

# BÖLÜM 18

## İMMÜNÖTERAPİ

Cevriye Kübra CENKÇİ<sup>1</sup>

### GİRİŞ

Astım ve alerjik rinit çocuk ve erişkin yaş grubunda sıklığı giderek artan kronik solunum yolu hastalıklarındandır. Alerjik rinit, ergenlerin yaklaşık %15'ini etkileyen en yaygın atopik hastalıklardan biridir (1). Semptomatik alerjik rinit, düşük yaşam kalitesi ve düşük okul performansı ile ilişkilidir (2). Yetişkin popülasyonda, semptomatik alerjik rinit nedeniyle iş üretkenliği kaybından kaynaklanan maliyetler, astımdan kaynaklanan maliyetlerden daha yüksektir (3). Ayrıca çocukluk döneminde başlayan alerjik rinit ileri yaşlarda astım riskini en az iki kat artıran durumlardan biridir (1).

Alerjen immünoterapi, alerjik inflamasyonu ve buna bağlı olarak alerji semptomlarını, hastalık şiddetini ve ilaç gereksinimlerini azaltır. İmmünoterapinin, alerjik rinitin astıma ilerlemesi ve ayrıca astım şiddeti üzerinde koruyucu etkileri vardır (4-8). Alerjen immünoterapi sadece semptomları iyileştirme, ilaç ihtiyacını azaltma değil, aynı zaman-

da tedavi süresinin de ötesinde spesifik toleransı indüklemeye ve yeni alerjik durumların gelişmesini önleme kapasitesini gösteren tek tedavi şeklidir (9).

### İMMÜNÖTERAPİ TANIMI

Alerjen spesifik immünoterapi, hastanın duyarlı olduğu alerjenin belirli aralıklarla ve giderek artan dozlarda hastaya verilerek bu alerjene karşı hastada tolerans gelişmesini amaçlayan bir tedavi şeklidir. Bu yöntem ilk defa 1911 yılında Leonard Noon ve John Freeman tarafından alerjik rinit tedavisinde kullanılmıştır (10-12). Alerjik rinit tedavisinde, çocuklar ve ergenlerde etkili bir tedavi olarak belirli alerjen immünoterapi ürünleri için güçlü kanıtlar vardır. Bununla birlikte, bazı ürünler için kanıtlar yeterli değildir. Çocuklara alerjen immünoterapi reçete edilirken, hastaların özellikleri, aile tercihleri ve klinisyenin kendi deneyim ve kaynakları son derece önemlidir. Astımda, çocuklarda alerjen immünoterapiyi destekleyen kanıtlar, özellikle alerjen

<sup>1</sup> Uzm. Dr., Liv Hospital Vadistanbul Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, dr.ckc@hotmail.com



SLİT'de tipik olarak tedavi alanların yarısına yakınında kaşıntı, dudak ve dil şişmesi gibi yan etkiler görülür, sistemik yan etki görülme ihtimali düşük de olsa akılda tutulmalıdır (42).

## İMMÜNÖTERAPİ TAKİBİ VE SÜRESİ

İmmünoterapi uygulanan hastada immünoterapinin etkisi 6-12 ayda bir değerlendirilmelidir. Günümüzde tedavi süresi hala tartışılmakla beraber rehberlerde önerilen, immünoterapinin alerjik hastalığın doğal seyri üzerindeki etkisinin görülmesinde birbirini izleyen en az üç yıl düzenli uygulamanın gerekli olduğudur. İnhalan alerjenlerle SKİT veya SLİT için en az üç yıl tedavi önerilmektedir. Bir yıl süre ile idame doz uygulanan hastada alerjik semptomlar üzerinde hiç olumlu etki görülmediyse immünoterapinin kesilmesine karar verilebilir. (9, 38, 44).

## SONUÇ

İmmünoterapi, alerjik astım ve alerjik rinit tedavisinde hastalık semptomlarını iyileştirme, ilaç ihtiyacını azaltma ve spesifik toleransın indüklenmesiyle yeni alerjik durumların gelişmesini önleme kapasitesini gösteren tek terapidir. Alerjik hastalıkların tedavisinde birinci basamağı oluşturan alerjiden korunma ve ilaç tedavisinden sonra gelmektedir. Alerjik rinitli hastalarda astım gelişimini önleyebildiği gösterilmiştir. Astım olan hastalarda ise semptomları azaltarak hastalık kontrolünü sağlayabilmektedir. Tedavide uygun hasta ve alerjen ekstresi seçimi yanında tedavinin mutlaka bir alerji uzmanı tarafından yönetilmesi gerekir (4-9).

