

Çimen Polenlerine Karşı Mevsimsel Allerjik Rinokonjunktiviti Olan Çocuklarda Sublingual İmmünoterapi (SLİT)'nin Etkinlik ve Güvenilirliğini İnceleyen Prospektif, Randomize, Çift-Kör, Plasebo-Kontrollü Çok-Merkezli Bir Çalışma

A PROSPECTIVE, RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, PLACEBO-CONTROLLED MULTI-CENTRE STUDY ON THE EFFICACY AND SAFETY OF SUBLINGUAL IMMUNOTHERAPY (SLIT) IN CHILDREN WITH SEASONAL ALLERGIC RHINOCONJUNCTIVITIS TO GRASS POLLEN

C. ROLINCK-WERNINGHAUS,^a H. WOLF,^b C. LIEBKE,^a J. C. BAARS,^c J. LANGE,^c M. V. KOPP,^c J. HAMMERMANN,^d W. LEUPOLD,^d P. BARTELS,^e A. GRUEBL,^e C. P. BAUER,^e J. SCHNITKER,^f U. WAHN,^a B. NIGGEMANN^{†a}

^aDepartment of Pediatric Pneumology and Immunology, Charité, BERLIN,

^bALK-SCHERAX Arzneimittel GmbH, Clinical Research, HAMBURG,

^cDepartment of Pediatric and Adolescent Medicine, University of Freiburg, FREIBURG,

^dUniversity Children's Hospital, DRESDEN,

^eChildren's Hospital, Technical University, MUNICH,

^fInstitute for Applied Statistics Dr Joerg Schnitker GmbH, Bielefeld, GERMANY

© Rolinck-Werninghaus C, Wolf H, Liebke C, Baars JC, Lange J, Kopp MV, Hammermann J, Leupold W, Bartels P, Gruebl A, Bauer CP, Schnitker J, Wahn U, Niggemann B. A prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled multi-centre study on the efficacy and safety of sublingual immunotherapy (SLIT) in children with seasonal allergic rhinoconjunctivitis to grass pollen. *Allergy* 2004;59:1285-1293.

Özet

Giriş: Sublingual immünoterapi (SLİT)'nin özellikle çocuklukta subkutan terapi üzerinde avantajları vardır. Ancak etkinliği hakkında kısıtlı veri mevcuttur.

Metotlar: Almanya'da 4 merkezde çimen polenlerine karşı allerjik rinokonjunktiviti olan 97 çocuk hasta (yaş 3-14), SLİT (Pangramin SLİT[®]; ALK-SCHERAX, haftada üç kez 32 ay boyunca 0.5 µg majör allerjenler) ve plaseboyu karşılaştıran prospektif, çift-kör bir çalışmaya dahil edildiler. Primer son nokta, çalışmanın 1. ve 3. yılları arasında günlük karta veri girilmedeki mevsimsel değişiklikler için çoklu semptom-ilaç skoru idi (SLİT n=39; plasebo n=38)

Sonuçlar: SLİT ile çoklu semptom-ilaç skoru plasebo grubunun %77.3'ü olacak şekilde anlamlı ölçüde azaldı (p=0.0498). Tekli son noktaların analizinde ise, semptom skorunda SLİT'in lehine anlamlı bir farklılık gözlenmedi (plasebo grubunun %85.1'i; p=0.22). Ancak, ilaç skoru anlamlı derecede iyileşti (plasebo grubunun %67.1'i; p=0.0025). Ayrıca, in vivo immün yanıtları değerlendiren sekonder son noktalar, gruplar arasında farklılık göstermiyordu. Ancak, çalışmanın başında retrospektif analizler klinik ve in vitro parametreler için bir takım homojen olmayan durumlar göstermekte idi. Her iki grupta da çalışma ilacına bağlı olduğu düşünülen allerjik yan etkiler bildirildi (SLİT %49, plasebo %27; p=0.026).

Tartışma: Çalışmamız, SLİT'in, özellikle kurtarma ilacının kullanım oranını düşürerek çoklu semptom-ilaç skorunun azalmasında pozitif bir etkisinin olduğunu ancak çimen polenlerine karşı allerjik rinokonjunktiviti olan çocuklarda plasebo ile karşılaştırıldığında tek başına semptomlar üzerinde anlamlı bir etkisinin olmadığını göstermektedir.

Anahtar Kelimeler: Çocuk, konjunktival provakasyon testi, çimen poleni, immünglobulin E, immünglobulin G4, çavdar poleni, cilt prick testi, spesifik immünoterapi, sublingual immünoterapi

Turkiye Klinikleri J Allergy-Asthma 2004, 6:148-159

Abstract

Background: Especially in childhood, sublingual immunotherapy (SLIT) could offer advantages over subcutaneous therapy. However, limited data on its efficacy is available.

Methods: In four German centres 97 children (age 3-14 years) with allergic rhinoconjunctivitis to grass pollen were enrolled in a prospective, double-blind trial comparing SLIT (Pangramin SLIT[®]; ALK-SCHERAX, 0.5 µg major allergens, three times per week, 32 months) with placebo. Primary endpoint was a multiple symptom-medication score for changes in seasonal diary entries between the first and third year of the study (SLIT n=39; placebo n=38).

Results: The multiple symptom-medication score was significantly reduced by SLIT to 77.3% of the placebo group (p=0.0498). The subsequent analysis of the single endpoints did not reveal significant differences for symptom scores in favour of SLIT (85.1% of placebo group; p=0.22). However the medication score improved significantly (67.1% of placebo group; p=0.0025). Furthermore, secondary endpoints assessing in vivo immune responses did not differ significantly between the groups. However, retrospective analysis showed some inhomogeneity for clinical and in vitro parameters at the beginning of the study. Allergic side effects with possible relation to the study drug were reported in both groups (SLIT 49% placebo 27%, p=0.026).

Conclusion: Our study indicates that SLIT had a positive effect on the reduction of a multiple symptom-medication score, mainly by significantly reducing rescue medication use, but had no significant effect on symptoms alone in children with rhinoconjunctivitis to grass pollen compared with placebo.

Key Words: Children, conjunctival provocation test, grass pollen, immunoglobulin E, immunoglobulin G4, rye pollen, skin prick test, specific immunotherapy, sublingual immunotherapy

Yazışma Adresi/Correspondence: Bodo NIGGEMANN

Department of Pediatric Pneumology and Immunology
Charité, Humboldt University Augustenburger Platz 1
D-13353 Berlin, GERMANY

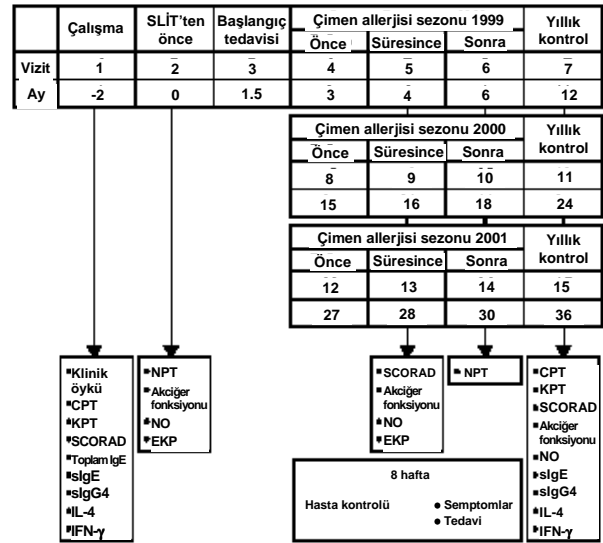
Mevsimsel allerjik rinokonjunktivit (MAR) 7 yaşına kadar olan çocuklarda yaklaşık %15'lik bir prevalansa sahiptir; hayatın daha geç bir döneminde

de bunlardan %20'sinde astım ve %11-73'ünde bronşiyal aşırı-duyarlılık gelişir.¹ Çoğunlukla etkili olan farmakoterapi yalnızca semptomları düzeltir. Subkutan spesifik immünoterapi (SİT), immün yanıtları değiştirerek etki eden potansiyel küratif bir yaklaşımdır.² Çimen polenine karşı allerjisi bulunan hastaların çimen poleni ekstresi ile aşılınması ile semptomların azaldığı şeklindeki başlangıç araştırmaları neredeyse bir yüzyıl önce yayınlanmıştır.³ O zamandan beri subkutan SİT'nin MAR'da faydalı bir tedavi olduğu iyi kontrollü çalışmalarla gösterilmiş ve kullanım kılavuzları geliştirilmiştir.^{4,5}

