

Ciddi Çimen Polenı Allerjisi Semptomları Olan Çocuklarda Sublingual Yutma İmmünoterapisinin Etkinliği: Çift Kör, Plasebo Kontrollü Bir Çalışma

EFFICACY OF SUBLINGUAL SWALLOW IMMUNOTHERAPY IN CHILDREN WITH SEVERE GRASS POLLEN ALLERGIC SYMPTOMS: A DOUBLE-BLIND PLACEBO-CONTROLLED STUDY

A. BUFE,^{a,b} E. ZIEGLER-KIRBACH,^{a,b} E. STOECKMANN,^{a,b} P. HEIDEMANN,^a K. GEHLHAR,^a T. HOLLAND-LETZ,^c W. BRAUN^d

^aExperimental Pneumology, Ruhr-University Bochum, Bürkle-de-la-Camp-Platz 1, BOCHUM

^bNetwork of Pediatricians for Clinical Research in Allergology and Pneumology (NETSTAP), Research Center, Borstel, BORSTEL

^cDepartment for Medical Informatics, Biometrics and Epidemiology, Ruhr-University Bochum, BOCHUM

^dIFE, Institute for Research and Development, Witten/Herdecke University, Witten, GERMANY

© Bufo A, Ziegler-Kirbach E, Stoeckmann E, Heidemann P, Gehlhar K, Holland-Letz T, Braun W.. Efficacy of Sublingual Swallow Immunotherapy in Children with Severe Grass Pollen Allergic Symptoms: A Double-Blind Placebo-Controlled Study. *Allergy* 2004; 59:498-504.

Özet

Amaç: Spesifik immünoterapide allerjen çözeltilerinin lokal tatbiki, hasta uyumunu artırmakta ve yan etkileri belirgin olarak azaltmaktadır. Ancak lokal immünoterapinin çocuklarda etkinliği üzerine yeterince çalışma yoktur. Bu çalışma, yüksek doz sublingual yutma immünoterapisi (SLIT)'nin etkinliğinin, çift kör, plasebo-kontrollü olarak çocuklar üzerinde yüksek doz allerjen ekstresi kullanarak gösterilmesi amacıyla tasarlanmıştır.

Yöntemler: Çok merkezli, çift körlü, plasebo-kontrollü olarak, 1 yıl boyunca sürdürülen mevsimsel rinokonjunktiviti olan 161 çocuk çalışmaya dahil edildi. Bunlardan 68'i aynı zamanda astım hastasıydı. 1 yıl sonunda açık kontrollü bir ortamda tüm çocuklara 2 yıl süresince daha tedavi verildi. Detaylı anketlerle polen mevsiminde semptom skorları ve tedavi değerlendirildi. Allerjen dozajı, uyum ve yan etkiler günlük kartlar ile dökümanete edildi. Birincil son nokta, CI (klinik indeks) olup, semptom skorları tedavi indeksiyle birleştirilmişti. Titre edilmiş cilt prick testleri (SPT) ve özgül antikor ölçümleri her yıl yapıldı.

Bulgular: Semptom tedavi skoruyla CI(klinik indeksle) birleştirmek yüksek derecede güvenilirlikti (güvenilirlik katsayısı:0,89; standart hata: %9,6). Allerjen-özgül IgE ve IgG alt sınıf antikorları, SLIT ile tedavi edilen hastalarda anlamlı olarak artmıştı. Bu lokal uygulanan çimen poleni çözeltisine karşı, bağışıklık yanıtının aktifliğini göstermekteydi.SPT aktivitesi tedavi boyunca değişmedi. Orijinal kurguda, SLIT'ten 1 yıl sonra plasebo ve tedavi protokolüne göre çalışma kapsamına alınan tedavi grupları arasında CF'de hiçbir anlamlı değişiklik gözlenmedi. Ancak tekrarlayan ölçümler modelinde yapılan alt grup analizinde SLIT alan, tedavi öncesi ciddi semptomları olan (CI>ortalama/>1,51) hastalarda 3 yıl sonra klinik semptomlarda anlamlı düzelmeye olmuştur.

Sonuç: Bu çalışmada SLIT, anlamlı bir plasebo etkisi göstermektedir. Tedavi etkinliği, yalnızca ciddi klinik semptomları olan çocuklarda görülebilir ve bu durum tedaviden 3 yıl sonra klinik olarak gözlenebilir hale geçer.

Anahtar Kelimeler: Allerji, astım, çocuk, çimen poleni, IgE, IgG, IgG₄, immünoterapi, SLIT

Türkiye Klinikleri J Allergy-Asthma 2004, 6:9-17

Abstract

Background: Local application of allergen extracts in specific immunotherapy is accompanied by increased compliance and significantly reduced side effects. However, efficacy of local immunotherapy in children has yet not been sufficiently demonstrated. This study was performed to determine clinical efficacy of high dose sublingual swallow immunotherapy (SLIT) by a double-blind placebo-controlled study in children with grass pollen allergy using high dose allergen extracts.

Methods: A total of 161 children with seasonal rhinoconjunctivitis of which, 68 had also asthma symptoms were enrolled in a multicenter double-blind placebo-controlled study for 1 year and treated on a daily basis with sublingually applied allergen drops. After 1 year all children were given treatment for another 2 years in an open-controlled setting. Symptom scores and medication were assessed during the pollen seasons with structured interviews. Applied allergen dosage, compliance, and side effects were documented by daily diary cards. Primary endpoint was clinical index (CI) combining symptom scores with medication index. Titrated skin prick tests (SPT) and specific antibody measurements were performed each year.

Results: Combining symptom with medication scores to CI was highly reliable (reliability coefficient=0.89, standard error=9.6%). Allergen-specific IgE and IgG-subclass antibodies increased significantly in patients treated with SLIT indicating an activation of the immune response induced by the locally applied grass pollen extract. SPT reactivity did not change during therapy. After 1 year of SLIT in the original design we observed no significant difference in the CI between treatment and placebo analyzing all patients included in the study per intention to treat and per protocol. However, subgroup analysis in a repeated measures mode revealed that patients with SLIT and severe symptoms before the beginning of treatment (CI>mean/>1.51) showed a significant improvement of clinical symptoms after 3 years.

