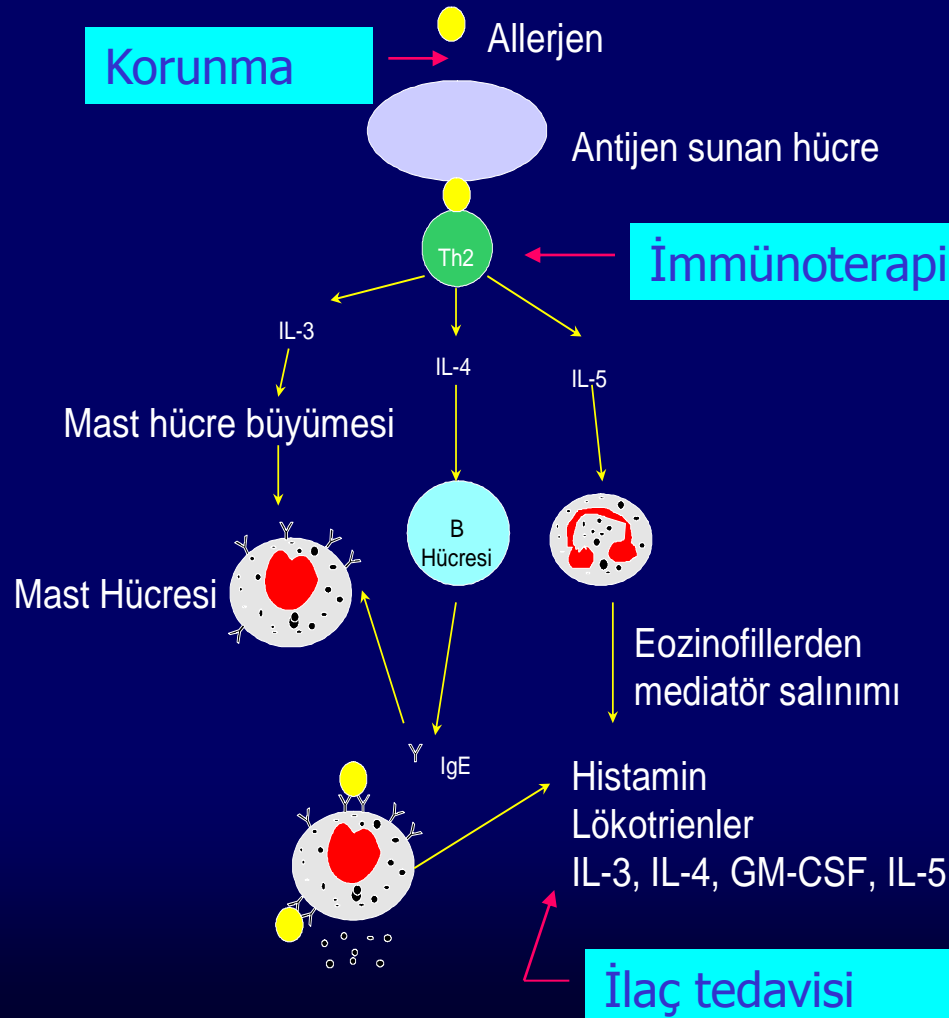


ALERJEN İMMÜNÖTERAPİSİ

Prof. Dr. Ali Kokuludağ
Ege Tıp Fakültesi
İç Hastalıkları AD,
Alerji ve İmmünoloji BD

ALERJİK HASTALIKLARIN TEDAVİSİ



İMMÜNÖTERAPİ NEDİR ?

Hastanın duyarlı olduğu alerjenlerden elde edilen protein ekstratlar ile yapılır.

Alerjenler giderek artan dozlarda verilerek idame doza ulaşılır ve bu dozla tedavi süresi tamamlanır.

Bu alerjenlerle karşılaştığında reaksiyon göstermemesi amaçlanır.

