41-5.
31. Grembiale 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.
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. Alessandro F, Vincenzo ZG, Marco S, Marcello G, Enrica R. Compliance with pharmacologic prophylaxis and therapy in bronchial asthma. *Ann Allergy* 1994;73:135-40.
34. Kleijnen J, de Craen AJ, van Everdingen J, Krol L. Placebo effect in double blind clinical trials: A review of it interaction with medications. *Lancet* 1994;344:1347-9.

Orijinal İngilizce şekinden Türkiye Klinikleri tarafından tercüme edilmiştir. Türkçeye tercümesinin doğruluğundan Türkiye Klinikleri sorumludur, Blackwell Publishing Ltd. sorumluluk kabul etmemektedir.

Translated by Türkiye Klinikleri Publishing House from the original English language version. Responsibility for the accuracy of the translation in the Turkish language rests solely with Türkiye Klinikleri Publishing House and is not the responsibility of Blackwell Publishing Ltd.

To cite any of the material contained in this translation, in English or in translation, please use the full English reference at the beginning of each article. To reuse any of the material, please contact the original copyright holder, Blackwell Publishing.