Hem SKİT hem de SLİT'in etkinliğine dair açık kanıtlar vardır (47). Bir uygulamanın diğerine üstünlüğü net olarak gösterilememiştir. Her iki yol da yeterli IgG4 üretimini, alerjene özgü toleransı ve bazofil baskılanmasını indüklemektedir fakat SKİT'de daha güçlü IgG4 artışı ve IgE düşüşü de gözlenir. Semptom ve ilaç skorları için uygulayıcılarda SKİT'i tercih etme eğilimi vardır. SKİT, daha erken duyarsızlaştırma ile etkilerin daha erken başlamasını sağlamaktadır (57, 58). SLİT ise daha

güvenli ve kolay uygulanabilir bir seçenektir (51). Yeni alternatif yollar olarak İLİT ve EİT'nin daha tercih edilebilir yollar olabilmesi için daha çok çalışmaya ihtiyaç vardır (9, 51).

## KAYNAKLAR

1. Ait-Khaled N, Pearce N, Anderson HR, Ellwood P, Montefort S, Shah J. Global map of the prevalence of symptoms of rhinoconjunctivitis in children: The International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) Phase Three. *Allergy*. 2009;64(1):123-48.
2. Walker S, Khan-Wasti S, Fletcher M, Cullinan P, Harris J, Sheikh A. Seasonal allergic rhinitis is associated with a detrimental effect on examination performance in United Kingdom teenagers: case-control study. *J Allergy Clin Immunol*. 2007;120(2):381-7.
3. Brożek JL, Bousquet J, Agache I, Agarwal A, Bachert C, Bosnic-Anticevich S, et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) guidelines-2016 revision. *J Allergy Clin Immunol*. 2017;140(4):950-8.
4. Cardona V, Luengo O, Labrador-Horrillo M. Immunotherapy in allergic rhinitis and lower airway outcomes. *Allergy*. 2017;72(1):35-42.
5. Dhami S, Nurmatov U, Arasi S, Khan T, Asaria M, Zaman H, et al. Allergen immunotherapy for allergic rhinoconjunctivitis: A systematic review and meta-analysis. *Allergy*. 2017;72(11):1597-631.
6. Di Bona D, Plaia A, Leto-Barone MS, La Piana S, Macchia L, Di Lorenzo G. Efficacy of allergen immunotherapy in reducing the likelihood of developing new allergen sensitizations: a systematic review. *Allergy*. 2017;72(5):691-704.
7. Schmitt J, Wüstenberg E, Küster D, Mücke V, Serup-Hansen N, Tesch F. The moderating role of allergy immunotherapy in asthma progression: Results of a population-based cohort study. *Allergy*. 2020;75(3):596-602.
8. Morjaria JB, Caruso M, Rosalia E, Russo C, Polosa R. Preventing progression of allergic rhinitis to asthma. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2014;14(2):412.
9. Alvaro-Lozano M, Akdis CA, Akdis M, Alviani C, Angier E, Arasi S, et al. EAACI Allergen Immunotherapy User's Guide. *Pediatr Allergy Immunol*. 2020;31 Suppl 25(Suppl 25):1-101.
10. Nelson HS. Immunotherapy for Inhalant Allergens. In: Adkinson Jr NF BB, Busse WW, Holgate ST, Lemanske Jr RF, Simons FER, editor. *Middleton's Allergy Principles and Practice*. Seventh edition ed. Philadelphia: Mosby Elsevier; 2009. p. 1657-77.
11. Noon L. Prophylactic inoculation against hay fever. *Int Arch Allergy Appl Immunol*. 1953;4(4):285-8.
12. Freeman J. Further observations on the treatment of hay fever by hypodermic inoculations of pollen vaccine. *Historical document*. *Ann Allergy*. 1960;18:427-34.
13. Sapan N. Immunotherapy in allergy/Alerjik hastalıklarda immünoterapi. *Turkish Pediatrics Archive*. 2010:225-32.