İMMÜNÖTERAPİ

İmmünoterapi ile ilgili ilk bilimsel makale

Noon L. Prophylactic inoculation against
hay fever. Lancet 1911;1:1572-3

İMMÜNÖTERAPİ ANTI-İNFLAMATUVAR ETKİLİDİR

İmmünoterapi

Deride, burunda ve bronşlarda, alerjik yanıtın hem erken hem de eosinofilik inflamasyon ile karakterli geç faz yanıtlarını inhibe eder.

*Allergy 2004; 59: 74–80
Printed in UK. All rights reserved*

*Copyright © Blackwell Munksgaard 2004
ALLERGY*

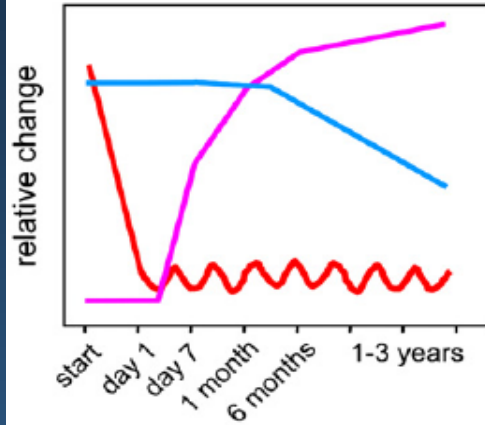
Original article

Allergen specific immunotherapy attenuates early and late phase reactions in lower airways of birch pollen asthmatic patients: a double blind placebo-controlled study¹

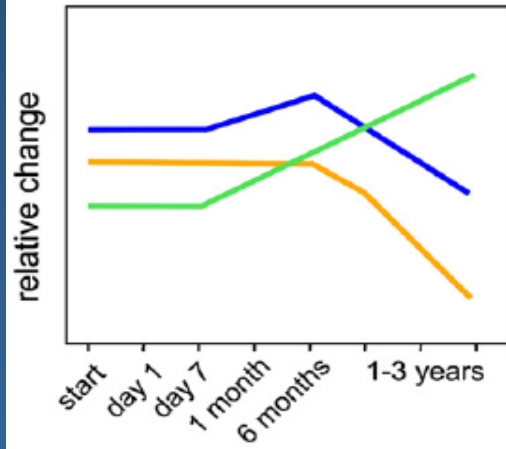
Background: Few placebo-controlled studies have examined the effect of allergen specific immunotherapy (SIT) on early and late phase asthmatic reactions. In this placebo-controlled study we have investigated the effect of 1 year of SIT

M. B. Arvidsson, O. Löwhagen, S. Rak
Asthma and Allergy Research Group, Department of Respiratory Medicine and Allergology.

İMMÜNÖTERAPİ NASIL ETKİ EDER?

