

Derleme

Pratik Yönleriyle Allerjen-Spesifik İmmünoterapi

Ö. KESKİN*

* Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi, Pediatrik Allerji Bilim Dalı, GAZİ ANTEP

Allerjik hastalıkların doğal seyrini değiştirme yeteneğine sahip tek tedavi seçeneği olan allerjen spesifik immünoterapi (SIT)'nin allerjik rinit ve allerjik astımın tedavisinde klinik olarak etkili olduğu ve uzun süreli remisyon sağladığı çift-kör, kontrollü çalışmalarla gösterilmiştir. İlaç tedavisinden farklı olarak SIT'nin yeni duyarlılıkların gelişimini ve hastalığın allerjik rinitten astıma progresyonunu engelleyebildiği gösterilmiştir. Subkütan immünoterapinin allerjik astım ve allerjik rinitteki klinik etkinliği (semptom ve/veya ilaç ihtiyacının azalması) meta-analizlerle gösterilmiştir. Çayır poleni, huş ağacı poleni, "ragweed", "parietaria" ve ev tozu akarları allerjenleri ile yapılan subkütan immünoterapinin klinik etkisi gösterilmiştir. Çift-kör plasebo kontrollü bir çalışmanın sonucunda sistemik reaksiyon ris-

ki çayır poleni SIT için %3.3, huş ağacı poleni SIT için %0.7 olarak bulunmuştur. Allerjen immünoterapinin majör riski anafilaksidir. Sublingual yolla uygulanan immünoterapi (SLIT) ile ilgili olarak değerlendirilen bir meta-analizde, allerjik rinit tedavisinde SLIT plaseboya üstün bulunmuştur. Nadir de olsa SLIT uygulanan hastalarda bildirilmiş anafilaksi vakaları bulunmaktadır. Venom allerjisi nedeniyle sistemik reaksiyon gelişen hastalarda uygulanması gereken venom immünoterapinin etkili olduğu kontrollü çalışmalarla gösterilmiştir. Yan etkisi daha az, klinik etkisi daha fazla olan immünoterapi arayışları devam etmektedir.

Anahtar Kelimeler: Allerjik, Astım, İmmünoterapi, Rinit, Venom.

Allergen Specific Immunotherapy: A Practice Parameter

Subcutaneous immunotherapy is an allergen-specific therapy that is clinically effective and induces long-term remission of allergic rhinitis and allergic asthma, as shown in randomized, double-blind controlled studies. In contrast with symptomatic treatment with pharmacologic agents, it may also prevent the onset

of new sensitizations and reduce the progression of the disease from allergic rhinitis to allergic asthma. Meta-analyses of the efficacy of subcutaneous immunotherapy (SCIT) for both allergic asthma and rhinitis are available. Clinical efficacy (reduction of symptoms and/or need for medications) has been confir-

Yazışma Adresi: Dr. Ö. KESKİN

Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi, Pediatrik Allerji Bilim Dalı, GAZİANTEP
e-posta: okeskin02@yahoo.com

med with grass, birch, parietaria, mites, and ragweed. It was found that systemic reactions with SCIT occurred in 3.3% of the injections with grass and in 0.7% of the injections with birch. In addition, a meta-analysis of sublingual immunotherapy (SLIT) for allergic rhinitis concluded that SLIT had significant efficacy compared with placebo. The efficacy of venom

immunotherapy has also been shown in controlled studies. Studies are going on to decrease side effects and increase clinical efficacy of allergen specific immunotherapy.

Key Words: Allergic, Asthma, Immunotherapy, Rhinitis, Venom.

Allerjik rinit ve allerjik astımın tedavisi hasta eğitimi, allerjenlerden korunma, ilaç tedavisi ve uygun olduğunda allerjen spesifik immünoterapi (SİT)'den oluşur^[1]. Bu tedavi seçeneklerinden subkütan SİT'nin allerjik rinit ve allerjik astımın tedavisinde klinik olarak etkili olduğu ve uzun süreli remisyon sağladığı çift-kör, kontrollü çalışmalarla gösterilmiştir^[2,3]. İlaç tedavisinden farklı olarak SİT'nin yeni duyarlılıkların gelişimini ve hastalığın allerjik rinitten astıma progresyonunu engelleyebildiği gösterilmiştir^[4-6]. İlaç tedavisi ile mümkün olmayan bu bulguların sadece SİT ile sağlanabilmesi heyecan verici bulunmuştur. SİT'nin standardizasyonu için Avrupa Allerji, Astım ve İmmünoloji Akademisi ile Amerikan Allerji, Astım ve İmmünoloji Akademisi belirli aralıklarla güncellemeler yapmaktadır. Bu yazıda, 2006 ve 2007 yıllarındaki güncellemeler esas alınmış ve mümkün olduğunca pratik uygulamalara da yer verilmeye çalışılmıştır^[7,8].

TANIM ve TARİHÇE

Allerjik hastalıkların doğal seyrini değiştirme yeteneğine sahip tek tedavi seçeneği olan SİT'nin esası, yavaş yavaş artan miktarlardaki allerjeni vererek allerjenle karşılaşma sırasında bireyde gelişen semptomların önlenmesine dayanır. İlk defa 1911 yılında Noon ve Freeman tarafından kullanılmıştır^[9]. SİT konusunda ilk kontrollü çalışmalar 1949 yılında başlatılmıştır ve bu çalışmaların sonuçları yüz güldürücü değildir. İlerleyen yıllarda iyi kalitede ve standardize antijenlerin üretimi ile daha sağlıklı ve sonuçlarına güvenilir çalışmalar gerçekleştirilmiştir. Bu çalışmalardan elde edilen veriler solunum yolu inhalan allerjenlerle yapılan immünoterapinin mevsimsel ve perennial solunum yolu allerjilerinin tedavisinde, venom immünoterapinin ise venom allerjisinde klinik olarak etkin olduğunu göstermektedir.

SİT ENDİKASYONLARI

Allerjen immünoterapisi hastanın karşılaşması sonucunda klinik bulgu veren antijene karşı spesifik IgE antikoru taşıyan ve allerjik semptomları allerjen immünoterapinin zamanı ve riskine degecek hastalara uygulanmalıdır. SİT'de kullanılacak allerjenleri seçen doktorun lokal ve bölgesel aerobiyojolojiyi bilmesi ve hastanın yaşadığı ev içi ve ev dışı ortamdaki potansiyel allerjenlerden haberdar olması, hangi allerjenlerin hastanın klinik bulguları ile ilişkili olduğunu mutlaka doğru bir şekilde saptaması gereklidir. Sadece allerji uzmanları tedavi için uygun allerjen aşısını seçebilir. Bu nedenle, SİT kararı yalnızca allerji uzmanları tarafından verilmelidir. İmmünoterapi başlandığında diğer tedavi seçenekleri ile kombine olarak kullanılır ve hastanın mümkün olduğunca semptomsuz hale gelmesi ümit edilir.

İmmünoterapi şu hastalarda ciddi bir şekilde düşünülmelidir:

- Hastanın allerjisinin bulunduğu allerjen ile yapılmış ve etkinliği kanıtlanmış çift-kör, plasebo kontrollü çalışmaların bulunması,
- Hastanın duyarlı olduğu allerjenin yeterli derecede eliminasyonunun mümkün olmaması,
- Hastanın uygun ilaç tedavisine yeterli yanıt vermemesi,
- Hastanın günlük farmakoterapiye uzun dönemler boyunca ihtiyaç duyması.