Son çalışmalar SİT'in yeni duyarlanmaların gelişmesini önleyebildiğini göstermektedir.⁶⁻⁸ Ayrıca, SİT'in MAR'lı çocuklarda astım gelişimini de engelleyebildiği kanıtlanmıştır.⁷ Yıllar boyunca subkutan SİT'nin dezavantajlarını yeni uygulama yolları geliştirerek ortadan kaldırmak amacıyla yoğun çaba sarf edilmiştir. Sublingual immünoterapi (SLİT), enjeksiyonların olmaması sayesinde tedavi ve tedaviye uyum açısından uygulama avantajına sahip gibi görünmektedir, tedavi genel olarak iyi tolere edilmekte ve allerjik reaksiyon riskinin ihmal edilebilir düzeylerde olduğu düşünülmektedir; bu durum da bu tedavi şeklini özellikle çocuklarda kullanım için cazip kılmaktadır.⁹⁻¹¹

SLİT ile ilgili yayınlanmış plasebo-kontrollü, çift-kör klinik çalışmalar bir Cochrane analizinde gözden geçirilmiştir.⁹⁻¹¹ Astımı olan veya olmayan MAR'lı yetişkin ve çocuk hastalarda çeşitli doz ve sürelerde çimen poleni preparatları ile 7 çalışma yapılmıştır.¹²⁻¹⁸ Bu çalışmaların üçünde, plasebo ve SLİT arasında semptom ve ilaç skorlarında istatistiksel olarak anlamlı düşmeler gözlenmiştir.^{15,17,18} Bir çalışmada SLİT ve plasebo arasında rinit semptom skorlarında anlamlı bir farklılık yoktu ancak ilaç skorlarında anlamlı bir düşme vardı.¹² Üç çalışmada ise semptom skorlarında ve ilaç skorlarında anlamlı bir düşme olmadığı gösterilmiştir.^{13,14,16} Bu nedenle bu tedavinin etkinliğinin değerlendirilmesi için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.⁹

Biz de bu nedenle çimen poleni allerjisi olan MAR'lı çocuklarda SLİT'in etkinliğini ve güvenilirliğini araştırmak amacıyla randomize, uzun süre-



KPT: Konjunktival provokasyon testi
 CPT: Cilt prick testi
 NO: Nitrik oksit
 EKP: Eozinofilik katyonik protein
 SCORAD: Atopik dermatit skoru
 NPT: Nazal provokasyon testi

Şekil 1. Çalışmanın akış şeması. Çalışma süresince yapılan kontrollerin ve incelenen son noktaların sayısı.

li, çift-kör, plasebo-kontrollü ve çok merkezli bir çalışma yaptık.

Materyal ve Metotlar

Çalışma dizaynı

Çimen/çavdar poleni allerjisi olan ile birlikte astımı olan veya olmayan MAR'lı çocuklarda SLİT'in etkinliğini ve güvenilirliğini araştırmak amacıyla prospektif, randomize, çift-kör, plasebo-kontrollü ve çok merkezli bir çalışma yaptık. Çocuklar Almanya Üniversite Hastaneleri (Berlin, Freiburg, Dresden, Munich)'nin pediatri departmanları tarafından seçildi ve Ocak 1999 ile Kasım 2001 tarihleri arasında 32 ay süre ile SLİT veya plasebo ile tedavi edildi (Şekil 1).

Primer son nokta 3. yıl (G3) ile 1. yılın (G1) polen mevsimleri arasında günlük karta veri girmedeki mevsimsel değişiklikler için çoklu semptom-ilaç skoru idi. Skor, gözler, burun ve akciğerlerdeki semptomların ve ilaç skorunun rank sum'ı olarak tanımlanmaktaydı. Bir subanalizde, göz,

burun ve akciğerlerdeki semptom skorları bir kapalı test prosedürü ile ayrıca test edildi. Polen mevsiminin 6 haftası boyunca her çalışma merkezinde semptomlar (gözler 3 madde, burun 4, akciğer 4; skor 0-3) ve ilaç (7 kurtarma ilacı, skor 0-1), maksimum polen sayısı ile birlikte her gün dokümanle edildi. Almanya'nın farklı coğrafik bölgelerinde bulunan dört çalışma merkezindeki polen maruziyetindeki farklılıklara bağlı olarak skorlar, polen mevsiminin 6 haftası için 1000 polen zerresi/m³ lük polen sayısına uyarlandı.

Sekonder parametreler titre edilmiş cilt prick testleri (CPT), konjunktival provokasyon testleri (KPT), nazal provokasyon testleri (NPT), akciğer fonksiyon testleri, ekshale edilen nitrik oksit (NO) konsantrasyonları, Atopik Dermatit Skorları (SCORAD)'na göre dermatolojik durum, nazal sekresyonlardaki total spesifik immünglobulin E (IgE) ve immünglobulin G4 (IgG4) ve eozinofilik katyonik protein (EKP) düzeyleri idi. Çalışma tüm yerel etnik komiteler tarafından onaylandı ve katılımcılara ve/veya ebeveynlerine yazılı onam formu alındı. Çalışma ICH-GCP'nin prensiplerine uygun olarak yapıldı.

Hastalar

Çimen polenine karşı spesifik IgE'si (CAP-klas ≥ 2), CPT'de ≥ 3 mm reaksiyon çapı veya deri indeksi ≥ 0.6 ve spesifik allerjen konsantrasyonunda (≤ 100.000 SQ-U/mL) KPT'si pozitif olan mevsimsel allerjik rinitli 3-14 yaşları arasında 97 çocuk çalışmaya alındı. Sürekli topikal veya sistemik kortikosteroid tedavisine gereksinim duyan perenial astımı olan hastalar, çalışma başlangıcından 4 hafta öncesine kadar sistemik kortikosteroid veya immünsupressif ilaçlarla tedavi alan hastalar, çalışma başlangıcından 3 yıl öncesine kadar SİT ile tedavi edilen hastalar ve EAACI pozisyon makalesine göre bilinen SİT kontrendikasyonları bulunan hastalar çalışmaya alınmadı. Hastalar çalışmaya alınırken peş peşe yaş ve bronşiyal astım düzeylerine göre iki tedavi koluna randomize edildi (plasebo-verum oranı 1 : 1) (grup A: 3-6 yaş, grup B: 7-14 yaş, grup 1: Mevsimsel allerjik astım yok; grup 2: Mevsimsel bronşiyal astım mevcut).