Conclusion: IN this study SLIT was accompanied by a significant placebo effect. Efficacy of treatment could only be seen in children with severe clinical symptoms and this became clinically marked after 3 years of therapy.

Key Words: Allergy, asthma, children, grass pollen, IgE, IgG, IgG₄, immunotherapy, SLIT

Yazışma Adresi/Correspondence: A. BUFE
Ruhr-University Bochum,
Experimental Pneumology,
BGFA XU 18 Bürkle-de-la-Camp-Platz 1,
44789 Bochum, GERMANY

Allerjik hastalıklar için nazal veya sublingual mukoza yoluyla uygulanan lokal allerjen spesifik immünoterapi, Dünya Sağlık Örgütü'nce kabul

edilen bir yazıda subkütan tedaviye olası bir alternatif olarak kabul edilmiştir, çünkü tehlikeli yan etkileri minimize etmektedir.¹ Her ne kadar allerjenlerin oral uygulamasına ilişkin erken dönem kontrollü çalışmalar net bir klinik etkiye yol açmasa da, sublingual immünoterapi (SLIT), yetişkinlerde çoğaltılabilir bir değere sahip görünmektedir.² Bu gözlem, polen allerjenlerin gastrointestinal sistemden tam olarak parçalandığı, ancak solunum yolu mukozasında bu yıkımın görülmediği sonucuna varan deneylerle uyumludur.³ Bütün olarak allerjenlerin en iyi alımı, nazal ve sublingual epitelde gerçekleşmektedir.⁴ Lokal immünoterapi erken ve geç dönem reaksiyon anlamında allerjik mukozal enflamasyonu baskılayabilir, böylece epiteldeki eozinofilleri azaltabilir. Bunun yanında subkütan allerjen immünoterapi-sinde görülen spesifik IgG yükselmesi, SLIT'de de saptanmıştır.^{6,7} Ancak sistemik immünoterapide görülen ciddi yan etkiler SLIT'de daha az meydana gelmektedir. Bu nedenle subkütan enjeksiyonlar için uyumu düşük olan hastaların, çocukların SLIT'den yarar görmesi beklenir. Yakın zamanda bir Cochrane analizi plaseboya göre SLIT'ten yarar görüldüğünü bildirmiş, fakat sadece çocuklara yer verilen araştırmalarda semptomlarda kayda değer bir düzelme olmadığı görülmüştür.⁸ Sublingual yutma immünoterapisinin daha çok sayıda çocuk hasta üzerinde klinik etkinliğine dair güvenilir bilgi eksiktir.

Bu çalışmada, çift körlü, plasebo-kontrollü, randomize, çok merkezli bir araştırmanın sonuçları verilmektedir. Çocuklar üzerinde çimen poleni çözeltisi ile sublingua yutma immünoterapisi uygulanmıştır. Onaylanmış bir semptom ve tedavi skoru modifikasyonu yaparak, skor indekslerini kinik olarak daha amaca uygun hale getirdik. Spesifik bağışıklık yanıtı, immünoterapiden önce ve sonra IgE ve IgG alt sınıf antikorlarının ölçümüyle yapıldı. Tedavi süresince duyarlılığın allerjenlere doğru değişimi, titre edilen cilt prick testi ile belirlendi.

Yöntemler

Çalışma Kurgusu

Tüm hastalara çift körlü, plasebo-kontrollü,

randomize çalışma yapıldı. Tedavinin 2. ve 3. yılı için ise açık kontrollü faz uygulandı. Çalışma Almanya'nın daha çok kuzey ve batısında yer alan 33 merkezi kapsamaktaydı. Hastalar Ocak-Haziran 1998 arası çalışmaya dahil edildiler ve çalışma Aralık 2001'e kadar 3 yıldan fazla devam etti. Seçildikten sonra hastalar ve yakınlarından bilgilendirilmiş onay formu alındı. Çalışma merkezlerin bulunduğu bölgelerdeki etik kurullarca da onaylandı. Hastalar, saman nezlesi öyküsüne göre seçilmişlerdi. Dahil edilme kriterleri, rinokonjunktivit, allerjik astım veya her ikisi ve çimen polen allerjen çözeltisine karşı pozitif cilt prick test sonucuydu. Semptomlar çimen poleni mevsimi olan Mayıs-Eylül arasına sınırlı olmalıydı. Astım tanısı, tekrarlayan hışıltılı solunum öyküsü, klinik değerlendirme ve bronşial tıkanıklık döneminde yaşa uygun değerlerde SFT'de FEV₁'in %20'den fazla azalması ile konuldu. 3 veya daha fazla allerjene karşı, SPT (cilt prick test) reaksiyonu gösteren hastalar (örneğin hayvan tüyü, akar, küf), kronik astımı olanlar, daha önce immünoterapi alanlar veya diyabet, lösemi, immün yetmezlik gibi sistemik hastalıkları olanlar çalışma dışı bırakıldı.

Hastalar ve Çalışma Kurgusu

Hastaların merkezler arasında tedavi için homojen dağılımı sağlamak amacıyla tedavi grubu (n=82) ve plasebo grubu (n=79) olmak üzere blok randomizasyon yapıldı. Tedavi tüm hastalar için Aralık 1998'de klinik değerlendirmelerin yapıldığı bir dönemden sonra yapıldı (Mart-Kasım 1998). Tedavi başlamadan ve başladıktan 1 yıl sonra, titre edilmiş cilt prick test (SPT) yapıldı ve kan örnekleri alındı. Tedavi, Dünya Sağlık Örgütü (WHO)'nun lokal immünoterapiye ilişkin esaslarına göre planlandı. Hastaları ya çimen polen çözeltisi (Sublivac B.E.S.TTM, HAL-Alergy, Haarlem, Hollanda) veya tedavi çözeltisi olarak kullanılan bileşim yerine plasebo verildi. Damlalar dil altında en az 1 dakika kalacak biçimde günlük olarak yerleştirildi ve daha sonra yutuldu (Sublingual yutma kurgusu). Başlangıç aşamasında çözeltilerin artan dozlarda tatbiki, (100 allerjik üniteden (AÜ) 2500 allerjik üniteye (AÜ)) yapıldı. İdame aşamasında hastalar her gün 2500 AÜ çözelti aldılar. 3 yılın sonunda hasta-