Allerjen eliminasyonu polenler ve mantarlar için mümkün değildir. Akarlar için mümkün olduğu düşünülebilir, ancak akar eliminasyonu oldukça zor olup, yeterli düzeyde eliminasyon sağlanması olası olmayabilir. Ancak, hayvanların evden uzaklaştırılması mesleki nedenler (veterinerler, çiftçiler...) yoksa kolaydır. Bu nedenle mecburi durumlar dışında kedi, köpek allerjenleri ile SİT düşünülmemelidir.

SİT'ye karar verilirken, doktor ile hasta tedavi seçeneklerinin fayda, risk ve maliyetini tartışarak tedavi planını belirlemelidir. SİT başlanmadan önce hastalara faydalar, riskler ve maliyet ayrıntılı olarak anlatılmalı, beklenen etkinlik, tedavinin süresi, anafilaksi riski ve tedaviye uyumun önemi açıkça belirtilmelidir.

Özetle, immünoterapi yalnızca sınırlı sayıda ve seçilmiş bazı hastalarda gündeme gelen bir tedavi seçeneğidir ve SİT kararı yalnızca allerji uzmanları tarafından verilebilir.

Amerikan Allerji, Astım ve İmmünoloji Akademisi'nin 2007 yılında yayınladığı SİT ile ilgili güncellemeye göre allerjen-SİT için klinik endikasyonlar Tablo 1'de verilmiştir^[8].

SİT'nin klinik etkinliğinin temelinde şu beklentiler vardır:

1. Klinik semptomların ve ilaç gereksiniminin azalması,
2. Allerjik hastalığın ilerlemesinin durdurulması. Allerjik rinitli hastalarda astım gelişiminin ve hastalarda yeni duyarlılıkların ortaya çıkmasının engellenmesi.

SİT'ye başlama yaşı: SİT'ye beş yaş altında başlanmamalıdır. Yaşlı hastalarda ise kardiyak hastalıklar gibi eşlik eden hastalıkların bulunması nedeniyle anafilaktik reaksiyonların daha ağır seyretmesi söz konusu olabileceğinden kar/zarar ilişkisi göz önünde bulundurulmalıdır.

Hastanın Değerlendirilmesi

Birden fazla allerjen grubuna allerjisi olan hastalarda semptomlara neden olan allerjenin saptanması zordur. Bu gruptaki hastalara tek antijenle SİT uygulanması başarısızlıkla sonuçlanacaktır. Bu nedenle birden fazla allerjisi bulunan hastalar SİT için uygun değildir.

Astımlı hastaların FEV₁ değerlerinin %70'in üzerinde olması gerekmektedir. Bu hastaların kronik olarak FEV₁ < %70 olması SİT için uygun değildir.

Kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH), nonallerjik sinüzit, aspirin intoleransı, nazal polip gibi kronik hastalıkların varlığı SİT'ye başlamadan önce ekarte edilmelidir.

Tablo 1. Allerjen immünoterapisi için klinik endikasyonlar^[8].

Allerjik rinit, allerjik konjunktivit veya her ikisi için

- Aeroallerjenlerle doğal karşılaşma ile allerjik rinit semptomlarının gelişmesi ve klinik ile uyumlu spesifik IgE'nin gösterilmesi VE (aşağıdakilerden biri)
- İlaç tedavisi, allerjenlerden korunma veya her ikisine yetersiz yanıt;
- Kabul edilemez ilaç yan etkileri
- Uzun süreli ilaç tedavisinden ve ilaç maliyetinden kaçınılması veya azaltılmasının istenmesi;
- Allerjik rinit ve astımın birlikte bulunması;
- Allerjik rinitli hastalarda astım gelişiminin engellenmesi ihtimali

Aeroallerjenlerle doğal karşılaşma ile allerjik astım semptomlarının gelişmesi ve klinik ile uyumlu spesifik IgE'nin gösterilmesi VE (aşağıdakilerden biri)

- İlaç tedavisi, allerjenlerden korunma veya her ikisine yetersiz yanıt;
- Kabul edilemez ilaç yan etkileri
- Uzun süreli ilaç tedavisinden ve ilaç maliyetinden kaçınılması veya azaltılmasının istenmesi;
- Allerjik rinit ve astımın birlikte bulunması

"Hymenotrepa" sokan hastalarda allerjen immünoterapisi endikasyonları

- "Hymenotrepa" sokması ile sistemik reaksiyon (özellikle solunum sistemi ve/veya kardiyovasküler semptomlar) gösteren hastalarda klinik ile uyumlu spesifik IgE'nin gösterilmesi;
- "Hymenotrepa" sokması ile sadece deri reaksiyonu gözlenen >16 yaşında hastalarda klinik ile uyumlu spesifik IgE'nin gösterilmesi;

SİT İÇİN KONTRENDİKASYONLAR

Kesin Kontrendikasyonlar (1)

• Allerjik hastalığın beraberinde ciddi immünopatolojik hastalık (kollajen doku hastalıkları, immünyetmezlikler, otoimmün hastalıklar, lenfoproliferatif hastalıklar) veya malignansi bulunması.

• Adrenalin kullanılması için kontrendikasyon bulunması:

Adrenalin anafilaktik şok tedavisinde kullanılan en etkili ilaçtır. Bu nedenle semptomatik koroner kalp hastalığı, ciddi hipertansiyon, β bloker tedavi kullanılıyor olması gibi durumlarda anafilaktik şok tedavisi mümkün olmayacağından SİT bu hastalara başlanmamalıdır.

• Hastanın uyum probleminin olması ve ciddi psikiyatrik hastalığının bulunması.

• Optimal tedaviye rağmen FEV₁ < %70 olan ağır astım varlığı.

Göreceli Kontrendikasyonlar (1)

• Hastanın yaşının beşin altında olması, ciddi atopik dermatit ve hamilelik.

SİT'nin etkili olabilmesi için standardize edilmiş antijen optimal dozda ve yeterli sürede allerjik bireye uygulanmalıdır. Kullanılan dozun düşük, kullanılan antijenin standardize edilmemiş olması durumunda SİT etkisiz olacaktır.

ALLERJEN STANDARDİZASYONU

Allerjen aşının kalitesi önemlidir. İmmünoterapide etkinliği ve raf ömrü bilinen standardize edilmiş aşılardan kullanılmalıdır. Aşının içindeki majör allerjen miktarının ölçülmesi standardizasyonun sağlanması açısından gerçekçi ve mecburi bir yaklaşımdır. Hem Avrupa hem de Amerika Birleşik Devletleri önerilerine göre aşılardan total allerjik etkinliğinin ve biyolojik aktivitesinin ölçülmesi gerekmektedir. Allerjen aşılardan deri testleri ile biyolojik standardizasyonu sağlanmakta ve in vitro düzeyde RAST-inhibisyon yöntemiyle etkinlikleri ölçülmektedir^[10]. DNA ve protein analizi ile ilgili yeni teknolojilerin geliştirilmesiyle daha ileri standardizasyon yöntemleri kullanıma girmiştir.

Polen, ev tozu akarı, hayvan tüyü, böcekler ve besinlerin birçok önemli allerjenleri klon-

lanmış olup, doğal protein allerjenin aktivitesine benzer aktiviteye sahip birer rekombinan homojen protein şekllindedirler. Bu yeni teknolojilerle bir allerjen ekstresi, majör allerjen içeriğinin birim kitlesi olarak tanımlanabilir ve her parçanın kıvamı titizlikle izlenir. Yeni teknolojilerin allerjen standardizasyonuna uygulanması, özellikle iyi tanımlanmış allerjenlerin ölçülmesi ve rekombinan allerjenlerin kullanımı allerjen ekstrelerinin objektif olarak karşılaştırılmasını kolaylaştıracaktır. Spesifik allerjenlerin ölçülmesi sayesinde farklı ekstrelerin allerjen bileşimi mutlak birimlerle (ng veya µg spesifik allerjen) sayısal olarak karşılaştırılabilmektedir. Allerjen SİT'de içinde bulunan majör allerjen miktarı belli olan allerjen ekstrelerinin seçilmesi gerekmektedir.