SLİT

Aktif gruptaki hastalar, %50 gliserol ve %0.3 fenol ile birlikte fizyolojik salin çözeltisi içerisinde eşit oranlarda bulunan "Dactylis glomerata, Festuca pratensis, Lolium perenne, Phleum pratense and Poa pratensis"ten oluşan 5-çimen karışımından elde edilen standardize allerjenlerle (Pangramin SLİT®; ALK-SCHERAX, Hamburg, Almanya) tedavi edildi. Potens spesifik tedavi üniteleri (STÜ) ile ifade edildi; 1000 STÜ 25 biyolojik ünite (BÜ)'ye eşitti ve 2.5 µg majör çimen polen allerjeni içermekte idi. İdame tedavisi boyunca kullanılacak aylık doz 6 µg (0.5 µg/doz, 3 kez/hafta) idi. Tedavinin ortalama süresi 32 ay (Ocak 1999-Kasım 2001); ortalama kümülatif doz 188 µg allerjen idi.

Çocuklara ilgili SLİT dozunu dillerinin altına koymaları ve yutmadan önce 3 dk. beklemeleri söylendi. SLİT'in başlangıç tedavisi, şişe 0'dan 1. ve 2. günlerde birer damla ile başlayarak, 2 ve 3. günlerde ikişer damla ile devam edip, 9. ve 10. günlerde beş damlaya ulaşacak şekilde 1.6, 8, 40, 200 ve 1000 STÜ/mL konsantrasyonlarında 5 şişeden (0-4) uygulandı. Doz daha sonra bir damladan beş damlaya 1-4. şişelerden 1 damla/gün olacak şekilde yükseltildi. Başlangıç tedavisinin toplam süresi 4 hafta idi. Otuz iki ayın sonuna kadar haftada üç kez 4. şişeden beş damlalık doz idame dozu olarak verildi. Plasebo şişeleri allerjensiz Pangramin solüsyonu içermekteydi. Hastalar ve ebeveynlerine çalışmaya alınma safhasında doğru uygulama şekli anlatıldı. Günlük kartlar, Şekil 1'de gösterilen kontroller sırasında SLİT uygulamasına uyum açısından kontrol edildi.

Semptomların ve kurtarma ilacı kullanımının değerlendirilmesi

Polen mevsiminde hastalardan günlük klinik semptomları ve kurtarma ilacı kullanımlarını kaydetmeleri istendi. Semptomlar, oküler semptomlar (kaşıntı/sulanma/akıntı/kızarıklık), nazal semptomlar (obstrüksiyon/kaşıntı/rinore/hapşırma) ve bronşiyal semptomlar (nefes darlığı/hışıltılı solunum/öksürük/dispne) için 0-3 (0: Semptom yok; 1: Zayıf semptomlar; 2: Orta semptomlar; 3: Şiddetli semptomlar) arası bir skalaya göre kaydedildi. Mevsimin 6 haftasında kaydedilen ortalama haftalık skor ve genel tepe polen sayımı değerlendirildi.

Kurtarma ilacı olarak, bronşiyal semptomların tedavisi için β -sempatomimetikler (salbutamol) ve inhale kortikosteroidler (budesonid) kullanılırken, semptomatik tedavi için DSCG göz damlası, nazal dekonjestanlar (tramazolin), topikal antihistaminikler (levokabastin göz damlası ve nazal sprey), sistemik antihistaminikler (setrizin) ve intranasal kortikosteroidler (flutikason) kullanıldı. Yedi kurtarma ilacının kullanımı her ilaç tipi için, kullanılan her güne 1 puan verilecek şekilde skorlandı.

Total IgE, spesifik IgE ve IgG4

Serum örnekleri total IgE, spesifik çimen poleni IgE ve IgG4'ü için bir floresan enzim immünassayı ile (CAP-RAST; Pharmacia-Diagnostics, Freiburg, Almanya) üretici talimatlarına uygun olarak incelendi.

Cilt prick testi

Allerjik duyarlılık, Şekil 1'de gösterilen kontrollerde CPT yanıtlarıyla (ALK-prick SQ; ALK-SCHERAX, Hamburg, Almanya) daha ayrıntılı olarak incelendi. Histaminin 1, 3 ve 10'luk eş değer konsantrasyonları (HEP; 10 HEP= 10.000 BUS/mL, %50'lik gliserol içerisinde çözülün) kullanıldı. Negatif kontrol olarak %0.9'luk salin çözeltisi, pozitif kontrol olarak %1'lik histamin dihidroklorid kullanıldı. Allerjenlerin ve pozitif kontrollerin neden olduğu kabarıklık ve eritem alanı planimetrik olarak saptandı ve deri endeksi olarak ifade edildi (SI: Pozitif kontrol alanı ile ilişkili kabarıklık alanı). SI= 1'in oluşması için gerekli ortalama allerjen dozu test edilen üç konsantrasyondan elde edildi ve eşik dozu olarak değerlendirildi.

Konjunktival provokasyon testi

Negatif kontrol olarak %0.9'luk sodyum klorür ile başlanarak her iki gözün alt konjunktival kesesine dönüşümlü olmak üzere bir damla test solüsyonu (ALK-lyofilizer SQ çimenleri; ALK-SCHERAX, Hamburg, Almanya) uygulandı. Allerji konsantrasyonları 100 SQ-U/mL'den 100.000 SQ-U/mL'ye yarı-log₁₀ basamakları şeklinde arttırıldı. Konjunktival kızarıklık ve kaşıntı pozitif reaksiyon olarak kaydedildi.

Nazal provokasyon testi

Test solüsyonları (negatif kontrol; ALK-seyreltici; allerjen preparatları; ALK-lyofilizer SQ

çimenleri, ALK-SCHERAX, Hamburg, Almanya) 10 dk. aralıklarla konsantrasyon dozlarını 10 SQ-U/mL'den 100.000 SQ-U/mL'ye arttıran bir nazal sprey ile alt konkaya uygulandı. Pozitif sonuç; rinore (0: Sekresyon yok; 1: Sekresyon az; 2: Sekresyon çok; 3: Sekresyon çok fazla), irritasyon (0: 0-2 hapşırma; 1: 3-5 hapşırma; 2: 5'ten çok hapşırma) ve hafif semptomlar (0: Yok; 1: Göz yaşı akıntısı ve/veya palatal kaşıntı ve/veya kulak kaşıntısı; 2: Konjunktivit ve/veya nefes darlığı ve/veya hışıltılı solunum ve/veya nefes sıkıntısı) için 3 puandan fazla total semptom skoru olarak tanımlandı.

Akciğer fonksiyon ölçümleri

Akciğer fonksiyon ölçümleri yaş ve çocukların uyumu izin verdiği kadarıyla bir vücut-pletismografi (E. Jaeger, Wuerzburg, Almanya) ve inspire edilen vital kapasite (İVK), zorlu vital kapasite (FVC), 1. dk.'da zorlu ekspiratuvar hacim (FEV₁), maksimum ekspiratuvar akım (MEA) ve vital kapasitenin %50'sindeki MEA (MEF₅₀) polen mevsiminden önceki ve bu mevsim sırasında yapılan çok sayıda kontrolde değerlendirildi.