lar ortalama 5250 damla allerjen (2.625.000 AÜ) almış oldular. Bu kümülatif doz olarak 9,6 mg ana allerjen Phl p5 (*timothy* çim poleni, HAL-Allerji)'ye tekabül etmekteydi. Bu doz ise subkütan tedavi ile ulaşılan genel kümülatif dozun 10 katı demektir. Hastaların çalışma protokolüne uymasının kontrolü, günlük günce kontrolü, geri dönen allerjen damla şişeleri ve araştırmacıların profesyonel monitörizasyonu ile yapıldı. IgG4 ve IgG1'deki artışlar allerjen solüsyonun uygulandığını gösteriyordu. Hastaların semptomatik düzelme için ilaç kullanmasına gerektiğinde izin verildi. Polen sayımı ile ilgili veriler 'Stiftung Deutscher PollenInformationdienst' (Bad Lippspringe, Almanya) den edinildi.

Klinik İndeks (CI) Skoru

Çalışma süresince klinik semptomlar ve tüm deneklerin ilaç kullanımı, detaylı bir anket halinde, telefonla 6 farklı zamanda mevsimden önce, o sırada ve sonra yapıldı (Her ayın 1'i ile 7'si arası, Şubat, Haziran, Temmuz, Eylül ve Ekim'de; her zaman bir önceki ayda en çok semptomun olmasına ilişkin sorular olacak biçimde). Skorlar, allerjik hastalıklarda klinik semptomların monitörizasyonuna ilişkin FDA önerileri doğrultusunda kullanıldı

(<http://www.fda.gov/cder/guidance/index.htm>).

Skor 1. Hastalardan semptomları 4 derecede değerlendirmeleri istendi.(yok:0, hafif:1, orta:2, kuvvetli:3). Son 4 haftada olmak üzere semptomların durumu sorgulandı. Gözler için (kaşıntı, kızarıklık, akıntı, şişme); burun için (kaşıntı, hapşırma, tıkanıklık, akıntı); akciğerler için (nefes darlığı, öksürük, hışıltı, göğüste sıkışıklık).

Skor 2. Hastalardan her 3 organ için aynı zamanda şikayetlerini açık bir skalada 'hiç semptom yok'dan 'ciddi semptomlara' doğru değerlendirmesi istendi (Vizüel analog skoru:1-8).

Her organ için dereceler skor 1'den ve skalalar skor 2'den eşdeğer numaralara çevirildi (0: hiç semptom yok, 3:ciddi semptomlar) Her organ için semptom indeksi, Skor 1 ve Skor 2'nin ortalaması olarak tanımlandı. Basit olarak tedavilerin sayısını saymak için değil, fakat ilaçların semptom ciddiyeti üzerinde etkisini de dökümente etmek için tedavi etkisi, klinik anlamlılığa göre hesaplandı ki, bunun esasları da ana ilaç grupları için ulusal ve uluslararası toplulukların kılavuzlarında tespit edilmiştir. Tablo 1 baskılayıcı etkilerini yüzdesini göstermektedir. Bu bizim çalışmamızda da her grup ilaç için, astım ilaçlarında ise uygulama şeklinden etkilenebilen bir değerdir. Maksimum uzun dönem tedavi,

Tablo 1. Allerjik rinit, konjunktivit ve bronşial astımda kullanılan ilaçların semptom baskılayıcı etkisinin maksimal semptom yüzdesi olarak ifadesi. İlaçlar lokal ve sistemik uygulama ve "isteğe bağlı" ve "düzenli" olarak reçetelendirme olarak ayrılmıştır.

İlaçlar	Lokal (%)		Sistemik (%)	
	İsteğe bağlı	Düzenli	İsteğe bağlı	Düzenli
Kromonlar	5	10	-	-
Antihistaminikler	10	12	10	15
α-mimetikler	15	20	-	-
β2-agonistler (sadece akciğer için)	15	15	20	15
Uzun etkili β2 agonistler	3	15	-	-
Antikolinergik	10	10	-	-
Teofilin	-	-	15	15
Montelukast	-	-	5	10
Kortikosteroidler (sadece göz ve kulak semptomları için)	25	45	-	-
Kortikosteroidler (sadece akciğer semptomları için)	10	20	10	25
Diğerleri	3	3	3	3
Maksimal tedavi				
Rinit/konjunktivit için	100			
Astım için	100			

Koyu renkle işaretlenmiş değerler rinit ve konjunktivit semptomları için önerilmekte iken, italik değerler astım semptomları için önerilen ilaçları gösterir.

göz, burun ve akciğer semptomları için %100 standart olarak alınmıştır. Bu standart tabloda gösterilmiştir.

Tedavi indeksini belirlemek için önce 3 (olası en yüksek semptom indeksi)'den bireysel SI çıkarılır. MI (tedavi indeksi) yukarıda sözü edilen farkın yüzde (ilaç etkisi) cinsinden ifadesidir. $MI = \frac{3 - SI}{3}$ 'nın ilaç etkisi.

Sonuçta CI skoru, $(CI = SI + MI)$ organın (göz, burun, akciğer) bağımsız SI'sı olarak hesaplanır ki, bu da en yüksek SI'nın MI ile toplamına eşittir. SI'ya MI eklenerek bir hastanın anti-allerjik almadan yaşayacağı gerçek semptomlar tanımlanır. Daha ileri analiz için, CI'lar ya tek değer olarak kullanılır ya da Haziran ve Ağustos ayları içerisinde (her iki değer ortalaması) eğrinin altında kalan alanın hesaplanması için kullanılır.