14. Mensah GA, Kiley JP, Gibbons GH. Generating evidence to inform an update of asthma clinical practice guidelines: perspectives from the National Heart, Lung, and Blood Institute. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2018;142(3):744-8.
15. Platts-Mills TA, Schuyler AJ, Erwin EA, Commins SP, Woodfolk JA. IgE in the diagnosis and treatment of allergic disease. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2016;137(6):1662-70.
16. Kucuksezer UC, Ozdemir C, Akdis M, Akdis CA. Precision/personalized medicine in allergic diseases and asthma. *Archivum immunologiae et therapiae experimentalis*. 2018;66(6):431-42.
17. Igde M, Igde FA, Yazici Z. Herpes simplex type I infection and atopy association in Turkish children with asthma and allergic rhinitis. *Iran J Allergy Asthma Immunol*. 2009;8(3):149-54.
18. Wang M, Tan G, Eljaszewicz A, Meng Y, Wawrzyniak P, Acharya S, et al. Laundry detergents and detergent residue after rinsing directly disrupt tight junction barrier integrity in human bronchial epithelial cells. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2019;143(5):1892-903.
19. Katsoulis K, Ismailos G, Kipourou M, Kostikas K. Microbiota and asthma: Clinical implications. *Respiratory Medicine*. 2019;146:28-35.
20. Breiteneder H, Diamant Z, Eiwegger T, Fokkens WJ, Traidl-Hoffmann C, Nadeau K, et al. Future research trends in understanding the mechanisms underlying allergic diseases for improved patient care. *Allergy*. 2019;74(12):2293-311.
21. Głobińska A, Boonpiyathad T, Satitsuksanoa P, Kleuskens M, van de Veen W, Sokolowska M, et al. Mechanisms of allergen-specific immunotherapy: Diverse mechanisms of immune tolerance to allergens. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2018;121(3):306-12.
22. Ozdemir C, Kucuksezer UC, Akdis M, Akdis CA. The concepts of asthma endotypes and phenotypes to guide current and novel treatment strategies. *Expert Rev Respir Med*. 2018;12(9):733-43.
23. van de Veen W, Stanic B, Wirz OF, Jansen K, Globinska A, Akdis M. Role of regulatory B cells in immune tolerance to allergens and beyond. *J Allergy Clin Immunol*. 2016;138(3):654-65.
24. Boonpiyathad T, Sokolowska M, Morita H, Rückert B, Kast JI, Wawrzyniak M, et al. Der p 1-specific regulatory T-cell response during house dust mite allergen immunotherapy. *Allergy*. 2019;74(5):976-85.
25. Palomares O, Akdis M, Martín-Fontecha M, Akdis CA. Mechanisms of immune regulation in allergic diseases: the role of regulatory T and B cells. *Immunol Rev*. 2017;278(1):219-36.
26. Novak N, Mete N, Bussmann C, Maintz L, Bieber T, Akdis M, et al. Early suppression of basophil activation during allergen-specific immunotherapy by histamine receptor 2. *J Allergy Clin Immunol*. 2012;130(5):1153-8.e2.
27. Zhang W, Lin C, Sampath V, Nadeau K. Impact of allergen immunotherapy in allergic asthma. *Immunotherapy*. 2018;10(7):579-93.
28. Roberts G, Pfaar O, Akdis CA, Ansotegui IJ, Durham SR, Gerth van Wijk R, et al. EAACI Guidelines on Allergen Immunotherapy: Allergic rhinoconjunctivitis. *Allergy*. 2018;73(4):765-98.
29. Halken S, Larenas-Linnemann D, Roberts G, Calderón MA, Angier E, Pfaar O, et al. EAACI guidelines on allergen immunotherapy: Prevention of allergy. *Pediatr Allergy Immunol*. 2017;28(8):728-45.
30. Lei DK, Saltoun C. Allergen immunotherapy: definition, indications, and reactions. *Allergy Asthma Proc*. 2019;40(6):369-71.
31. Cox L, Nelson H, Lockey R, Calabria C, Chacko T, Finegold I, et al. Allergen immunotherapy: a practice parameter third update. *J Allergy Clin Immunol*. 2011;127(1 Suppl):S1-55.
32. Esch RE. Allergen immunotherapy: what can and cannot be mixed? *J Allergy Clin Immunol*. 2008;122(3):659-60.
33. Calderón MA, Vidal C, Rodríguez Del Río P, Just J, Pfaar O, Tabar AI, et al. European Survey on Adverse Systemic Reactions in Allergen Immunotherapy (EASSI): a real-life clinical assessment. *Allergy*. 2017;72(3):462-72.
34. Burks AW, Calderon MA, Casale T, Cox L, Demoly P, Jutel M, et al. Update on allergy immunotherapy: American Academy of Allergy, Asthma & Immunology/European Academy of Allergy and Clinical Immunology/PRACTALL consensus report. *J Allergy Clin Immunol*. 2013;131(5):1288-96.e3.
35. Durham SR, Walker SM, Varga EM, Jacobson MR, O'Brien F, Noble W, et al. Long-term clinical efficacy of grass-pollen immunotherapy. *N Engl J Med*. 1999;341(7):468-75.
36. Viswanathan RK, Busse WW. Allergen immunotherapy in allergic respiratory diseases: from mechanisms to meta-analyses. *Chest*. 2012;141(5):1303-14.
37. Dhami S, Kakourou A, Asamoah F, Agache I, Lau S, Jutel M, et al. Allergen immunotherapy for allergic asthma: A systematic review and meta-analysis. *Allergy*. 2017;72(12):1825-48.
38. Kiel MA, Röder E, Gerth van Wijk R, Al MJ, Hop WC, Rutten-van Mölken MP. Real-life compliance and persistence among users of subcutaneous and sublingual allergen immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol*. 2013;132(2):353-60.e2.
39. Ryan D, Gerth van Wijk R, Angier E, Kristiansen M, Zaman H, Sheikh A, et al. Challenges in the implementation of the EAACI AIT guidelines: A situational analysis of current provision of allergen immunotherapy. *Allergy*. 2018;73(4):827-36.
40. Canonica GW, Cox L, Pawankar R, Baena-Cagnani CE, Blaiss M, Bonini S, et al. Sublingual immunotherapy: World Allergy Organization position paper 2013 update. *World Allergy Organ J*. 2014;7(1):6.
41. Ozdemir C, Yazi D, Gocmen I, Yesil O, Aydogan M, Semic-Jusufagic A, et al. Efficacy of long-term sublingual immunotherapy as an adjunct to pharmacotherapy in house