Ekshale edilen nitrik oksit konsantrasyonları

Ekshale edilen NO konsantrasyonları, komputere bir sistem (Ekshale Edilen Soluk Analizörü; Aerocrine AB, Stockholm, İsveç) aracılığıyla kemiluminesan bir analizör (CLD 77AM; Eco Physics, Duernten, İsviçre) ile Freiburg'daki çalışma merkezinden seçilen bir hasta alt grubunda daha önce tanımlandığı şekilde ölçüldü.²⁰ Kısa, iki-nokta kalibrasyonları (80 ppm N₂ ile dengelenmiş NO) ve NO sıfırlama (NO'suz hava) ölçümlerden önce ayarlandı. Çevredeki NO ile kontaminasyondan korumak amacıyla çocuklara NO'suz hava inhale ettirildi ve ısıtılmış bir pnömotakograf (Hans Rudolf, Kansas, KS, ABD) tarafından ölçülen 70 mL/s hedef akımında yavaş vital kapasiteli bir manevra yapıldı. Nazofarenksin NO ile kontaminasyonundan sakınmak için oral basıncı yükseltmek amacıyla ortalama 100 cmH₂O/l's'lik sabit bir ekspiratuvar direnç kullanıldı. Ekshale hava, yeniden soluk alınmayan bir kapak aracılığı ile analizöre bağlı bir Teflon tüp sistemine aktarılarak sistemin ekshalasyon kolun-

dan devamlı olarak örneklendi. 15-20 sn'lik bir ekshalasyon periyodundan sonra, ekshalasyonun %60'ından %90 (plato seviyesi)'ına kadar ortalama NO değerleri hesaplandı.

SCORAD

Ekzemanın şiddeti, "topografi" özelliklerinin (tutulmuş deri bölgesi), "yoğunluk" kriterleri (eritemin yaygınlığı, ödem, krutlar, ekzorsiyonlar, likenifikasyon, kserozis) ve subjektif parametreler (kaşıntının yaygınlığı ve uyku kaybı) SCORAD-skoruna göre skorlandı.²¹ Muhtemel en yüksek skor 103'tü.

Nazal lavaj sıvısında eozinofilik katyonik protein

Nazal lavaj için steril fosfat-tamponu solüsyonundan (37°C) 4 mL burun deliğine damlatıldı. Solüsyon, bir solunum manevrasıyla kapanan gırtlakta 10 sn tutulduktan sonra geri alınan sıvı steril bir kapta toplandı. Aynı prosedür diğer delikte de uygulandı. Bir saat oda sıcaklığında inkübe edildikten sonra geri alınan sıvı 800 g'de santrifüj edildi ve hücresiz süpernatantlar -80°C'de donduruldu. EKP konsantrasyonları, ikili örnek alınarak üreticinin talimatlarına göre radyoimmünassay (ECP-RIA; Pharmacia) ile yapıldı. Tüm nazal lavajlar öğleden sonraları aynı zamanda yapıldı (\pm 2 saat).

Güvenilirlik

Güvenilirlik analizi, semptom ve yan etkilerin hastalar (günlük kartlar) ve doktorlar (her kontrolde) tarafından bildirilmesine ve çalışma sonunda bu kişilerin global tolerabilite değerlendirmesine göre yapıldı.

Örneklem büyüklüğü ve istatistikler

Örneklem büyüklüğü, daha önce yayınlanan semptom-ilaç skorlarının sonuçlarına dayanarak yapıldı. Beklenen standardize fark olarak 0.5, anlamlılık seviyesi olarak $\alpha = 0.05$ (one-tailed) ve güç olarak $1-\beta = 0.8$ kullanıldığında üçüncü polen mevsimini (G3) her tedavi kolundan en az 50 hasta tamamlamalıydı. 1999 yılı ile karşılaştırıldığında 2001 yılında polen sayımına uyarlanan semptom ve ilaç skorlarındaki değişiklikler, O'Brien'in parametrik-olmayan prosedürü ile çoklu son nokta

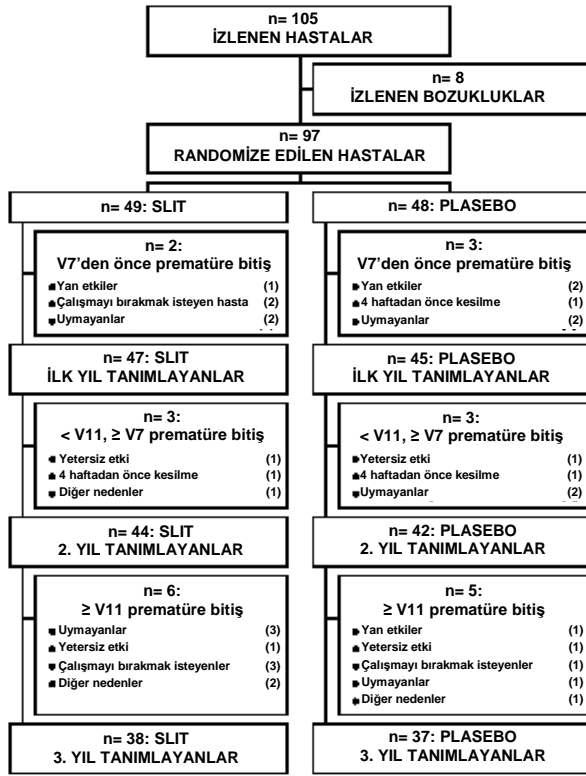
olarak incelendi.^{22,23} O'Brien'in rank sum'unun (gözler, burun ve akciğerdeki semptom skorları ve ilaç skoru) bileşenleri, çoklu tip 1 hatasını kontrol eden kapalı bir test prosedürü ile ayrı bir şekilde test edildi. SLİT ve plasebo grupları, Mann-Whitney-Wilcoxon U-testi kullanılarak karşılaştırıldı. 1999 ve 2001 mevsimlerinin grup-içi karşılaştırmaları için Wilcoxon imzalı rank testi kullanıldı. Tekrarlanan ölçüm dizaynı için başka son noktalar, U-test, t-test ve kovaryans analizi (ANCOVA) kullanılarak tedavi grupları arasında karşılaştırıldı. Logaritmik olarak transforme edilen veriler IgE ve spesifik IgG4 açısından incelendi. Kategorik veriler için χ^2 -testi kullanıldı. İki yıl tedavinin ardından yapılan ara analizine göre ve ICH-E9 dokümanına (Klinik Çalışmalar için İstatistiksel Prensipler) uygun olarak < 0.05 'lik p değeri (two-tailed), istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Sonuçlar

Hastalar

Çimen polenine karşı MAR'ı olan 97 hasta çalışmaya alındı. Çeşitli takip vizitlerinde çalışmaya devam eden hastaların sayıları Şekil 2'de gösterilmektedir. Berlin'den 21, Freiburg'dan 26, Dresden'den 20 ve Münih'ten 20 kişi çalışmaya katıldı. Semptom ve ilaç kullanımının günlük değerlendirilmelerini içeren günlük kartlar (tam inceleme setleri), SLİT almaya başladıktan sonraki üçüncü yılın (G3) ve ilk yılın (G1) çimen poleni mevsimleri için SLİT alan 39 hastadan ve plasebo alan 38 hastadan edinilebildi. SLİT grubundan 38 ve plasebo grubundan 37 hasta 32 aylık tedaviyi tamamladılar. Buna göre, tedavi kolu başına üçüncü mevsimi istatistiksel olarak tamamlaması planlanan 50 kişilik hasta sayısına ulaşılamadı.

Başlangıç verileri Tablo 1'de gösterilmektedir. Homojenite testleri SLİT ve plasebo gruplarının randomizasyona (yaş ve astım anamnezi açısından) rağmen çalışma başında homojen olmadığını gösterdi. Total ve spesifik IgE ve IgG4'ün başlangıç değerleri SLİT grubunda anlamlı derecede yüksekti. SLİT grubundaki atopik dermatitli hastalarda, SCORAD skoruna yansımayan anlamlı derecede geniş deri tutulumu gözlemlendi. İlk polen mevsimi boyunca grup-



Prematüre bitişin multipl başlangıçları.)

Şekil 2. Çalışma süresince çalışmaya katılanların sayısı.

ların arasında oküler semptom skorları ($p= 0.0998$) ve ilaç skorları ($p= 0.0215$) açısından homojenlik olmadığı görüldü ($p< 0.150$) (G1, Tablo 2).