Cilt Prick Test (SPT)

Titre edilmiş SPT, klinik allerji tanısı standartlarına göre yapıldı.⁹ Test solüsyonları, HAL-Allerji tarafından temin edilmişti. SPT mililitrede 100, 1.000 ve 10.000 biyolojik aktivite birimi çimen polen çözeltisi içeren 3 farklı konsantrasyondaki solüsyonlarla 1 ve 0.1 histamin dihidroklorid solüsyonu ve %0,9 sodyum klorür solüsyonu ile yapıldı. Çift çukur olarak ön kolda test edilmişlerdir. 15 dakika sonra şişme-kızarıklık reaksiyonu gösteren alan ölçüldü. Alan mm^2 cinsinden (ortalama $\frac{\text{çap}}{2}$)² X II formülüyle hesaplandı. Allerjene duyarlılığın hesaplanması daha önceden tarif edildiği gibi gerçekleştirildi.

Antikor Testleri

Kan örnekleri tedavi başlamadan önce ve 1,2,3 yıl sonra alındı. Serumlar -20°C'de çalışmanın sonuna kadar muhafaza edildi ve daha sonra her antikor sınıfı için her yıl bir deneyde olmak üzere hepsi birlikte test edildi. Total IgE düzeyi, IgE antikorları için ELISA yöntemiyle ölçüldü (Euroimmune, Luebeck, Almanya). Timothy çimen polenine özgü IgE düzeyinin ölçümü, spesifik IgE ELISA yöntemiyle yapıldı (Allergopharma, Reinbeck, Almanya). IgG4 ve IgG1 antikorları ELISA yöntemiyle saptandı. Timothy çimen poleni tarif edildiği gibi hazırlandı.¹⁰ 10 µg/ml allerjen

çözeltisi (=1µg/çukur) mikrotitrasyon plaklarına (MaxiSorb, Nunc, Roskilde, Danimarka) 1 gece boyunca kalacak şekilde konuldu. Plaklar NaCl/Tris, pH:7.4 %5 yağsız süt içinde 2 saat bekletilip, hastanın serumu içinde (%2'lik yağsız sütün TBS içindeki pH:7.4 olan solüsyonunda 1:3 ve 1:6 oranında dilüe edildikten sonra) bloke edildi. %0,05Tween'in NaCl /Tris pH:7.4'te yıkamadan sonra plaklar daha sonraki antikorlar için 2 saat boyunca 37°C'de inkübe edildi. Antikorlar alkalin fosfataz (AP) ile eşlenmişlerdi. Seyreltilme oranları 1:4000 AP-anti-insan IgG4 ve anti-insan IgG1 için 1:2000 idi (Pharmingen, Becton-Dickinson, Hamburg, Almanya). Yıkama sonrası, bağlı bileşik 4-nitrofenil fosfat substratı ile tespit edildi (Merck, Darmstadt, Almanya). Reaksiyon 1M NaOH ile durduruldu ve 405 nm dalga boyunda ELISA okuyucuda okundu (MR 7000, Dynatech, Billinghamurst, İngiltere).

İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analiz, SPSS (SPSS GmbH yazılım, Münih, Almanya) ve SAS (Proc Mixed, SAS Versiyonu 8.0, SAS Enstitüsü, Cary, NC, ABD) programları kullanılarak yapıldı. Tablo 2'deki eşlenmemiş (unpaired) veri, Şekil 1 ve Şekil 2, Mann-Whitney U testi ile analiz edildi. Tablo 2'deki rastlantısal veri Ki-kare testi ile değerlendirildi. Tüm testler için anlamlılık düzeyi %5 olarak belirlenmişti. Skor sisteminin içerik geçerliliği için kaba bir ölçüt olarak yanıt verme belirlendi. Bunun için görsel analog skorunun 1-8 arası değerleri kullanılarak (yukarıya bakınız), ciddi semptomları olan (VAS-burun>5) ve semptomsuz (VAS-burun=1) olan hastaların değerleri karşılaştırıldı ve farklar Mann-Whitney U testi ile analiz edildi. Tekrar test edilebilirlik, iki zamanda (Haziran 1998 ve Ağustos 1998) VAS burun >5 olan hastaların CI'larının varyasyon katsayılarının hesaplanmasıyla bulundu. CI'ların güvenilirliği tanımladığı şekilde hesaplandı. Güvenilirlik katsayısı (rH) gerçek değerlerin standart sapmasının karesinin $(S_{VAS})^2$, toplam değerlerin standart sapmasının karesine $(S_{CI})^2$ bölümü ile bulunur. Standart hata (S_e), standart sapmanın (S_{CI}) 1'den güvenilirlik katsayısının çıkarılmasıyla bulunan değerlerin karekökünü çar-

Tablo 2. Tedaviye başlamadan önce tüm hastaların demografik verileri

Değişken	Plasebo		Tedavi		P
	i.t.t. (n=78)	p.p. (n=64)	i.t.t. (n=83)	p.p. (n=68)	
Yaş (yıl)	8.97 (±2.71)	9.0 (±2.8)	9.5 (±3.1)	9.6 (±3.2)	ns
Ağırlık (kg)	30.6 (±11.0)	30.5 (±10.9)	35.4 (±14.1)	36.6 (±14.7)	ns
Boy (cm)	133.6 (±17.2)	134.2 (±16.4)	138.9 (±18.9)	139.6 (±18.8)	ns
Total IgE (u/ml)	528.0 (±686.0)	536.3 (±721.2)	465.3 (±668.9)	499.7 (±727.3)	ns
sIgE (u/ml)	35.7 (±65.8)	36.6 (±69.9)	33.8 (±76.4)	38.4 (±83.9)	ns
sIgG4 (ru/ml)	19.8 (±19.8)	19.0 (±18.1)	24.8 (±42.9)	26.4 (±45.5)	ns
Rinit tanısı	76	63	79	63	ns
Konjunktivit	73	61	76	60	ns
Astım	35	28	33	28	ns

i.t.t.: tedavi edilmek üzere p.p.:protokol başına ns: anlamlı değil

pımına eşittir.