ETKİLİ SİT İÇİN DİKKAT EDİLMESİ GEREKEN ÖZELLİKLER

Allerjen Ekstreleri

Standardize allerjen ekstreleri yeterli dozda (idame dozdaki majör allerjen miktarı inhalan allerjenler için: 5-20 µg, venom SİT için: 100 µg) kullanılmalıdır^[8].

SİT'de Kullanılan Primer Allerjenler

SİT'de kullanılan başlıca allerjenler; çayır, ağaç, ot polenleri, ev tozu akarları, mantarlar (*Alternaria*, *Penicillium*, *Aspergillus*), kedi, köpek, cockroach ve *Hymenoptera* venomudur.

Allerjen Seçimi

Spesifik IgE pozitif bulunan allerjenlere maruziyetin arttığı dönemlerde semptomlar artıyorsa bu allerjenler SİT'de seçilebilir A^[8]. SİT'nin etkili olabilmesi için çoklu allerjisi olan hastaların seçilmemesi gerektiği unutulmamalıdır^[7]. IgE pozitifliği olan tüm allerjenler klinik bulgular ile ilişkilerine bakılmadan SİT'de kullanılırsa, klinikle ilişkili diğer allerjenler dilüe olacağı için SİT'nin etkinliğini azaltabileceği bildirilmiştir^[8]. Bu nedenle SİT'de sadece klinikle ilişkili allerjenler kullanılmalıdır.

Allerjenlerin Çapraz Reaktivitesi

Çapraz reaktif olan allerjenler bilinmeli ve bu allerjenlerden biri kullanılmalıdır. Böylelikle aşı şişesindeki allerjen çeşidi azaltılarak hasta için optimal tedavi edici doz sağlanmalıdır^[8].

Doz Seçimi

SİT'nin başarısı optimal dozda tedavi edici allerjen kullanmaya bağlıdır **A**^[8]. Düşük idame dozlar etkisizdir.

SİT Protokolleri ve Dozları

İdame konsantrasyon: SİT'de ulaşılan en yüksek konsantrasyondur.

İdame doz: Belirgin yan etki gözlenmeden etki sağlayabilen tedavi edici dozdur. Bazı hastalar önceden hesaplanan doza ulaşamazlar, SİT bireysel olarak değerlendirilmelidir.

Ev tozu akarları, kedi ve çayır polenleri için etkili doz aralığı sırasıyla 500-2000 AU, 1000-4000 BAU, 1000-4000 BAU'dur.

Ancak, uygun dozda ve sürede uygulanan SİT ile uzun süreli klinik etkinin sağlanabileceği unutulmamalıdır^[8].

Dilüsyonların Etiketlenmesi

Allerjen dilüsyonlarının hep benzer şekilde etiketlenmesi doz hatalarını azaltacağından, önerilmektedir (Tablo 2).

Başlangıç Dozları

SİT uygulamasının iki fazı bulunmaktadır:

1. Başlangıç doz arttırma dönemi: Yavaş yavaş doz ve konsantrasyonun arttırıldığı dönemdir.

2. İdame dönemi: Yeterli tedavi edici doz bir süre uygulanır.

Doz arttırma dönemindeki başlangıç dozu idame konsantrasyonun 1000-10.000'de biridir^[8].

Doz Arttırma Dönemindeki Enjeksiyonların Sıklığı

Doz arttırma döneminde haftada 1-2 enjeksiyon uygulanarak dört-altı ayda idame doza ulaşılan yöntem en sık kullanılan yöntemdir.

Tablo 2. Dilüsyonların etiketlenmesi*.

Dilüsyon	No	Renk
İdame konsantrasyon	1	Kırmızı
10 kat	2	Sarı
100 kat	3	Mavi
1000 kat	4	Yeşil
10.000 kat	5	Gümüş rengi

* Yanlış enjeksiyonların önlenmesi için her hastaya teker teker tedavi şişeleri hazırlanmalı ve üzerlerine hastanın adı soyadı yazılmalıdır.

Sistemik Reaksiyonlar İçin Doz Ayarlaması

Sistemik reaksiyon geliştiğinde bir önceki doza inilir. Sistemik reaksiyon şiddetli ise doz daha da düşülebilir.

Semptomların Arttığı Dönemlerde Dozun Azaltılması

Polen allerjisi olan bir hastada polen mevsiminde, allerjik rinit veya allerjik astım semptomları arttığında doz arttırılmamalı, hatta azaltılmalıdır.

Gecikmiş Enjeksiyonlarda Doz Ayarlaması

Enjeksiyonlar arasındaki süre uzarsa bir önceki veya daha düşük doz uygulanmalıdır.

“Cluster” SİT’de Doz Arttırma Dönemi

“Cluster” SİT protokollerinde her vizitte iki veya daha fazla enjeksiyon uygulanarak geleneksel yöntemden daha hızlı bir şekilde idame doza çıkılır. Dört haftada idame doza çıkılabilen bu yöntemde, sistemik yan etkiler geleneksel yöntemlerle aynı veya biraz daha fazla olabilmektedir^[11-14].

“Rush” SİT’de Doz Arttırma Dönemi

“Rush” SİT protokollerinde her vizitte yedi enjeksiyon uygulayarak geleneksel ve “cluster” yöntemden daha hızlı bir şekilde idame doza çıkılır. Bir günde idame doza çıkılabilen bu yöntemde sistemik yan etkiler geleneksel yöntemlerden daha fazla olabilmektedir. Bununla birlikte, venom immünoterapide “rush” yöntemi kullanıldığında sistemik yan etkide artış gözlenmemektedir **A**^[8]. Yan etkileri azaltmak için hastaya enjeksiyondan iki saat önce anti-histaminik verilebilir^[15].

Premedikasyon

Geleneksel ve “cluster” immünoterapide hastaya enjeksiyondan iki saat önce antihistaminik verilerek premedikasyon yapıldığında sistemik yan etkilerin azaldığı bildirilmiştir **A**^[15].

Üç günlük prednison, H₁ ve H₂ reseptör antagonistleri ile yapılan premedikasyonla inhalan allerjenlerle yapılan “rush” immünoterapide gözlenen sistemik yan etkilerin %73'ten %27'ye indiği gösterilmiştir^[16]. İnhalan allerjenlerle yapılan “rush” immünoterapide, 12 hafta süreyle monoklonal anti-IgE ile premedikasyon yapıldığında anafilaksi riskinin plase-

bo grubuna göre beş kat azaldığı saptanmıştır^[17]. “Rush” venom immünoterapide sistemik yan etki az olduğu için premedikasyona gerek görülmemektedir^[18,19].

İdame Protokolü

Hasta idame doza ulaştığında enjeksiyonlar arasındaki süre kademe kademe uzatılarak bu süre inhalan allerjenler için dört haftaya, venom SİT’de sekiz haftaya çıkılır **A**^[8].

Tedavinin Süresi

Etkili bulunursa SİT’nin üç yıldan daha uzun süre devam edilmesi önerilmektedir. Venom immünoterapide ise önerilen süre beş yıldır^[20,21]. Venom immünoterapi kesildikten sonra 10 yıl içinde %15 relaps olmaktadır^[20,21]. Ancak tedavi sonrası tekrarlayan reaksiyonlar tedavi öncesine göre çok daha hafif olmakta, ağır sistemik reaksiyon gözlenmemektedir^[20,21].