Semptom ve ilaç skorları

Birinci (G1) ve üçüncü (G3) çimen poleni mevsimleri boyunca değerlendirilmek üzere SLİT grubundan 39 ve kontrol grubundan 37 katılımcıdan günlük kart alınabildi. Birinci (G1) ve üçüncü çimen poleni mevsimlerinin (G3), 1000 polen tanesi/m³/6 haftaya uyarlanan ortalama semptom ve ilaç skorları Tablo 2'de gösterilmektedir. SLİT tedavisi 3 yıl tedaviye rağmen oküler, nazal veya akciğer semptomlarını plasebo tedavisine kıyasla anlamlı ölçüde azaltmadı (kombine semptom skoru plasebo grubunun %85.1'i). Ancak, ilaç skoru SLİT grubunda plasebo grubuna göre anlamlı derecede iyileşti (plasebo grubunun %67.1'i).

Gözler (G), burun (B) ve bronşlardaki (Br) semptomlar ile ilaçların (İ) simultane analizi, skurun SLİT lehine anlamlı ölçüde azaldığını (plasebo grubunun %77.3'ü) ortaya çıkardı (Şekil 3). Simultane testlerin diğer kombinasyonları akciğer

Tablo 1. Başlangıç özellikleri.

	SLIT	Plasebo	p-değeri
Toplam hasta sayısı	49	48	
Yaş (n,%)			0.948
3-6 yıl, mevsimsel astım olmadan	7 (14.3)	9 (18.8)	
3-6 yıl, mevsimsel astımlı	2 (4.1)	2 (4.2)	
7-14 yıl, mevsimsel astım olmadan	22 (44.9)	20 (41.7)	
7-14 yıl, mevsimsel astımlı	18 (36.7)	17 (35.4)	
Cinsiyet (n,%)			0.221
Erkek	30 (61.2)	35 (72.9)	
Kadın	19 (38.8)	13 (27.1)	
Çalışma öncesi mevsimde retrospektif semptomlar (ortalama ± SD)			
Oküler skor (sıra 0-9)	5.63 ± 2.54	4.79 ± 2.63	0.112
Nazal skor (sıra 0-12)	5.69 ± 2.46	5.50 ± 2.26	0.687
Bronşiyal skor (sıra 0-12)	2.35 ± 2.70	2.50 ± 2.95	0.790
Toplam skor (sıra 0-33)	13.67 ± 4.88	12.79 ± 4.82	0.373
Atopik dermatit	11 (22.4)	6 (12.5)	0.198
SCORAD, ortalama skor	15.40	20.60	0.521
Etkilenen cilt %'si	9.14 ± 7.71	20.50 ± 11.88	0.030
CPT, ortalama başlangıç dozu (HEP)	2.44	2.38	0.928
KPT, doz geometrik ortalaması (SQ-U/mL)	3838	4446	0.629
NPT, son doz geometrik ortalaması (SQ-U/mL)	12649	14798	0.685
Toplam IgE, geometrik ortalaması (kU/L)	322.8	212.8	0.055
Spesifik IgE, geometrik ortalaması (kU/L)	42.46	29.90	0.111
Spesifik IgG4, geometrik ortalaması (kU/L)	418.3	144.4	0.034
EKP, kayma (ng/mL)	6.53	5.99	0.203

Endike edilmedikçe: Çalışma vizitinden görüntüşler.

* Çalışma süresinin sonunda.

$p< 0.150$ varsayılan homojenite.

Tablo 2. Birinci ve üçüncü polen mevsiminde tepe polen sayımının olduğu 6 haftada ayarlanmış semptom ve ilaç skorları.

Ortalama skor (SD)	SLİT (n= 39)			Plasebo (n= 38)			SLİT ve plasebo (p-değeri*)
	G1	G3	G3'ten G1'e değişim	G1	G3	G3'ten G1'e değişim	
Göz	10.22 (11.78)	6.83 (13.63)	-3.39 (12.36)	5.27 (6.29)	5.15 (9.81)	-0.12 (7.80)	0.1437
Burun	19.39 (18.25)	13.71 (23.12)	-5.68 (22.13)	15.57 (19.03)	12.66 (21.65)	-2.91 (17.39)	0.2120
Bronş	4.01 (6.75)	2.54 (5.00)	-1.46 (4.18)	3.92 (7.13)	2.50 (5.06)	-1.41 (5.31)	0.9959
İlaç	6.00 (5.80)	2.54 (3.58)	-3.46 (4.75)	3.18 (3.99)	2.85 (3.87)	-0.34 (5.06)	0.0025

* U-test

G1, ilk çimen polen sezonu; G3, 3 üçüncü polen sezonu

Standart sapma parantez içinde verilmiştir.

semptomları çoklu analize dahil edilmedikçe anlamlı bir sonuç vermedi. Göz ve burun semptomları ile ilaçların (GBİ), göz semptomları ile ilaçların (Gİ) ve burun semptomları ile ilaçların (Bİ) simultane analizinde anlamlı derecede karşılaştırılabilir bir etki bulundu (Şekil 3).

Skorlar SLİT ve plasebo grubunda sırasıyla oküler semptomlar için %33.2 ve %2.3, nazal semptomlar için %29.3 ve %18.7, bronşiyal semptomlar için %36.4 ve %36.0 ve ilaçlar için %57.7 ve %10.7 oranlarında azaldı. Bu tek son noktalar için plasebo grubundaki azalmalar (G3'e karşı G1) anlamlı değilken, SLİT grubunda oküler ve nazal semptomlar (p= 0.026; p= 0.010) ile birlikte ilaç skorları da iyileşme gösterdi (p< 0.001).

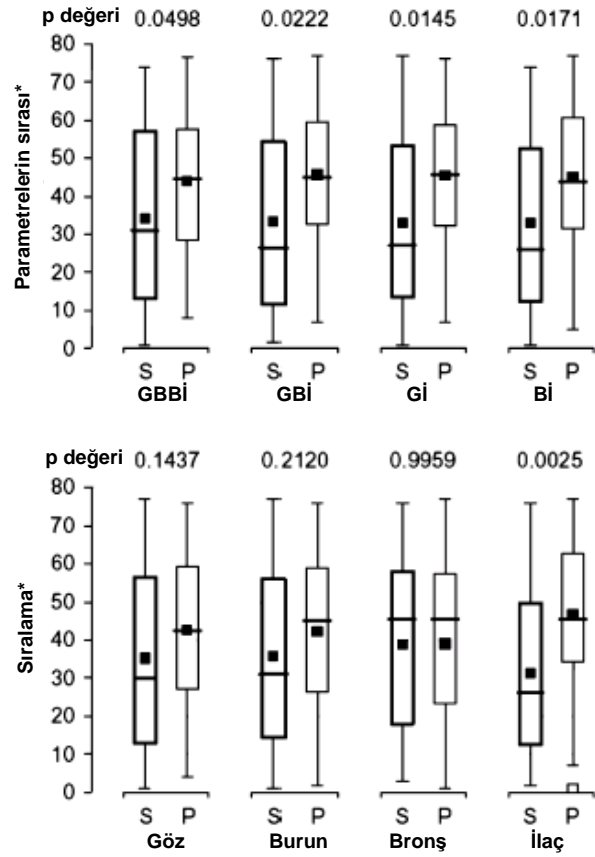
In vitro testler

Spesifik IgE ve IgG4 için serum analizlerinin sonuçları Tablo 3'te gösterilmektedir. Spesifik IgE ve IgG4 düzeylerinde 3 yıllık SLİT tedavisi (V15) sonrası ile başlangıç düzeyleri arasındaki değişiklik tedavi grupları arasında farklılık göstermiyordu.