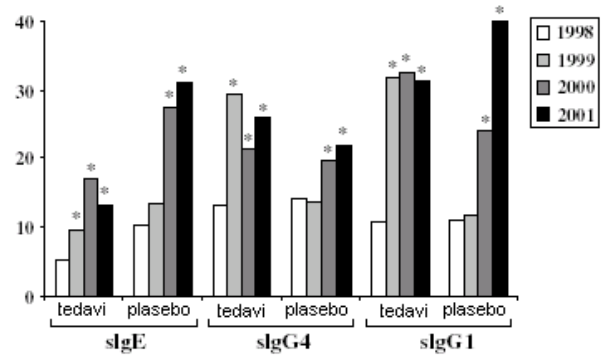
Ek alt sınıf analizi için, SLIT etkinliği tekrarlayan ölçüler modeliyle (ANOVA) değerlendirildi. Bu prosedür, tedavi, semptom ciddiyeti gibi birkaç bağımsız değişkenin hem direkt olarak bağımlı değişken CI üzerindeki etkisini, hem de bunun zamana bağlı değişimi üzerine olan etkisini tahmin etmek için kullanılabilir. Her bağımsız değişkenin bağımlı değişken üzerindeki göreceli etkisi, bu bağımsız değişkene farklı seviyelerde sahip olan hasta gruplarının CI varyansının toplam CI varyansı ile karşılaştırılması ile yapılabilir.

Tedavinin ciddi olgularda daha etkili olduğu sanıldığından, tekrarlayan ölçümler modelinde 3 bağımsız değişkene yer verildi.

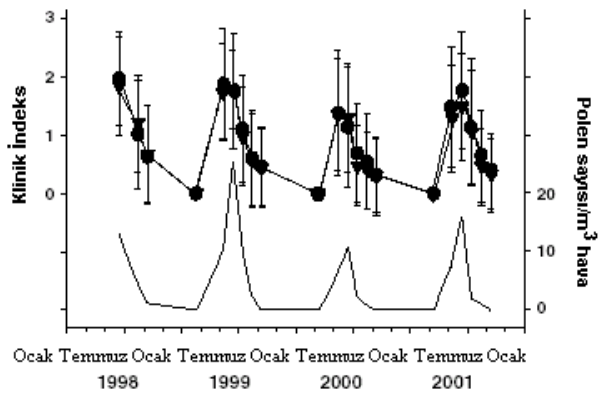
Tedavi edilen hasta grubu (0,plasebo,1.verum)

Allerjik semptomların başlangıç ciddiyet durumu (0, ortalama CI'nın altındaki CI; 1, ortalama CI'nın üzerindeki CI, yani CI>1.51) ve olası bir yan bulgu olarak astım (0, astım yok;1, astım). Bunun yanında 'ciddiyet' ve 'tedavi' bağımsız değişkenleri arasındaki olası etkileşim de incelendi.

Hesaplamalar iki farklı grup bağımlı değişken için yapıldı: CI ölçümlerinin dört zaman noktasında tam olarak yapılması (model 1) ve başlangıçta ve tedaviden 3 yıl sonraki skor (model 2).



Şekil 1. Her iki çalışma grubunda tedavi öncesi ve süresince ortalama antikor titresini (*antikor titresinde 1998, tedavi öncesi düzeyine göre istatistiksel anlamlı artışı gösterir)



Şekil 2. Allerjik semptomlarda 1998'den 2001'e meydana gelen değişiklik (CI AUC). Protokol başına tüm hastaların AUC'leri (2001 değeri-1998 değeri), hafif (AUC 1998<1.51) semptomlu ve ciddi (AUC 1998>1.51) semptomlu olan hastalar. Semptom redüksiyonu için değerler: tüm-plasebo CI=-0.27, (SI=0.26); tüm-tedavi CI= -0.55; (SI=0.45); hafif-plasebo CI= -0.24; (SI= -0.21); hafif-tedavi CI= -0.24 (SI= -0.21); ciddi-plasebo CI= -0.33 (SI= -0.30); ciddi-tedavi CI= -1.02, (SI= -0.98). P değerleri Mann-Whitney U testi ile hesaplanmıştır.

Sonuçlar

Hastalar

Çalışmaya başlangıçta dahil edilen 161 hastadan 132'si protokolü tamamladı (%18 fire verildi). İlk yıl boyunca 15 hasta çalışmadan çekilirken (plasebodan 7 ve tedavi grubundan 8 olmak üzere), 14 hasta uyumsuzluk nedeniyle çalışma dışı bırakıldı. Hiç sistemik anafilaktik reaksiyon gözlenmezken, bir hastanın yüzünde ürtiker reaksiyonu ve 17 hastada hafif oral allerji sendromu meydana geldi. Geride kalan hastalar 1 yılın sonunda çalışmayı tamamladılar (plasebo n=64 ve tedavi grubu n=68). Tedaviye başlanmasından önce, her iki grubun yaş, ağırlık, boy, tanı, toplam IgE, spesifik IgE ve spesifik IgG'e göre fire verilen kısımdan bağımsız olarak eşleştirildiler. Tedavi sürecinin 2. yılında 29 hasta daha çalışma dışı kaldı (%18; 17 daha önceki plasebo ve 12 daha önceki tedavi). CI değerleri 0.75 ile 1.875 arası olan hastalar için çalışma dışı kalma oranı, SLIT'in 1. yılından sonra, plasebo grubunda tedavi grubundan anlamlı olarak daha yüksekti (p=0.032). 3 yılda başka çalışma dışı kalan olgu olmadı.