Enjeksiyon Tekniği

Enjeksiyonun bir mililitrelik enjektörle üst kolun orta 1/3’lük kısmının arka tarafına subkütan olarak uygulanmasının ardından bir dakika kadar enjeksiyon bölgesine hafif basınç uygulanması önerilmektedir. Allerjen daha hızlı emilip sistemik yan etki riskini arttıracığı için intramusküler (IM) veya intravenöz (IV) enjeksiyon önerilmemektedir. Bu konuda en önemli noktalardan biri immünoterapi enjeksiyonlarının anafilaksi müdahalesinin yapılabilceği mekanlarda yapılmasının gerektiğidir.

SUBKÜTAN SİT’NİN ETKİNLİĞİ

Subkütan SİT’nin klinik etkinliği 1980-2005 yılları arasında yayınlanmış 75 çift-kör plasebo kontrollü çalışma ile değerlendirildiğinde semptom-ilaç skorlarında belirgin azalmaya neden olduğu saptanmıştır^[7]. Yetmiş beş çalışmanın 15’i çocuklarla ilgilidir. Hem astım hem de rinit için yapılan meta-analizlerde subkütan SİT etkili bulunmuştur^[22,23]. Klinik etkinlik çayır, birch ve parietaria polenleri ve ev tozu akarları ile yapılan SİT çalışmaları ile gösterilmiştir^[24-33-38]. Ayrıca, iki çalışma SİT’nin etkinliğinin doza bağlı olduğunu göstermiştir^[39,40]. Astım, rinit ve konjunktivitteki SİT’nin etkinliğinin derecesi Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından kullanılan yol göstericilerle (guidelines) rapor edilen delillerin gücüne göre “**A**” olarak belirlenmiştir (Tablo 3). Sub-

Tablo 3. Allerjen immünoterapide deneysel kanıt^[43].

	SKIT	SLIT
Klinik etkinlik: Rinit	Ib	Ia
Klinik etkinlik: Astım	Ia	Ia
Klinik etkinlik: Çocuk (rinit)	Ib	Ia
Yeni duyarlılık gelişiminin engellenmesi	Ib	IIa
Uzun süreli etki	Ib	IIa
Astım gelişiminin engellenmesi	Ib	Ib
Venom immünoterapi	Ib	

SKIT: Subkütan immünoterapi, SLIT: Sublingual immünoterapi.

kütan venom immünoterapinin klinik etkinliği kontrollü çalışmalarla gösterilmiştir (kanıt Ib)^[41,42].

Rapor Edilen Delillerin Sınıflandırma Cetveli: Delilin Kategorisi

- Ia: Randomize kontrollü çalışmaların meta-analiz delili var.
- Ib: En az bir randomize kontrollü çalışmanın delili var.
- IIa: En az bir randomize olmayan kontrollü çalışmanın delili var.
- IIb: En az bir diğer yarı deneysel (quasi-experimental) çalışmanın delili var.
- III: Mukayeseli çalışma, korelasyon çalışmaları ve vaka kontrol çalışmaları gibi deneysel olmayan tanımlayıcı çalışmalardan birinin delilinin olması.
- IV: Uzman kurul raporu veya düşünceleri veya bahsedilen otörlerin klinik tecrübeleri veya her ikisi.

Tavsiyenin Gücü

- A: Doğrudan doğruya kategori I deliline dayanır.
- B: Doğrudan doğruya kategori II deliline veya kategori I delilinin tavsiyesine dayanır.
- C: Doğrudan doğruya kategori III deliline veya kategori I-II delilinin tavsiyesine dayanır.
- D: Doğrudan doğruya kategori IV deliline veya kategori I, II, III delilinin tavsiyesine dayanır.

SİT’nin Uzun Süreli Etkisi

Subkütanöz SİT sona erdikten sonra etkisi uzun süre devam etmektedir^[2,3]. Durham ve arkadaşları; üç-dört yıl boyunca çayır-polen

immünoterapisi almış bir grup hasta ile yaptıkları randomize çift-kör, plasebo kontrollü çalışmayla tedavi bitiminden sonra da tedavinin başarısının sürdüğünü göstermişlerdir^[2]. Mevsimsel semptom skorları, allerji ilacı kullanma oranları immünoterapinin bitiminden sonra da düşük kalmış, ayrıca tedaviye devam eden hastalar ile tedaviyi yarım bırakan hastalar arasında belirgin fark bulunamamıştır. SİT'nin uzun süreli etkilerinin gösterildiği diğer bir araştırmada, Eng ve arkadaşları üç yıl boyunca mevsim-öncesi dönemlerde pre-seasonal SİT tedavisi alan ve sadece semptomatik tedavi alan grupları SİT kesildikten sonra altı ile sekiz yıl izlemişler; altıncı yılda semptom ve ilaç + semptom skorlarının, allerjen deri testi duyarlılık derecesinin, sekizinci yılda ise yeni duyarlılık gelişiminin SİT almış olan grupta daha düşük olduğunu saptamışlardır^[3].

Yeni Allerjilerin Önlenmesi

SİT allerjik hastalıkların tedavisi için kullanılmaktadır; ancak önleyici etkilerinin olduğuna dair görüşler de bulunmaktadır. Allerjik duyarlılık genelde hayatın ilk yıllarında başlar ve ilk 10 yıl içinde semptomlar ortaya çıkar. SİT'nin daha yaşlı olan hastalarda çocuk yaş grubuna göre daha az etkili olduğu bilinmektedir. Ayrıca, astımda hava yollarındaki inflamasyon ve remodeling SİT'nin etkinliğini azaltan faktörlerdir.

Sadece ev tozu akarı allerjisi bulunan altı yaşından küçük astımlı bir grup çocuğun üzerinde yapılan prospektif, nonrandomize çalışmada, üç yıl boyunca SİT'nin yeni allerjilerin gelişimini önleyip önleyemediği incelenmiştir^[44]. Bu çalışmada standardize allerjenlerle SİT uygulanan, sadece ev tozu akarı duyarlı 22 çocuk SİT uygulanmayan, sadece ev tozu akarı duyarlı, yaşları eşleştirilmiş 22 çocuk ile karşılaştırılmıştır. SİT uygulanan hastaların %45'inde yeni duyarlılık gelişmezken, kontrol grubunun hepsinde yeni sensitizasyon gelişmiştir. Bu çalışma, sadece ev tozu akarı allerjisi olan hastalarda SİT'nin yeni duyarlılık gelişmesini önleyerek allerjinin doğal seyrini değiştirdiğini göstermiştir. Bu sonucu destekleyen diğer bir çalışmada ise, üç yıl üst üste pre-seasonal çayır polen immünoterapisi alan hastalarda SİT kesildikten altı yıl sonra kontrol gru-

bunun %100'ünde perennial allerjen duyarlılığı gelişirken, SİT grubunda bu oran %61 olmuştur^[3].