- dust mite-allergic children with asthma. *Pediatr Allergy Immunol.* 2007;18(6):508-15.
42. Zielen S, Devillier P, Heinrich J, Richter H, Wahn U. Sublingual immunotherapy provides long-term relief in allergic rhinitis and reduces the risk of asthma: A retrospective, real-world database analysis. *Allergy.* 2018;73(1):165-77.
  43. Pfaar O. Sublingual immunotherapy with house dust mite tablets in children-The evidence-based journey of allergen immunotherapy proceeds. *Allergy.* 2018;73(12):2271-3.
  44. Durham SR, Emminger W, Kapp A, de Monchy JG, Rak S, Scadding GK, et al. SQ-standardized sublingual grass immunotherapy: confirmation of disease modification 2 years after 3 years of treatment in a randomized trial. *J Allergy Clin Immunol.* 2012;129(3):717-25.e5.
  45. Pajno GB, Bernardini R, Peroni D, Arasi S, Martelli A, Landi M, et al. Clinical practice recommendations for allergen-specific immunotherapy in children: the Italian consensus report. *Ital J Pediatr.* 2017;43(1):13.
  46. Agache I, Lau S, Akdis CA, Smolinska S, Bonini M, Cavkaytar O, et al. EAAACI Guidelines on Allergen Immunotherapy: House dust mite-driven allergic asthma. *Allergy.* 2019;74(5):855-73.
  47. Meadows A, Kaambwa B, Novielli N, Huissoon A, Fry-Smith A, Meads C, et al. A systematic review and economic evaluation of subcutaneous and sublingual allergen immunotherapy in adults and children with seasonal allergic rhinitis. *Health Technol Assess.* 2013;17(27):vi, xi-xiv, 1-322.
  48. Martínez-Gómez JM, Johansen P, Erdmann I, Senti G, Cramer R, Kündig TM. Intralymphatic injections as a new administration route for allergen-specific immunotherapy. *Int Arch Allergy Immunol.* 2009;150(1):59-65.
  49. Aini NR, Mohd Noor N, Md Daud MK, Wise SK, Abdullah B. Efficacy and safety of intralymphatic immunotherapy in allergic rhinitis: A systematic review and meta-analysis. *Clin Transl Allergy.* 2021;11(6):e12055.
  50. Hylander T, Latif L, Petersson-Westin U, Cardell LO. Intralymphatic allergen-specific immunotherapy: an effective and safe alternative treatment route for pollen-induced allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2013;131(2):412-20.
  51. Gunawardana NC, Durham SR. New approaches to allergen immunotherapy. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2018;121(3):293-305.
  52. Senti G, von Moos S, Kündig TM. Epicutaneous allergen administration: is this the future of allergen-specific immunotherapy? *Allergy.* 2011;66(6):798-809.
  53. Cox L. Accelerated immunotherapy schedules: review of efficacy and safety. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2006;97(2):126-37; quiz 37-40, 202.
  54. Portnoy J, Bagstad K, Kanarek H, Pacheco F, Hall B, Barnes C. Premedication reduces the incidence of systemic reactions during inhalant rush immunotherapy with mixtures of allergenic extracts. *Ann Allergy.* 1994;73(5):409-18.
  55. Greenhawt M, Oppenheimer J, Nelson M, Nelson H, Lockey R, Lieberman P, et al. Sublingual immunotherapy: A focused allergen immunotherapy practice parameter update. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2017;118(3):276-82.e2.
  56. Windom HH, Lockey RF. An update on the safety of specific immunotherapy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2008;8(6):571-6.
  57. Ozdemir C, Kucuksezer UC, Akdis M, Akdis CA. Mechanisms of Aeroallergen Immunotherapy: Subcutaneous Immunotherapy and Sublingual Immunotherapy. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2016;36(1):71-86.
  58. Ozdemir C, Kucuksezer UC, Akdis M, Akdis CA. Under the skin or under the tongue: differences and similarities in mechanisms of sublingual and subcutaneous immunotherapy. *Immunotherapy.* 2013;5(11):1151-8.