CI Skorunun Değerlendirilmesi

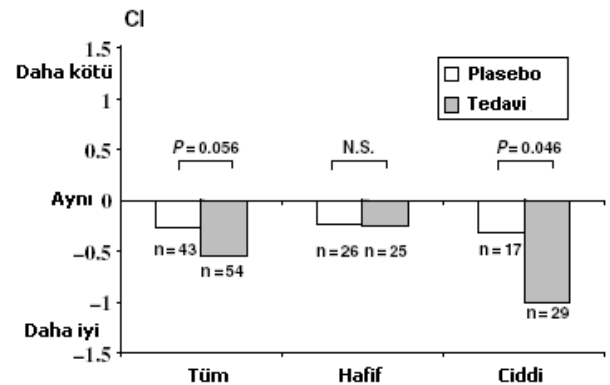
Genellikle uygulanan semptom skorlarının bir modifikasyonu, yanıt verme ve yeniden test edilemeyi değerlendirmek üzere kullanıldı. İçerik güvenilirliğinin kabaca bir ölçüsü olarak yanıt verme ciddi semptomu olan ve semptomsuz hasta grupları arasında anlamlı fark gösterdi, bu durum Görsel Analog Skalasında (Visual Analogue Scale) da saptandı (yöntem bölümüne bakınız): Haziran 1998'de ciddi semptomları olan grup ortalama 2.29'luk bir CI değerine sahipken (± 0.36 SD); Şubat 1999'da semptomsuz olan grubun ortalama 1-15'lik CI değeri (± 0.36 SD, p<0.0001) vardı. Varyasyon katsayısı (cv) yeniden test edilme güvenilirliği için ciddi semptomu olan olgularda Haziran 1998'de %15.7, Ağustos 1998'de %20 idi. Bu, CI için 0.89'luk bir güvenilirlik standart hataya karşılık gelmektedir. Bu sonuçlarla CI skor sonuçları subjektif semptom ölçme sistemine göre kabul edilebilir bir aralıkta değişiklik göstermektedir ve CI'da >0.29'luk veya %9.6'lık değişimler gerçek farkları göstermektedir.

Antikor indüksiyonu ve SPT

İlk olarak allerjen çözeltinin lokal tatbikinin ölçülebilir bağışıklık yanıtının özgül antikor üretimine etkisini belirlemek önemliydi. Şekil 1'de görüldüğü gibi, tedavi gruplarında çocukların spesifik IgG₁ ve IgG₄ düzeylerinde tedavi başlangıcından 1 yıl sonra anlamlı artışlar görüldü. Bu durum, plasebo grubunda açık kontrollü fazda tedavi alan hastalarda da 1 yıl sonra izlenmekteydi. Tedavinin 2. ve 3. yılında, her iki IgG alt sınıfı yüksek seyretmeye devam etti. İlginç olarak, özgül IgE de tedavi sürecinde yüksek seyretti, bu durum allerjenlerin lokal uygulamasının spesifik adaptif bağışıklık yanıtında genel bir aktifleşmeye yol açtığını göstermektedir. SPT reaktivisinde tedavi sonrası anlamlı değişiklik izlenmedi (veriler gösterilmemiştir).

SLIT'in Etkisi

CI'lerin sonuçları (birincil son noktalar) Şekil 3'te gösterilmiştir. Her iki grupta, CI'ler polen sayımına paralel olarak artış gösterdi, bu durum hasta semptomlarının havadaki çevre poleni konsantrasyonuyla ilgili olduğuna işaret etmektedir. CI'lerin üç mevsim boyunca seyri incelendiğimizde, plasebo ve tedavi grupları arasında fark görülmedi. Bu durumda, çalışmanın orijinal tasarımına göre, SLIT'in klinik etkinliği yoktu.



Şekil 3. Klinik indeksin (ortalama \pm SD) 4 yıl boyunca tedavi grubu (kapalı üçgenler) ve plasebo grubunda (kapalı çemberler) seyri. Almanya'da polen sayıları (m³ hava başına) tüm ölçüm merkezlerinin (n=14) ortalaması olarak verilmiştir.

Alt Grup Analizi

Veriler daha ileri düzeyde analiz edildiğinde, allerjik semptomların ciddiyeti SLIT'in etkinliği için şaşırtıcı olabilir. 1 yıllık SLIT sonrası CI'leri 2.52den fazla olan hastaların yüzdesi, tedavi grubunda plasebo grubuna göre anlamlı olarak daha düşük bulundu (veriler gösterilmiştir). Bu etki, ortalama CI'ler hesaplanırken fark edilmemiştir.

Bu nedenle, CI dağılımının başlangıçta, tedaviden önceki durumu takip eden alt sınıfların tanımlanmasında kullanıldı: Ortalama CI değeri olan 1.51'in üzerinde CI'si olan ciddi semptomlu grup ve bu değer altında CI'si olan hafif semptomlu grup. Şekil 3'te tedaviden önce ve 3 yıl sonra tüm hastalarda semptomların CI ile ölçülmesi ve ciddi semptomlular ile hafif semptomluların karşılaştırılması gösterilmektedir. Bu sonuçlarla 3 yıldan sonra SLIT'in ciddi semptomlu olgularda %30'luk gözlenebilir düzelme sağladığı, bu oranın plasebo grubunda ancak %10 olduğu görüldü. 1 yıllık tedavi sonunda, plasebo ile kıyaslandığında hiçbir kayda değer düzelme izlenmedi (veriler gösterilmemiştir). Bu bulguyu güçlendirmek için, standart bir tekrarlayan ölçüler modeli (Tablo 3) hesaplandı. Bunu yapmaktaki amaç temele yönelik tedavi geliştirmek; tedavi, astım tanısı, semptomların ciddiyeti ve tedavi ile semptomatik etkileşiminin semptom seyri üzerindeki gibi farklı bağımsız değişkenlerin etkisini analiz etmektir. Astım ve