Rinitli Hastalarda Astım Gelişiminin Önlenmesi

Sadece allerjik rinokonjunktiviti olan hastalara SİT uygulandığında astım gelişimi engellenebilir. Spesifik allerjen immünoterapinin astım gelişimini engelleyip engelleyemeyeceği sorusuna cevap bulmak için 7-13 yaş grubu çocuklarda "Önleyici Allerji Tedavisi" adlı çalışma yapılmıştır^[6]. Çok-merkezli olarak yapılan bu çalışmada, çayır ve/veya huş ağacı poleni duyarlılığı bulunan allerjik rinitli 205 çocuk iki gruba randomize edilmiş, birinci gruba üç yıl süre ile subkütan SİT uygulanırken, diğer grup açık kontrol grubunu oluşturmuş, bu gruba sadece semptomatik tedavi verilmiştir. Astımı olmayan grupta SİT uygulanan çocuklar kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı oranda daha az astım semptomu geliştirmişler, (odds ratio: 2.52; p< 0.05) bu grupta SİT sonrası nonspesifik bronş duyarlılığı anlamlı oranda düzelmiştir (p< 0.05)^[6]. Ayrıca, aynı hasta grubunda tedavi kesildikten iki yıl sonra da immünoterapinin astım gelişimini engelleyici etkisinin devam ettiği gösterilmiştir^[45].

GÜVENİLİRLİK

Winther ve arkadaşları çift-kör plasebo kontrollü bir çalışma sonucunda sistemik reaksiyon riskini çayır polen SİT için %3.3, huş ağacı poleni SİT için %0.7 olarak bulmuştur^[46]. Allerjen immünoterapinin majör riski anafilaksidir^[47,48]. SİT uygulanan hastanın astımlı olması sistemik reaksiyonlar için önemli bir risk faktörüdür^[49-51]. Yan etki açısından en riskli dönem, doz artışının yapıldığı dönemdir. Bu nedenle allerjen immünoterapi, anafilaksinin erken semptom ve bulgularını tanıyabilen ve acil müdahale yapabilen eğitimli bir doktorun gözetimi altında uygulanmalıdır^[51]. İmmünoterapinin risklerini azaltacak öneriler şöyle sıralanabilir:

- Enjeksiyon öncesinde hastanın genel sağlık durumu değerlendirilmeli (örneğin; astım atağı).
- Enjeksiyon öncesinde hastanın solunum fonksiyonları PEF ile değerlendirilmeli, PEF

değeri hastanın en iyi değerlerinin %80'inden düşükse enjeksiyon yapılmamalıdır.

- Daha önce anafilaksi semptomları olmuşsa ve SİT'ye devam ediliyorsa doz azaltılmalıdır.

- Fazla duyarlı hastalarda başlangıç dozu daha düşük olmalıdır.

- Enjeksiyon sonrası hasta en az 30 dakika gözlenmelidir.

- Geç reaksiyon (> 24 saat süren lokal reaksiyon, > 30 dakikada gelişen sistemik reaksiyon) gözlenen hastalar yakından takip edilmelidir.

- Uygulama hatalarını en aza indirmek için sürekli kontrol yapılmalıdır.

- Yeni allerjen ekstresine geçerken veya > 7 gün enjeksiyona ara verilmişse doz azaltılmamalıdır.

- Duyarlı olunan allerjene maruziyet artmışsa ve/veya hastanın allerjik semptomları artmışsa doz azaltılmalıdır.

SİT kararı, allerjenlerin seçimi, uygulanması ve hastanın takibi mutlaka bir allerji uzmanı tarafından yapılmalıdır. Özellikle çocukluk yaş grubunda özel problemler ve sorunlar bulunması nedeniyle çocuklarda allerjen immünoterapinin uygulanmasına bu konuda deneyimli bir pediatrik allerji uzmanı karar vermelidir.

ÇOCUKLARDA SİT

- Çocuklarda SİT'nin allerjik rinokonjunktivit, allerjik rinit, allerjik astım ve venom allerjisinde etkili olduğu, yeni allerjen duyarlılıkları gelişimini ve rinitin astıma progresyonunu engellediği gösterilmiştir **A**^[8].

Lokal İmmünoterapi Uygulama Yolları

Yan etkileri azaltabilmek için yeni immünoterapi uygulama yolları araştırılmaktadır: Bunlardan bazıları ise yüksek doz allerjen dozları kullanılarak uygulanan;

- Nazal,
- Dil altı-yutma (sublingual-swallow),
- Oral immünoterapi şeklindedir.

Sublingual SİT'nin Etkinliği

Subkütan immünoterapide kullanılan kümülatif dozun en az 100 katı daha fazla kümülatif doz kullanılarak uygulanan dil altı-yutma

(sublingual-swallow) spesifik immünoterapinin (SLİT) etkinliği saptanmıştır. Yirmi iki çalışma ve 979 hastanın değerlendirildiği bir meta-analizde, allerjik rinit tedavisinde SLİT plaseboya üstün bulunmuştur^[52]. Yirmi beş çalışma ve 1000'in üzerinde hastanın katıldığı bir meta-analizde SLİT'in astım semptom + ilaç skoruna, akciğer fonksiyonuna ve genel düzelmeye etkili, ancak astım semptomlarına etkisiz olduğu bulunmuştur^[53].

Sublingual SİT'nin Güvenilirliği

Çift-kör plasebo kontrollü çalışmalarda SLİT'in iyi tolere edildiği rapor edilmiştir. En sık rastlanan yan etkiler lokal (ağızda kaşıntı, şişme) ve gastrointestinal sistem (GİS)'le (bulantı, kusma, ishal, mide ağrısı) ilgilidir. Nadir de olsa SLİT ile anafilaksi de bildirilmiştir^[54,55].

SLİT ile Subkütan İmmünoterapinin Karşılaştırılması

SLİT ile subkütan immünoterapinin karşılaştırıldığı çift-kör çalışmalarda, gruplardaki hasta sayısı az olduğu için klinik etkinlik açısından aralarında fark gözlenmemiştir^[56,57].

SİT'İN ETKİ MEKANİZMALARI

SİT'nin etki mekanizmaları hem karmaşıktır, hem de kullanılan allerjene (inhalan veya venom) ve aşılama kullanılan yola (subkütan enjeksiyon, oral-sublingual, nazal) göre değişebilir.

SİT'nin etki mekanizmasıyla ilgili yapılan ilk çalışmalar, immünglobulin düzeylerine (IgE, IgG ve IgG subklasları) ve özellikle "bloke edici" IgG'ye odaklanmıştır^[58-60]. Polen allerjisi olan hastalarda başlangıçta IgE düzeylerindeki artışı mevsimsel IgE yükselmesindeki körleşme izler ve birkaç yıl içinde allerjen spesifik IgE düzeylerinin tedricen düştüğü gözlenir. Bu düşüş, allerjen spesifik IgG (bloke edici antikor) düzeyindeki yükselme ile birliktedir. Ancak her iki parametre de immünoterapiye verilen klinik cevapla paralellik göstermez^[61]. Bununla birlikte, SİT sırasında immünglobulinlerin bağlanma kapasitesinde değişiklik olabileceği düşünülmektedir. Bundan başka, spesifik allerji aşısının oluşturduğu bloke edici antikorların allerjen prezentasyonunu engelleyerek CD⁴⁺ T-hücrelerinin aktivasyonunu önlediği öne sürülmüştür^[62]. Venom immünoterapide

erken dönemdeki serum spesifik IgG düzeyindeki artış klinik düzelmeye korelasyon göstermekle birlikte, tedaviden birkaç yıl sonra IgG'nin sağladığı koruma devam etmemektedir. Yakın zamanda yayınlanan bir çalışmada, SİT uygulanan hastaların serumlarından elde edilen allerjen spesifik IgG'nin antijen sunan hücrelere bağlanarak allerjen sunumunu arttıran allerjen-IgE kompleksinin oluşumunu bozduğu öne sürülmüştür^[63].