In vivo testler

CPT, KPT ve NPT sonuçları Tablo 4 ve 5'te gösterilmektedir ve anlamlı farklılıklar kaydedilmemiştir. Tam inceleme setindeki hastalara farklı zaman noktalarında yapılan akciğer fonksiyon testi ölçümleri beklenen yaşa bağlı anlamlı artışı gösterdi (SLİT n= 37, plasebo n= 31). SLİT ile FEV₁'in uyarılan başlangıç değeri olan 2.12-2.88 L'i geçtiği ve plasebo ile ise 2.75 L'ye ulaştığı görüldü (Plaseboya karşı SLİT; p= 0.1132).

Gruplar arasında hafif ancak anlamlı bir değişiklik yalnızca 2. yıldaki polen mevsimi sırasında V9'da görüldü (SLİT: 2.51 L, plasebo: 2.32 L; p=

(* m³ başına 1000 polen ve 6 hafta olarak ayarlanmıştır)

(S= SLİT, P= Plasebo, G= Göz, B= Burun, B= Bronş, İ= İlaç)

Şekil 3. Üçüncü polen mevsimi (G3) ile birinci polen mevsimi (G1) arasında oküler, nazal ve akciğer semptom skorları ile ilaç skorları değişikliklerinin çeşitli kombinasyonlarla çoklu analizlerinin sonuçları.

0.0206). PEF (1/s) 4.56'lık ayarlanmış başlangıç değerinden SLİT ile 5.90 l/s ve plasebo ile 5.63 l/s'ye yükseldi (plaseboya karşı SLİT: p= 0.1916). MEF₅₀, 2.70'lik ayarlanmış başlangıç değerinden SLİT ile 3.49 l/s ve plasebo ile 3.27 l/s'ye arttı (plaseboya karşı SLİT; p= 0.1203).

Tablo 3. Mevsim sonrası kontrollerde spesifik IgE ve spesifik IgG.

	V1	V7	V11	V15	V15 ile V1 değişimi	SLİT ve plasebo (p-değeri*)
slgE (kU/L)						
SLİT (n= 37)	48.97	60.14	56.37	79.83	+63.0	
Plasebo (n= 36)	27.32	39.25	39.19	60.97	+123.1	0.0734
slgG4 (µg/L)						
SLİT (n= 37)	465.6	573.0	563.9	734.6	+57.8	
Plasebo (n= 36)	102.3	188.7	142.4	249.5	+144.0	0.2310

slgE, slgG4, geometrik orta.

V1, çalışmada; V7, V11, V15, ilk, ikinci ve üçüncü tedaviden sonra.

* t-test.

Tablo 4. Mevsim sonrası kontrollerde cilt prick testleri (CPT) ve konjunktival provokasyon testleri (KPT).

	V1	V7	V11	V15	V15 ile V1 değişimi	SLİT ve plasebo (p-değeri*)
CPT						
SLİT (n= 38)	2.56	1.76	1.54	2.70	+0.02	
Plasebo (n= 34)	2.31	1.94	3.25	6.63	+0.70	0.1740*
KPT						
SLİT (n= 38)	3590	5011	5657	7659	+%113.3	
Plasebo (n= 35)	4713	4876	6563	5952	+%26.3	0.2335**

CPT, başlangıç dozu ortalaması (HEP); KPT, doz geometrik ortalaması (SQ-U/mL)

V1, çalışmada; V7, V11, V15, ilk, ikinci ve üçüncü tedaviden sonra

* U-test; ** t-test.

Tablo 5. Polen mevsiminin sonundaki kontrollerde nazal provokasyon testleri (NPT).

	V2	V6	V10	V14	V14 ile V2 değişimi (%)	SLİT ve plasebo (p-değeri*)
NPT						
SLİT (n= 23)	14925	12217	36747	24621	+65.0	
Plasebo (n= 21)	21544	15505	64495	51795	+140.4	0.6106

NPT, V2'de pozitif testli hastaların geometrik ortalaması.

V2, tedaviden önce; V6, V10, V14, birinci, ikinci, üçüncü polen sezonundan sonra.

* t-test.

On altı hastalık alt grupta ayarlanmış NO başlangıç değeri 17.99 ppb idi. İlk polen mevsiminde NO konsantrasyonları 52.36 ppb (SLİT) ve 49.31 ppb (plasebo) idi; ikinci mevsim için değerler 45.82 ppb (SLİT) ve 40.34 ppb (plasebo) ve üçüncü mevsim için 42.94 ppb (SLİT) ve 44.35 ppb (plasebo) olarak ölçüldü. Üç polen mevsimi açısından SLİT ve plasebo grupları arasındaki farklılıklar anlamlı değildi (ANCOVA, p= 0.7277).

Üç polen mevsimi boyunca EKP'nin nazal lavaj sıvısına sekresyonu SLİT grubundan 31, plasebo grubundan 25 hastada değerlendirilebildi. SLİT öncesi ayarlanmış başlangıç değeri 6.83 ng/mL idi. Polen mevsimleri boyunca EKP seviyeleri birinci mevsimde 34.45 ng/mL (SLİT) ve 18.30 ng/mL (plasebo)'ye, ikinci mevsimde 32.65 ng/mL (SLİT) ve 13.83 ng/mL (plasebo)'ye ve üçüncü mevsimde 23.73 ng/mL (SLİT) ve 13.41

ng/mL (plasebo)'ye yükseldi. Tüm polen mevsimlerinde EKP değerleri SLİT grubunda plasebo grubuna göre anlamlı derecede yüksekti (ANCOVA, $p= 0.0127$). Birinci polen mevsimi ile karşılaştırıldığında üçüncü polen mevsiminde (G3) EKP seviyeleri SLİT tedavisi ile %31.1 ve plasebo tedavisi ile %26.7 azaldı ($p= 0.6583$, U-testi).

Çalışmayı son incelemeye kadar devam ettiren SLİT grubundaki 38 çocuğun 24'ü ve plasebo grubundaki 37 çocuğun 30'unda SCORAD negatifiti; SLİT grubundaki 14 ve plasebo grubundaki 7 çocukta en azından bir kez atopik dermatit bulguları görülmüştü. Bu hastalar için dermatolojik durumun tedavi süresindeki gelişimi değerlendirilebildi. Başlangıç SCORAD'ının ayarlanmış ortalaması 11.61 idi. Tepe polen mevsimindeki kontroller sırasında SCORAD ortalamaları SLİT grubu için sırasıyla 7.47, 10.46 ve 9.80 ve plasebo grubu için sırasıyla 8.46, 4.29 ve 11.00 idi ancak farklı değerlendirme zamanlarında (tepe mevsim skorları, mevsim dışı skorları) SLİT ve plasebo arasında anlamlı farklılıklar gözlenmedi (ANCOVA, $p= 0.5676$).

Güvenilirlik

Çalışma ilacına en azından muhtemelen bağlı olduğu düşünülen allerjik reaksiyonlar SLİT ile tedavi edilen 49 hastanın 24 (%49.0)'ünde ve plasebo ile tedavi edilen 48 hastanın 13 (%27.1)'ünde gözlendi ($p= 0.026$). Daha çok lokal reaksiyonlar (%30.6'ya karşılık %18.8) ve nazal yakınmalar (%14.3'e karşılık %6.3) bildirildi. Tedaviyle en azından muhtemelen ilişkili olan diğer yan etkiler eşit dağılmıştı (%12.2'ye karşılık %12.5). Çalışmanın yan etkilere bağlı olarak sonlandırılması aktif gruptan 1 çocukta ve plasebo grubundan 3 çocukta bildirildi. Aktif olarak tedavi edilen bir çocukta, muhtemelen çalışma ilacına bağlı olarak ortaya çıkan bronşiyal astım alevlenmesi yatarak tedaviyi gerektirdi ve bu nedenle ciddi olarak sınıflandırıldı. İki ve üç yıl sonra hastalar ve doktorlar tarafından tolerabilitenin genel değerlendirilmesi farklılık göstermiyordu.