semptomatik ciddiyet değişkenleri, genel olarak CI üzerinde anlamlı etkiye sahiptir. Bu beklenen bir durumdur çünkü astımlı hastalarda semptomlar sadece rinokonjunktiviti olanlardan daha şiddetlidir. Semptom ciddiyetinin kendisi CI'ye bağlı olduğundan, tekrarlayan ölçüler modelinde anlamlı olmalıdır. Tedavi değişkeninin model 2'de Genel CI üzerine etkisi plasebo ve CI varyansları, hasta grupları randomize olmasına rağmen farklı olarak ortaya çıkan Genel CI yeme CI değişimi analiz edildiğinde, tekrarlayan ölçümlerde bu etki saptanmadı. Hatta 4 zaman dilimi de kapsayan modelde tedavinin herhangi bir anlamlı etkisi görülmezken (model 1), ciddi semptomları olan grupta tedavi etkisi iki zaman noktalı varyantta görülebilir (model 2, CI değişimi üzerinde tedavi ve semptomatik ciddiyet etkisi). Ancak, tedavinin semptomatik ciddiyet etkisinden bağımsız etkisi her iki durumda da izlenmedi. Protokol başına hastaların kullanıldığı hesaplamalarda hemen hemen aynı sonuçlar elde edilirken, bu istatistiksel olarak anlamlı değildi ve sadece bir eğilim olarak ifade edilebilir (veriler gösterilmemiştir). Astım tanısı semptom ciddiyeti için ileri bağımsız değişken olarak etkiye sahip değildir. Ev akarı duyarlılığı ve benzeri etmenler bakımından iki grup arasında fark saptanmadı (%19 tedavi grubu, %26 plasebo grubunda olmak üzere). Özet olarak, alt grup analizi bu çalışmada SLIT'in anlamlı etkisinin sadece ciddi semptomu olan olgularda 3 yıl sonunda görülebileceği,

Tablo 3. Allerjik semptomların azalması (CI) için tekrarlayan ölçümler modeli. Anova hesaplaması (yönelimlere bakınız). Değişkenler tedavi, astım tanısı, tedavi öncesi semptomların ciddiyeti (ciddi=CI>1.51) ve tedavi ve ciddiyetin birleştirilmesidir. F-istatistik, ilgili değişken ve CI üzerindeki etkisinin varyans oranını göstermektedir. Tüm hesaplamalar tedavi isteği olarak ifade edilmiştir.

Değişkenler	Her 4 nokta (n=161), 1.model		Sadece 1998 ve 2001 (n=161), 2.model	
	F-istatistik	P-değeri	F-istatistik	P-değeri
CI üzerinde etki				
Tedavi	2.5	0.115	6.0	0.016*
Astım tanısı	8.2	0.005*	5.5	0.021
Ciddiyet	80.2	<0.001*	83.1	<0.001*
Tedavi ve ciddiyet	1.8	0.181	5.1	0.026*
CI'daki değişim üzerinde etki				
Tedavi	1.0	0.397	2.0	0.163
Astım tanısı	1.3	0.275	2.0	0.156
Ciddiyet	12.5	<0.001*	52.5	<0.001*
Tedavi ve ciddiyet	1.9	0.136	4.5	0.037*

*p<0.05'lik istatistiksel anlamı gösterir.

hafif semptomları olan çocuklarda kayda değer bir plasebo etkisi söz konusudur.

Tartışma

Sublingual yutma immünoterapisi, zaten allerjik olgularda Almanya, Fransa, İtalya, İspanya ve İngiltere gibi ülkelerde verilmektedir ancak çocuklarda etkinliği gösteren az sayıda çalışma mevcuttur.^{2,6,11,12} Burada sunulan çalışmada, çimen poleni çözeltisiyle verilen SLIT tedavisi, ancak subkütan uygulamanın 10 katı olduğunda ciddi allerjisi olan hastalar alt grubunda düzelme sağlanabilmektedir.

Klinik semptom skorlarını ve tedavi kullanımını ayrı ayrı analiz eden pek çok diğer çalışmanın aksine, semptomatik tedavi ile şikayetleri birleştirmeyi tercih ettik. Böylelikle hiç tedavi verilmesi dahi görülmesi beklenen semptomları ölçmüş olduk. Prosedürümüz sayesinde SLIT'in allerjik semptomların doğal seyri üzerine olan etkisini analiz edebildik ve sonuçta CI'lar genel olarak tek başına S1'dan daha fazla skora sahiptiler. Bunun da ötesinde CI, birincil sonuç olarak kabul edilmesine karşın yanıt için iyi bir değerlendirme kistası ve yeniden test edilebilirlik ve standart hata için makul bir kriterdir.

Bu son noktayı kullanarak, SLIT'in 3 yıl boyunca orijinal kurguya göre klinik veriler daha detaylı olarak tekrar analiz edildiğinde, SLIT'in anlamlı bir tedavi edici etkisi olduğu, 3 yıl sonunda tedaviden önce ciddi semptomu olan olgularda (CI'nin ortalamasının üzerinde olduğu) izlendi. Bu fark, tedavi skorları olmaksızın semptom skorları düşünüldüğünde halen devam etmekle beraber anlamını kaybetmekteydi. Üç önemli nedenle bu durum ortaya çıkabilir. Birincisi, semptomlar ve tedavi endekslerinin birleştirilmesi semptom ölçümlerinin duyarlılığını artırır, böylece lokal immünoterapi üzerine diğer çalışmalarda neden tedavi uygulamasının semptom skorlarından daha aktüel bir şekilde düzelmeyi gösterdiğini açıklayabiliriz.⁶ İkinci olarak, semptomların ciddiyeti, subjektif klinik belirteçleri klinik çalışmalarda sonuç olarak kullanan çalışmalarda şaşırtıcıdır. Çünkü tekrarlayan ölçümler modelinde görüldüğü gibi, ciddi semptomları olan hastalar hafif olanlara

göre genelde daha fazla düzelme sergiler. Gelecekte yapılacak olan çalışmalarda bu konu dikkate alınacaktır. Ancak alt grup analizi anlamlı olmayan genel etkinin özel olgularını kapsadığından, istatistiksel anlam konusunda dikkatli olunmalıdır. Sonuçta, CI skorunun standart hatası SLIT'in olası pozitif etkisini hafif semptom düzeyinde gizleyebilir. Bu bağlamda plasebo grubunda önemli sayıda çocuğun tedavisiz düzeldiğini de hatırdan tutmak gerekir. Bu sonuç, pek çok immünoterapi çalışmasında karşımıza çıkan iyi bilinen plasebo etkisini gösterir ve bunun nedeni henüz anlaşılabilir değildir.