Yeni çalışmalar, SİT'nin etkisinin doğal allerjen ile karşılaşma sonucu gelişen T-hücre cevabının modifiye edilmesine bağlı olduğunu göstermektedir^[64]. Kan ve hedef organda yapılan çalışmalarla T-lenfosit cevabının Th2 tipinden (IL-4 ve IL-5 üretirler) Th1 tipe (ağırlıklı olarak IFN- γ üretirler) doğru kaydığı öne sürülmüştür^[65]. İmmünoterapi öncesi ve sonrası yapılan nazal mukoza çalışmasında geç nazal cevabın baskılandığı, IFN- γ ve IL-12 mRNA taşıyan hücre sayısının arttığı saptanmıştır. Öyleyse immünoterapi ya immün sapma (Th1/Th0'da artış) ile, ya T-hücre anarjisi (Th2/Th0'da düşüş) ile, daha büyük olasılıkla ise her iki mekanizmayla birlikte T-hücre cevabını modifiye ederek etkisini göstermektedir^[66,67]. İmmünoterapi boyunca ve sonrasında allerjen spesifik T-hücrelerinin antijene karşı verdikleri çoğalma cevabının belirgin bir şekilde azaldığı, son yayınlara göre bu etkinin bir immünsüpresif sitokin olan IL-10 sayesinde olduğu düşünülmektedir^[68]. IL-10 ve/veya TGF- β 'yı sekrete eden regülatuar T-hücrelerinin başarılı SİT'de çok önemli rollerinin olduğunu gösteren kanıt sayısı giderek artmaktadır^[69]. Başarılı SİT'nin IL-10 ve TGF- β salınımını, CD4⁺CD25⁺ regülatuar T-hücre popülasyonu oluşumuna neden olduğu gözlenmiştir^[70,71]. IL-10'un B hücre antijen-spesifik IgE'yi azaltırken IgG4 düzeyini arttırdığı, mast hücre, eozinofil ve T-hücreden proinflamatuvar sitokin salınımını azalttığı ve CD28 kostimülatuar yolu inhibe ederek T-hücrelerde toleransa neden olduğu gösterilmiştir^[70]. SİT'nin diğer bir olası etki mekanizması ise inflamatuvar hücre göçünü, aktivasyonunu ve mediatör salınımını azaltması olabilir. Polen allerjisi olan hastalara uygulanan geleneksel immünoterapinin allerjen provokasyonu sonrası nazal lavaaj sıvısı ve biyopsilerinde görülen erken dönem mast hücre mediatör salınımını ve eozinofil sayısını

azaltması bu etkiyi destekleyen bir bulgudur^[72,73].

GELECEKTEKİ AŞILAR

Anti-IgE

Polen allerjisi olan hastalara polen mevsiminde subkütan SİT'ye ek olarak anti-IgE tedavisi verildiğinde ek klinik etkinlik sağlanabildiği gösterilmiştir^[74]. Başka bir çalışmada, çayır poleni allerjisi olan hastalara mevsim öncesi SİT uygulandıktan sonra polen mevsiminde anti-IgE tedavisi verildiğinde rinokonjunktivit semptom skorlarının ve ilaç kullanımının azaldığı gösterilmiştir^[75].

Adjuvanlar

Adjuvan olarak kullanılan alüminyumun Th2 tip cevabı baskılandığı ve LPS derivatif olan monofosforil lipid (MPL)'in Th1 cevabı arttırdığı bilinmektedir^[76,77]. Allerjik rinitli hastalarda çayır polen ekstresi ile adjuvan olarak MPL kombinasyonu kullanıldığında klinik düzelmeye gözlenmiştir^[78].

Oligodeoksinükleotidler

DNA teknolojisi sayesinde Th1 tip cevabı arttıran oligodeoksinükleotidlere (immünotimulan sekans) konjuge allerjenler geliştirilmiştir^[79,80]. DNA konjuge "ragweed" allerjen immünoterapi ile yapılan Faz II çalışmalarının sonuçları yüz güldürücüdür^[81].

Peptit İmmünoterapi

Allerjenlerin tümü yerine sentezlenmiş peptit parçacıkları ile yapılan peptit immünoterapi ile IgE'ye bağlanmadan T-hücre cevabının değiştirilebildiği (Th2 yanıtını azaltıp IL-10 salınımını ve regülatuar T-hücre aktivitesini arttırdığı) gösterilmiştir^[82]. IgE'ye bağlanmayan T-hücre epitop peptitleri ile kedi ve venom immünoterapi yapılmıştır^[82]. Yüksek doz peptit immünoterapi ile yapılan çalışmada sık yan etki gözlenmiştir^[82]. Peptit immünoterapide optimal doz, doz aralığı ile ilgili çalışmalar devam etmektedir.

Rekombine Allerjenler

Allerjen spesifik IgE'ye bağlanma kapasitesi azaltılmış, ancak immünojenitesi korunmuş rekombine allerjenler sayesinde IgE bağımlı yan etkilerin daha az görüldüğü SİT yapılabilmesi için çalışmalar yapılmaktadır. Rekombine çayır polen allerjenleri ile yapılan bir çalışma

sonucunda mevsimsel semptomlar ve ilaç ihtiyacında plaseboya göre azalma gözlenmiştir^[83].

Sonuç olarak, günümüzde halen daha allerjik hastalıkların doğal seyrini değiştirme yeteneğine sahip tek tedavi seçeneği SİT'dir. Allerjen immünoterapisi klinik olarak uygun allerjenlere karşı spesifik IgE antikorları gösterilebilen ve allerjik semptomların allerjen immünoterapinin zaman ve risklerini garanti edebildiği hastalarda endikedir. Hasta seçimi önemlidir ve etkinliğin yan etkilerin riskini dengeleyebilmesi gerekmektedir. Yan etkileri daha az, klinik etkisi daha fazla olan yeni aşular ile ilgili arayışlar sürmektedir.