Tartışma

Elde ettiğimiz veriler, MAR ile birlikte astımı olan veya olmayan çocuklarda çimen poleni SLİT

ile uzun süreli tedavinin kurtarma ilacı kullanımını anlamlı ölçüde azaltabildiğini ancak plasebo ile karşılaştırıldığında semptomlar üzerinde anlamlı bir etkisinin olmadığını göstermiştir. Çoklu son nokta analizinde göz, burun ve bronşlardaki semptomlar ile ilacın ve gözler ve burundaki tek semptomların ilacın kombinasyonu SLİT lehine anlamlı ölçüde farklı idi ancak ilaçsız tek semptom skorlarında farklılık yoktu. Bronşiyal semptomlar analize dahil edildiğinde, SLİT sırasında 3. ve 1. polen mevsimlerinde primer son noktalarda anlamlı farklılıklar kaydedilmedi.

Yalnızca çocukların katıldığı diğer 4 çalışmada da hasta sayısı az olmasına rağmen (toplam $n= 152$), SLİT ile semptom ve ilaç skorlarında anlamlı azalma bulunmamıştır. Ayrıca, farklı allerjenler (Dermatophagoides pteronyssinus, Parietaria ve zeytin poleni) ve farklı dozlar kullanıldığından yorumlar dikkatli yapılmalıdır.²⁴⁻²⁷ Yetişkinlerdeki SLİT çalışmalarına bakıldığında yayınlanmış plasebo kontrollü çalışmaların yeni Cochrane analizi özellikle çimen poleni ve Parietaria gibi mevsimsel allerjenler için hem semptom hem de ilaç skorlarında anlamlı azalmalar ortaya koymuştur.^{13,14,16,18,26,28,29}

Subkutan SİT çalışmaları semptomlar ve semptomatik ilaç kullanımında yaklaşık %60-75'lik bir düşme ile sonuçlanmıştır.^{2,30,31} Bizim çalışmamızda SLİT, oküler semptom skorlarını %33, nazal semptom skorlarını %29 ve bronşiyal skorları %36 ve plasebo grubunda sırasıyla %2, %19 ve %36 azalttı; gruplar arasında anlamlı bir farklılık yoktu. İlaç skorları plasebo ile %58'e karşılık %11 oranında anlamlı ölçüde azalmıştı. Subkutan ve SLİT'in etkinliklerini karşılaştıran çalışma sayısı azdır ve çeşitli metodolojik farklılıklar nedeniyle çalışmaları direkt olarak karşılaştırmak zor gibi görünmektedir.^{28,32,33}

Literatürde tartışılan kritik bir konu çalışma periyodu boyunca kullanılan allerjen konsantrasyonu ve total allerjen dozudur.³³ Bizim çalışmamızda, 32 ayın sonunda aylık (6 µg majör çimen poleni allerjenleri) ve 188 µg'lık kümülatif doz, çimen poleni SLİT ile yapılan diğer çalışmalardan daha düşüktü. Bu çalışmalar majör allerjenleri ay başına 24'ten 900 µg'a veya 3.5 ve 18 aylık peri-

yotlarla 84'ten 16.200 µg'a kadar dozlarda belirlenmiştir.^{12,14,16,18}

Allerjen dozu ve SİT'in etkinliği arasındaki pozitif ilişki subkutan SİT için ortaya konmuştur ve SLİT ile de olası gibi görünmektedir. Ancak, SLİT ile yapılan bu çalışmalarda ve diğer çalışmalarda daha yüksek bir tek doz veya kümülatif dozun SLİT'in daha etkili olmasını sağlayacağına dair bir kanıt yoktur. Son meta-analizin otörleri, geniş doz aralıklarına bağlı olarak ve farklı preparatları karşılaştırmanın zor olması nedeniyle doza bağlı verileri değerlendirememişlerdir. Otörler 6 aylıktan kısa veya 12 aydan uzun çalışmalarda (bu aralıkta yer alanlar dışında) anlamlı bir fayda sağlandığını ortaya koymuş ve bunun temel olarak bilgi eksikliğine bağlı olduğu kanaatine varmışlardır.¹⁰ Bu nedenle düzgün doz-yanıt çalışmaları gereklidir ve ayrıca tedavinin optimum süresinin de belirlenmesi gerekmektedir.³³

SLİT'in sık poliklinik kontrolü gerektirmediğinden hasta uyumu açısından daha kabul edilebilir olduğu iddia edilmektedir.¹¹ Bizim çalışmamızda 3 yıllık süre boyunca çeşitli nedenlerle uyumsuzluğa bağlı olarak %23 ve %10'luk çalışmayı bırakma oranları oldu (Şekil 2). Çocuklarda 2 yıllık SLİT tedavisini ele alan başka bir çalışma da %19.5'lik çalışmayı bırakma oranları bildirilirken, subkutan yolla uygulanan uzun süreli SİT kullanımı olan iki çalışmada sırasıyla yalnızca %7 ve %9'luk bırakma oranları vardı.^{7,26,34} Bu nedenle tedavinin sık olarak kontrol edilmemesinin önemli bir ihmal olduğunu düşünmekteyiz.

Sekonder in vitro ve in vivo son noktaların analizinde immün sistemdeki değişiklikleri gösteren parametrelerde anlamlı bir etki gözlenmedi. Diğer çalışmalarda, spesifik serum IgE'de düşme ve spesifik IgG4'te yükselme ile ilgili çelişkili sonuçlar bulunmuştur.^{12,14,16,25} Bizim hastalarımızda 32 aylık tedavi sonunda plasebo grubunda spesifik IgE düzeyi SLİT grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulunurken, IgG4 seviyelerinde anlamlı bir farklılık yoktu. Otuz iki aylık tedavi sonrasında CPT, KPT ve NPT gibi çoklu in vivo provokasyon testlerinde SLİT ve plasebo grupları arasında bazal değerlere göre anlamlı bir farklılık gözlenmedi; bu da yayınlanmış çalışmaların çoğu

ile uyumlu idi.¹⁰ Ayrıca, akciğer fonksiyon testleri, polen mevsimi boyunca ekshale edilen NO ölçümleri ve SCORAD ile tayin edilen dermatolojik durum tekrarlanan kontrollerde anlamlı bir farklılık göstermedi. Literatürde bu son noktalar ile ilgili herhangi bir bilgiye rastlayamadık.

Yaşa ve astım anamnezine göre yapılan randomizasyona rağmen homojenite testleri SLİT grubunda daha şiddetli konjunktivit görülmesi, ilk polen mevsiminde daha fazla semptomatik ilaç kullanımı olması ve aynı zamanda başlangıçta daha yüksek total ve çimen poleni spesifik IgE ve IgG4 seviyelerinin bulunması ile tedavi gruplarının homojen olmadığını gösterdi. Bu durumdan, semptomları ve ilaç kullanımını bir başlangıç mevsimi süresince günlük kartlara kaydederek ve randomizasyonu çaprazlaştırılmış çiftlere göre yaparak sakınılabılır.⁹ Tedavi sonuçlarına etkisi halen bilinmemektedir. Biz yalnızca SLİT grubunda çalışmanın birinci ve son yıllarında semptomlarda azalma gözlemediğimizden (plaseboda gözlemlenmedi) etkilerin çoğu başlangıçtaki yüksek semptom skorlarıyla daha fazla ilişkili olabilir. Özellikle nazal sıvıdaki EKP konsantrasyonları gibi sekonder parametreler bu homojen olmama durumundan etkilenmiş olabilir.