Bu çalışmada SLIT ciddi semptomları olan hastalarda ancak 3 yıl sonunda etki göstermiş ve bu etki yaklaşık %30'luk düzelme olarak kendini gösterir. Bu sonuçlar, yetişkinlerde yapılan diğer çalışmalarda 1 yıl sonunda elde edilenlerle örtüşmektedir.^{2,6,11,12} Bu çalışmada SLIT'in etkisinin zayıf olduğu dönem etkinliği daha belirgin olabilir. Halen, bu gözlem sadece uzun dönem uygulanan lokal immünoterapinin kayda değer düzelme sağladığı bilgisini desteklemektedir.^{14,15}

Immünoterapi sırasındaki özgül bağışıklık yanıtının analiz edilmesi önemlidir, çünkü sadece IGG antikorlarında anlamlı bir yükselme, verilen allerjen çözeltisinin özgül etkisini gösterir. Tedavi grubunda belirgin olarak anlamlı bir özgül anti-çimen poleni IGG₄ ve IgG₁ antikorları yükselmesi saptanmıştır. Ancak, lokal immünoterapide gerçekleşen IgG alt sınıfı artışı, subkütan uygulamadakinin sadece onda biridir.⁷ Allerjik enflamasyondaki değişim spesifik immünoterapi altında, IgG alt sınıflarının diferansiyel artışıyla ilişkili bulunmuştur.^{16,17} IgG alt sınıf antikorlarındaki artışın, yüksek doz allerjen uyarımına ikincil belli bir bağışıklık yanıtı mı olduğu, yoksa bunların allerjik yanıtın baskılanmasında doğrudan mı rol oynadıkları bilinmemektedir.

Yapılan çalışmada, SLI ile klinik düzelme gösteren çocuklarda SPT duyarlılığında anlamlı azalma olmadı. Bir kez daha, bu bulgu cilt allerjik reaksiyonunun özgül antikorların artışıyla kendini gösteren bağışıklık yanıtıyla doğrudan ilgili olmadığını gösterir.

Sonuç olarak, bu çalışma lokal

immünoterapinin ciddi semptomları olan çocuk hasta grubunda ancak 3 yıl sonra klinik etkinlik gösterdiğini ortaya koymaktadır. Çimen poleni allerjen kullanılarak yapılan SLIT'te ciddi sistemik yan etki beklenmemelidir. İmmünolojik bağlamda allerjenlerin lokal uygulanması sistemik tedaviyle mukayese edilebilir düzeydedir. Sadece uzun dönem tedaviler ve karşılaştırmalı çalışmalar, lokal immünoterapinin subkütan tedaviye bir alternatif oluşturup oluşturmadığını gösterebilir.

KAYNAKLAR

1. Bousquet J, Lockey RF, Malling HJ. WHO Position Paper: Allergen immunotherapy: therapeutic vaccines for allergic diseases. *J Allergy Clin Immunol* 1998;102:558–62.
2. Malling HJ, Abreu-Nogueira J, Alvarez-Cuesta E, Björkstén B, Bousquet J, Caillot D et al. Position paper: local immunotherapy. *Allergy* 1998;53:933–44.
3. Bufo A, Gehlhar K, Schramm G, Schlaak M, Becker W-M. Allergenic activity of a major pollen allergen is elevated in the presence of nasal secretion. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157:1269–76.
4. Bagnasco M, Mariani G, Passalacqua G, Motta C, Bartolomei M, Falagiani P et al. 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.
5. Passalacqua G, Albano M, Fregonese L, Riccio A, Pronzato C, Mela GS et al. Randomised controlled trial of local allergoid immunotherapy on allergic inflammation in mite-induced rhinoconjunctivitis [see comments]. *Lancet* 1998;351:629–32.
6. Clavel R, Bousquet J, Andre 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.
7. Gehlhar K, Schlaak M, Becker W-M, Bufo A. Monitoring specific immunotherapy of pollen allergic patients: the ratio of allergen-specific IgG4 to IgG1 correlates with clinical outcome. *Clin Exp Allergy* 1999;29:497–506.
8. Bousquet J, Scheinmann P, Guinépain MT, Perrin-Fayolle M, Sauvaget J, Tonnel AB et al. Sublingual swallow immunotherapy (SLIT) in patients with asthma due to house-dust mites: a double-blind, placebo-controlled study. *Allergy* 1999;54:249–60.
9. Dreborg S. Skin-prick test. *Allergy* 1985;40:55–9.
10. Bufo A, Becker W-M, Schramm G, Petersen A, Mamat U, Schlaak M. Major allergen Phl p Va (timothy grass) bears at least two different IgE-reactive epitopes. *J Allergy Clin Immunol* 1994;94:173–81.
11. Pajno GB, Morabito L, Barberio G, Parmiani S. Clinical and immunologic effects of long-term sublingual immunotherapy in asthmatic children sensitized to mites: a double-blind, placebo-controlled study. *Allergy* 2000;55:842–9.
12. La Rosa M, Ranno C, Andre C, Carat F, Tosca MA, 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* 1999;104:425–32.
13. Malling HJ. Immunotherapy as an effective tool in allergy treatment. *Allergy* 1998;53:461–72.
14. Giovane AL, Bardare M, Passalacqua G, Ruffoni S, Scordamaglia A, Ghezzi E et al. A three-year double blind placebo-controlled study with specific oral immunotherapy to dermatophagoides: evidence of safety and efficacy in paediatric patients. *Clin Exp Allergy* 1994;24:53–9.
15. Passalacqua G, Albano M, Riccio AM, Scordamaglia A, Canonica GW. Local nasal immunotherapy: experimental evidences and general considerations. *Allergy* 1997;52:10–6.
16. Batard T, Weyer A, Laroze A, Ickovic M-R, David B, Peltre G et al. Isotypic analysis of grass pollen-specific antibodies in human plasma. 4. Biological activity of allergen-specific and autoanti-IgE antibody fractions on basophil histamine release. *Clin Exp Allergy* 1996;26:1308–15.
17. Daeron M, Malbec O, Latour S, Arock M, Fridman WH. Regulation of high-affinity IgE receptor-mediated mast cell activation by murine low-affinity IgG receptors. *J Clin Invest* 1995;95:577–85.

Orijinal İngilizce şekli 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.