KAYNAKLAR

1. Bousquet J, Lockey R, Malling HJ, (ed). World Health Organization Position Paper. Allergen immunotherapy: Therapeutical vaccines for allergic diseases. *Allergy* 1998;53(Suppl 54):3-4.
2. Durham SR, Walker SM, Varga EM, et al. Long-term clinical efficacy of grass-pollen immunotherapy. *N Engl J Med* 1999;341:468-75.
3. Eng PA, Reinhold M, Gnehm HP. Long-term efficacy of preseasonal grass pollen immunotherapy in children. *Allergy* 2002;57:306-12.
4. Pajno GB, Barberio G, De Luca F, et al. 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.
5. Purello-D'Ambrosio F, Gangemi S, Merendino RA, 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.
6. Moller C, Dreborg S, Ferdousi HA, et al. Pollen immunotherapy reduces the development of asthma in children with seasonal rhinoconjunctivitis (the PAT-study). *J Allergy Clin Immunol* 2002;109:251-6.
7. Alvarez-Cuesta E, Bousquet J, Canonica GW, et al. EAACI, Immunotherapy Task Force. Standards for practical allergen-specific immunotherapy. *Allergy* 2006;61:1-20.
8. Joint Task Force on Practice Parameters; American Academy of Allergy, Asthma and Immunology; American College of Allergy, Asthma and Immunology; Joint Council of Allergy, Asthma and Immunology. Allergen immunotherapy: A practice parameter second update. *J Allergy Clin Immunol* 2007;120(3 Suppl):25-85.
9. Noon L. Prophylactic inoculation against hay fever. *Lancet* 1911;i:1572-3.
10. Bousquet J, Michel F. Standardization of allergens. In: Spector S (ed). *Provocation Testing in Clinical Practice*. NY: Marcel Dekker, 1994:p15-50.
11. Tabar AI, Echechippa S, Garcia BE, et al. Double-blind comparative study of cluster and conventional immunotherapy schedules with dermatophagoides pteronyssinus. *J Allergy Clin Immunol* 2005;116:109-18.
12. Cox L. Accelerated immunotherapy schedules: Review of efficacy and safety. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2006;97:126-40.
13. Mauro M, Russello M, Alesina R, et al. Safety and pharmacoeconomics of a cluster administration of mite immunotherapy compared to the traditional one. *Allerg Immunol* 2006;38:31-4. Ib
14. Van Metre TE, Adkinson NF, Amodio FJ, et al. A comparison of immunotherapy schedules for injection treatment of ragweed pollen hay fever. *J Allergy Clin Immunol* 1982;69:181-93. Ib
15. Nielsen L, Johnsen CR, Mosbech H, et al. Antihistamine premedication in specific cluster immunotherapy: A doubleblind, placebo-controlled study. *J Allergy Clin Immunol* 1996;97:1207-13. Ib
16. Portnoy J, Bagstad K, Kanarek H, et al. Premedication reduces the incidence of systemic reactions during inhalant rush immunotherapy with mixtures of allergenic extracts. *Ann Allergy* 1994;73:409-18. Ib
17. Casale TB, Busse WW, Kline JN, et al. Omalizumab pretreatment decreases acute reactions after rush immunotherapy for ragweed-induced seasonal allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 2006;117:134-40. Ib
18. Roll A, Hofbauer G, Ballmer-Weber BK, Schmid-Grendelmeier P. Safety of specific immunotherapy using a four-hour ultra-rush induction scheme in bee and wasp allergy. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2006;16:79-85. III
19. Schiavino D, Nucera E, Pollastrini E, et al. Specific ultrarush desensitization in Hymenoptera venom-allergic patients. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2004;92:409-13. III
20. Golden DB, Kagey-Sobotka A, Lichtenstein LM. Survey of patients after discontinuing venom immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 2000;105:385-90.
21. Lerch E, Müller UR. Long-term protection after stopping venom immunotherapy: Results of restings in 200 patients. *J Allergy Clin Immunol* 1998;101:606-12.
22. Abramson M, Puy R, Weiner JM. Allergen immunotherapy for asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;4:CD001186.
23. Calderon MA, Alves B, Jacobson M, et al. Allergen injection immunotherapy for seasonal allergic rhinitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;1:CD001936.

24. Winther L, Malling HJ, Moseholm L, Mosbech H. Allergen-specific immunotherapy in birch-and grass-pollen-allergic rhinitis, I: Efficacy estimated by a model reducing the bias of annual differences in pollen counts. *Allergy* 2000;55:818-26.
25. Leynadier F, Banoun L, Dollois B, et al. Immunotherapy with a calcium phosphate-adsorbed five-grass-pollen extract in seasonal rhinoconjunctivitis: A double-blind, placebo-controlled study. *Clin Exp Allergy* 2001;31:988-96.
26. Keskin O, Tuncer A, Adalioglu G, et al. The effects of grass pollen allergoid immunotherapy on clinical and immunological parameters in children with allergic rhinitis. *Pediatr Allergy Immunol* 2006;17:396-407.
27. Frew AJ, Powell RJ, Corrigan CJ, Durham SR. UK Immunotherapy Study Group. Efficacy and safety of specific immunotherapy with SQ allergen extract in treatment-resistant seasonal allergic rhinoconjunctivitis. *J Allergy Clin Immunol* 2006;117:319-25.
28. Walker SM, Pajno G, Torres-Lima M, et al. Grass pollen immunotherapy for seasonal rhinitis and asthma: A randomised controlled trial. *J Allergy Clin Immunol* 2001;107:87-93.
29. Roberts G, Hurley C, Turcanu V, Lack G. Grass pollen immunotherapy as an effective therapy for childhood seasonal allergic asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2006;117:263-8.
30. Bodtger U, Poulsen LK, Jacobi HH, Malling HJ. The safety and efficacy of subcutaneous birch pollen immunotherapy: A one-year, randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Allergy* 2002;57:297-305.
31. Polosa R, Li Gotti F, Mangano G, et al. Monitoring of seasonal variability in bronchial hyper-responsiveness and sputum cell counts in non-asthmatic subjects with rhinitis and effect of specific immunotherapy. *Clin Exp Allergy* 2003;33:873-81.
32. Ferrer M, Burches E, Pelaez A, et al. Double-blind, placebo-controlled study of immunotherapy with *parietaria judaica*: Clinical efficacy and tolerance. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2005;15:283-92.
33. Grembiale RD, Camporota L, Naty S, et al. Effects of specific immunotherapy in allergic rhinitic individuals with bronchial hyperresponsiveness. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162:2048-52.
34. Varney VA, Tabbah K, Mavroleon G, Frew AJ. Usefulness of specific immunotherapy in patients with severe perennial allergic rhinitis induced by house dust mite: A double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Clin Exp Allergy* 2003;33:1076-82.
35. Maestrelli P, Zanolla L, Pozzan M, Fabbri LM. Regione Veneto Study Group on the "Effect of immunotherapy in allergic asthma." Effect of specific immunotherapy added to pharmacologic treatment and allergen avoidance in asthmatic patients allergic to house dust mite. *J Allergy Clin Immunol* 2004;113:643-9.
36. Alvarez-Cuesta E, Aragoneses-Gilsanz E, Mart'ın-Garc'ıa C, et al. Immunotherapy with depigmented glutaraldehyde-polymerized extracts: Changes in quality of life. *Clin Exp Allergy* 2005;35:572-8.
37. Ameal A, Vega-Chicote JM, Fern'andez S, et al. Double-blind and placebo-controlled study to assess efficacy and safety of a modified allergen extract of *Dermatophagoides pteronyssinus* in allergic asthma. *Allergy* 2005;60:1178-83.
38. Wang H, Lin X, Hao C, et al. A doubleblind, placebo-controlled study of house dust mite immunotherapy in Chinese asthmatic patients. *Allergy* 2006;61:191-7.
39. Frew AJ, Powell RJ, Corrigan CJ, Durham SR. UK Immunotherapy Study Group. Efficacy and safety of specific immunotherapy with SQ allergen extract in treatment-resistant seasonal allergic rhinoconjunctivitis. *J Allergy Clin Immunol* 2006;117:319-25.
40. Nanda A, O'Connor M, Anand M, et al. Dose dependence and time course of the immunologic response to administration of standardized cat allergen extract. *J Allergy Clin Immunol* 2004;114:1339-44.
41. Hunt KJ, Valentine MD, Sobotka AK, et al. A controlled trial in insect hypersensitivity. *New Engl J Med* 1978;299:157-61.
42. Brown S, Wiese M, Blackman K, Heddle R. Ant venom immunotherapy: A double blind, placebo controlled cross-over trial. *Lancet* 2003;361:1001-6.
43. Giovanni Passalacqua, Stephen R. Durham, in cooperation with the Global Allergy and Asthma European Network (GA2 LEN) Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma update: Allergen immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 2007;119:881-91.
44. Des Roches A, Paradis L, Menardo JL, et al. 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.
45. Niggemann B, Jacobsen L, Dreborg S, et al. Five-year follow up on the PAT study: Specific immunotherapy and long-term prevention of asthma in children. *Allergy* 2006;61:865-9.
46. Winther L, Malling HJ, Mosbech H. Allergen-specific immunotherapy in birch- and grass-pollen-allergic rhinitis, II: Side-effects. *Allergy* 2000;55:827-35.
47. Lockey RF, Benedict LM, Turkeltaub PC, Bukantz SC. Fatalities from immunotherapy (IT) and skin testing (ST). *J Allergy Clin Immunol* 1987;79:660-77.
48. Stewart GE 2nd, Lockey RF. Systemic reactions from allergen immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 1992;90:567-78.
49. Bousquet J, Hejjaoui A, Dhivert H, et al. Immunotherapy with a standardized *Dermatophagoides pteronyssinus* extract. Systemic reactions during the rush protocol in patients suffering from asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1989;83:797-802.