Sonuç olarak bizim çalışmamız 0.5 µg majör polen allerjisi içeren SLİT'in haftada 3 kez 3 yıl boyunca uygulanması plasebo ile karşılaştırıldığında güvenilirdir ve MAR ile birlikte bronşiyal astımı olan veya olmayan 3-14 yaşındaki çocuklarda çoklu semptom-ilaç skorunda kurtarma ilacı kullanımında belirgin azalmaya bağlı olarak anlamlı ölçüde azalma sağlamıştır. Ancak, oküler, nazal ve akciğer semptomları tek son nokta olarak veya in vitro ve in vivo immünolojik parametreler açısından incelendiğinde anlamlı etkiler kaydedilmemiştir. SLİT'i SİT'e alternatif bir terapötik seçenek olarak önermeden önce daha fazla çalışma yapılmalıdır.¹

KAYNAKLAR

1. Bousquet J, van Cauwenberge P, Khaltaev N, and the Workshop Expert Panel. Allergic rhinitis and its impact on asthma (ARIA). Executive summary of the workshop report. *Allergy* 2002;57:841-55.
2. Malling H. Immunotherapy as an effective tool in allergy treatment. *Allergy* 1998;53:461-72.

3. Noon L, Cantab B. Prophylactic inoculation against hay fever. *Lancet* 1911;1:1572-4.
4. Bousquet J, Lockey R, Malling H, and the WHO Panel Members. Allergen immunotherapy: Therapeutic vaccines for allergic diseases. WHO Position Paper. *J Allergy Clin Immunol* 1998;102:558-62.
5. Joint Task Force. Practice parameters for allergen immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 1996;98:1001-11.
6. Des Roches A, Paradis L, Menardo J, Bouges S, Daures J, Bousquet J. Immunotherapy with dermatophagoides pteronyssinus extract. VI. Specific immunotherapy prevents the onset of new sensitizations in children. *J Allergy Clin Immunol* 1997;99:450-3.
7. Möller C, Dreborg S, Ferdousi H, 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.
8. Pajno G, Barbiero 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.
9. Malling H. Is sublingual immunotherapy clinically effective? *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2002;2:523-31.
10. Wilson D, Torres Lima M, Durham S. Sublingual immunotherapy for allergic rhinitis (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Vol. 2. Oxford: Update Software, 2003.
11. Canonica G, Passalacqua G. Noninjection routes for immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 2003;111:437-48.
12. Clavel R, Bousquet J, André C. Clinical efficacy of sublingual-swallow immunotherapy: A double-blind, placebo-controlled trial of a standardized five-grass-pollen extract in rhinitis. *Allergy* 1998;53:493-8.
13. Hordijk G, Antvelink J, Luwema R. Sublingual immunotherapy with a standardised grass pollen extract; a double-blind placebo-controlled study. *Allergol Et Immunopathol* 1998;26:234-40.
14. Pradalier A, Basset D, Claudel A, Couturier P, Wessel F, Galvain S, et al. Sublingual-swallow immunotherapy (SLIT) with a standardized five-grasspollen extract (drops and sublingual tablets) versus placebo in seasonal rhinitis. *Allergy* 1999;54:819-28.
15. Caffarelli C, Sensi L, Marcucci F, Cavagni G. Preseasonal local allergoid immunotherapy to grass pollen in children: A double-blind, placebo-controlled, randomized trial. *Allergy* 2000;55:1142-7.
16. Lima M, 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.
17. Sabbah A, Hassoun S, Le Sellin J, André C, Sicard H. A double-blind, placebo-controlled trial by the sublingual route of immunotherapy with a standardized grass pollen extract. *Allergy* 1994;49:309-13.
18. Feliziani V, Lattuada G, Parmiani S, Dall Aglio P. Safety and efficacy of sublingual rush immunotherapy with grass allergen extracts. A double blind study. *Allergol Immunopathol* 1995;23:224-30.
19. Malling H, Weeke B. Position paper: Immunotherapy, EAACI immunotherapy subcommittee. *Allergy* 1993;48:7-35.
20. Mattes J, Storm van's Gravesande K, Reining U, Alving K, Ihorst G, Henschen M, et al. NO in exhaled air is correlated with markers of eosinophilic airway inflammation in corticosteroiddependent childhood asthma. *Eur Respir J* 1999;13:1391-5.
21. European Task Force on Atopic dermatitis. Severity score of atopic dermatitis: The SCORAD index (consensus report of the European Task Force on atopic dermatitis). *Dermatology* 1993;186:23-31.
22. O'Brien P. Procedures for comparing samples with multiple endpoints. *Biometrics* 1984;40:1079-87.
23. Lehman W, Wassmer G, Reitmeir P. Procedures for two-sample comparisons with multiple endpoints controlling the experimentwise error rate. *Biometrics* 1991;47:511-21.
24. Bahceciler N, Isik U, Barlan I, Basaran M. Efficacy of sublingual immunotherapy in children with asthma and rhinitis: a double-blind, placebocontrolled study. *Pediatr Pulmonol* 2001;32:49-55.
25. Hirsch T, Sahn M, Leupold W. Double-blind placebo-controlled study of sublingual immunotherapy with house dust mite extract (D. pt.) in children. *Ped Allergy Immunol* 1997;8:21-7.
26. La Rosa M, Ranno C, André C, Carat F, Tosca M, Canonica G. Double-blind placebo-controlled evaluation of sublingual-swallow immunotherapy with standardized *Parietaria judaica* extract in children with allergic rhinoconjunctivitis. *J Allergy Clin Immunol* 2000;104:425-32.
27. Vourdas D, Syrigou E, Potamianou P, Carat F, Batard T, André C, et al. Double-blind, placebo-controlled evaluation of sublingual immunotherapy with standardized olive pollen extract in pediatric patients with allergic rhinoconjunctivitis and mild asthma due to olive pollen sensitization. *Allergy* 1998;53:662-72.
28. Quirino T, Lemoli E, Siciliani E, Parmiani S, Milazzo F. Sublingual versus injective immunotherapy in grass pollen allergic patients: A double blind (double dummy) study. *Clin Exp Allergy* 1996;26:1253-61.
29. Passalacqua G, Albano M, Riccio A, Fregonese L, Puccinelli P, Parmiani S, et al. Clinical and immunologic effects of a rush sublingual immunotherapy to *Parietaria* species: A double-blind, placebo-controlled trial. *J Allergy Clin Immunol* 1999;104:964-8.
30. Varney V, Gaga M, Frew A, Aber V, Kay A, Durham S. Usefulness of immunotherapy in patients with severe summer hay fever uncontrolled by antiallergic drugs. *Br Med J* 1991;302:265-9.
31. Durham S, Walker S, Varga E, Jacobson M, O'Brien F, Noble W, et al. Long-term clinical efficacy of grass-pollen immunotherapy. *N Engl J Med* 1999;341:468-75.

32. Khinchi M, Poulsen L, Carat F, André C, Hansen A, Malling H. Clinical efficacy of sublingual and subcutaneous birch pollen allergen-specific immunotherapy: A randomized, placebocontrolled, double-blind, double-dummy study. *Allergy* 2004;58:45-53.
33. Passalacqua G, Canonica G. Sublingual or injection immunotherapy: The final answer? *Allergy* 2004;59:37-8.
34. Adkinson N. Immunotherapy for allergic rhinitis. *N Engl J Med* 1999;341:522-4.

Original İngilizce şeklinde 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.