50. Bousquet J, Michel FB. Safety considerations in assessing the role of immunotherapy in allergic disorders. *Drug Saf* 1994;10:5-17.
51. Personnel and equipment to treat systemic reactions caused by immunotherapy with allergenic extracts. American Academy of Allergy and Immunology. *J Allergy Clin Immunol* 1986;77:271-3.
52. Wilson DR, Torres L, Durham SR. Sublingual immunotherapy for allergic rhinitis. *Allergy* 2005;60:3-8.
53. Calamita Z, Saconato H, Pela AB, Atallah NA. Efficacy of sublingual immunotherapy in asthma: Systematic review of randomized clinical trials. *Allergy* 2006;61:1162-72.
54. Dunsky EH, Goldstein FM, Dvorin J, Belecanech GA. Anaphylaxis to sublingual immunotherapy. *Allergy* 2006;61:1235.
55. Antico A, Pagani M, Crema A. Anaphylaxis by latex sublingual immunotherapy. *Allergy* 2006; 61:1236.
56. Quirino T, Iemoli 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.
57. Khinchi MS, Poulsen LK, Carat F, et al. Clinical efficacy of sublingual and subcutaneous birch pollen allergen-specific immunotherapy: A randomized, placebo controlled, double-blind, double-dummy study. *Allergy* 2004;59:45-53.
58. Gleich GJ, Zimmermann EM, Henderson LL, Yunginger JW. Effect of immunotherapy on immunoglobulin E and immunoglobulin G antibodies to ragweed antigens: A six-year prospective study. *J Allergy Clin Immunol* 1982;70:261-71.
59. Van-der-Zee JS, Aalberse RC. The role of IgG in immediate-type hypersensitivity. *Eur Respir J* 1991;13 (Suppl):91-6.
60. Lichtenstein LM, Holtzman NA, Burnett LS. A quantitative in vitro study of the chromatographic distribution and immunoglobulin characteristics of human blocking antibody. *J Immunol* 1968;101:317-24.
61. Bousquet J, Maasch H, Martinot B, et al. Double-blind, placebo-controlled immunotherapy with mixed grass-pollen allergoids. II. Comparison between parameters assessing the efficacy of immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 1988;82:439-46.
62. van Neerven RJ, Wikborg T, Lund G, et al. Blocking antibodies induced by specific allergy vaccination prevent the activation of CD4+ T cells by inhibiting serum-IgE-facilitated allergen presentation. *J Immunol* 1999;163:2944-52.
63. Wachholz PA, Soni NK, Till SJ, Durham SR. Inhibition of allergen-IgE binding to B cells by IgG antibodies after grass pollen immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 2003;112:915-22.
64. Durham SR, Till SJ. Immunologic changes associated with allergen immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 1998;102:157-64.
65. Secrist H, Chelen CJ, Wen Y, et al. Allergen immunotherapy decreases interleukin 4 production in CD4+ T cells from allergic individuals. *J Exp Med* 1993;178:2123-30.
66. Varney VA, Hamid QA, Gaga M, et al. Influence of grass pollen immunotherapy on cellular infiltration and cytokine mRNA expression during allergen-induced late-phase cutaneous responses. *J Clin Invest* 1993 ;92:644-51.
67. Ebner C, Siemann U, Bohle B, et al. Immunological changes during specific immunotherapy of grass pollen allergy: Reduced lymphoproliferative responses to allergen and shift from TH2 to TH1 in T-cell clones specific for Phl p 1, a major grass pollen allergen. *Clin Exp Allergy* 1997;27:1007-15.
68. Akdis CA, Blaser K. IL-10-induced anergy in peripheral T cell and reactivation by microenvironmental cytokines: Two key steps in specific immunotherapy. *FASEB J* 1999;13:603-9.
69. Akdis M, Akdis C. Mechanisms of allergen-specific immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 2007;119:780-9.
70. Francis JN, Till SJ, Durham SR. Induction of IL-10/CD41CD251 T cells by grass pollen immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 2003;111:1255-61. LB
71. Jutel M, Akdis M, Budak F, et al. IL-10 and TGF-beta cooperate in the regulatory T cell response to mucosal allergens in normal immunity and specific immunotherapy. *Eur J Immunol* 2003;33:1205-14. Iib
72. Bousquet J, Becker WM, Hejjaoui A, et al. Differences in clinical and immunologic reactivity of patients allergic to grass pollens and to multiple-pollen species. II. Efficacy of a double-blind, placebo-controlled, specific immunotherapy with standardized extracts. *J Allergy Clin Immunol* 1991;88:43-53.
73. Durham SR, Ying S, Varney VA, et al. Grass pollen immunotherapy inhibits allergen-induced infiltration of CD4+ T lymphocytes and eosinophils in the nasal mucosa and increases the number of cells expressing messenger RNA for interferon-gamma. *J Allergy Clin Immunol* 1996;97:1356-65.
74. Kuehr J, Brauburger J, Zielen S, et al. Efficacy of combination treatment with anti-IgE plus specific immunotherapy in polysensitized children and adolescents with seasonal allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 2002;109:274-80.
75. Rolinck-Werninghaus C, Hamelmann E, Keil T, et al. The co-seasonal application of anti-IgE after preseasonal specific immunotherapy decreases ocular and nasal symptom scores and rescue medication use in grass pollen allergic children. *Allergy* 2004;59:973-9.

76. Wilcock LK, Francis JN, Durham SR. Aluminium hydroxide downregulates T helper 2 responses by allergen-stimulated human peripheral blood mononuclear cells. *Clin Exp Allergy* 2004;34:1373-8.
77. Puggioni F, Durham SR, Francis JN. Monophosphoryl lipid A (MPL)* promotes allergen-induced immune deviation in favour of Th1 responses. *Allergy* 2005;60:678-84.
78. Drachenberg KJ, Wheeler A, Stubner P, Horak F. A well tolerated grass pollen specific allergy vaccine containing a novel adjuvant MPL reduces allergy symptoms after only four preseasonal injections. *Allergy* 2001;56:498-505.
79. Horner AA, Takabayashi K, Zubeldia JM, Raz E. Immunostimulatory DNA-based therapeutics for experimental and clinical allergy. *Allergy* 2002;57(Suppl 72):24-9.
80. Tighe H, Takabayashi K, Schwartz D, et al. Conjugation of immunostimulatory DNA to the short ragweed allergen Amb a 1 enhances its immunogenicity and reduces its allergenicity. *J Allergy Clin Immunol* 2000;106:124-34.
81. Simons FE, Shikishima Y, Van Nest G, et al. Selective immune redirection in humans with ragweed allergy by injecting Amb a 1 linked to immunostimulatory DNA. *J Allergy Clin Immunol* 2004;113:1144-51.
82. Larche M. Update on the current status of peptide immunotherapy derived from a variety of allergens. *J Allergy Clin Immunol* 2007;119:906-9.
83. Niederberger V, Horak F, Vrtala S, et al. Vaccination with genetically engineered allergens prevents progression of allergic disease. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004;101(Suppl 2):14677-82.