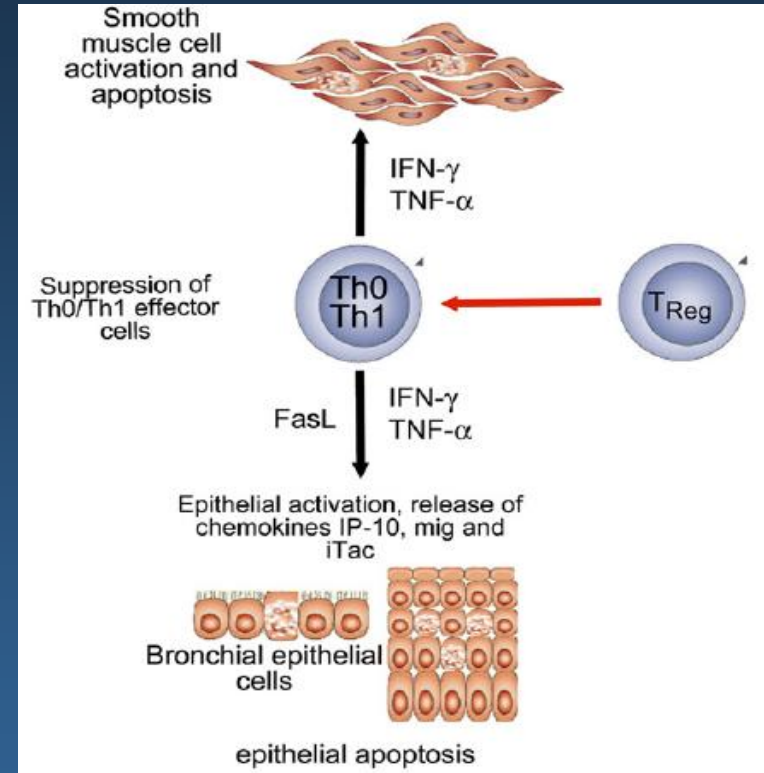
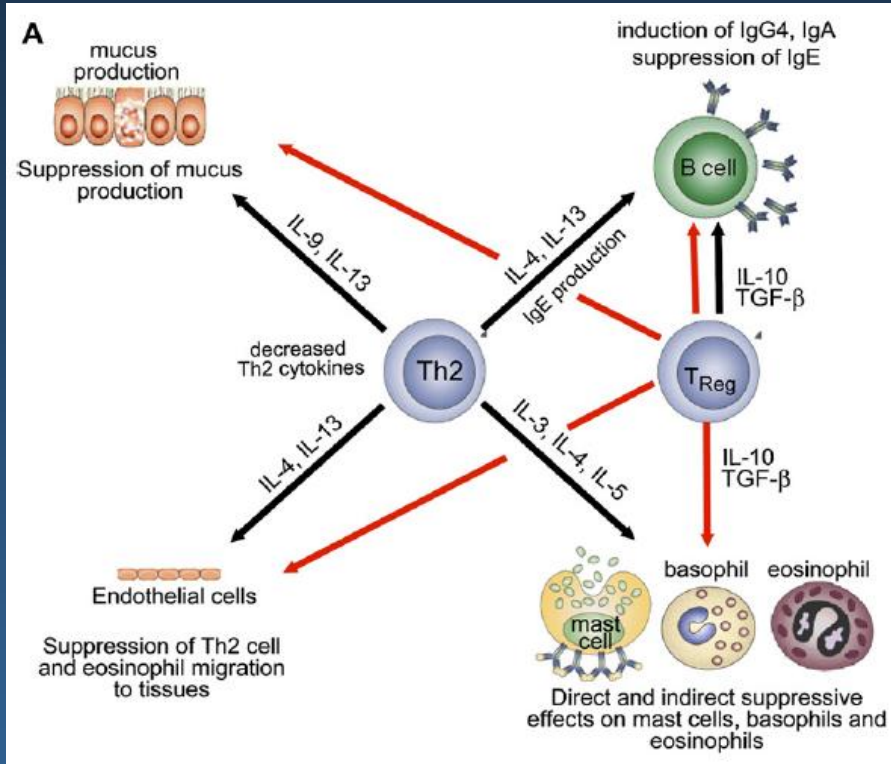


- Erken dönemde mast hücre ve bazofil aktivitesinde azalma
- T reg hücrelerin oluşumu ile T hücre toleransı
- Dokularda mast hücre ve eosinofillerde azalma



- Tip I deri reaktivitesi
- Spesifik IgE'de erken artış sonra azalma
- Spesifik IgG4, IgG1 ve IgA'da artış

REGÜLATÖR T HÜCRELERİ



- Antijen sunan hücrelerin baskılanması
- Th1 ve Th2 hücrelerin baskılanması
- IgE'nin baskılanması IgG4 ve/veya IgA'nın uyarılması
- Mast hücrelerin, bazofillerin, eosinofillerin baskılanması

Akdis M. J Allergy Clin Immunol
2007;119:780-9

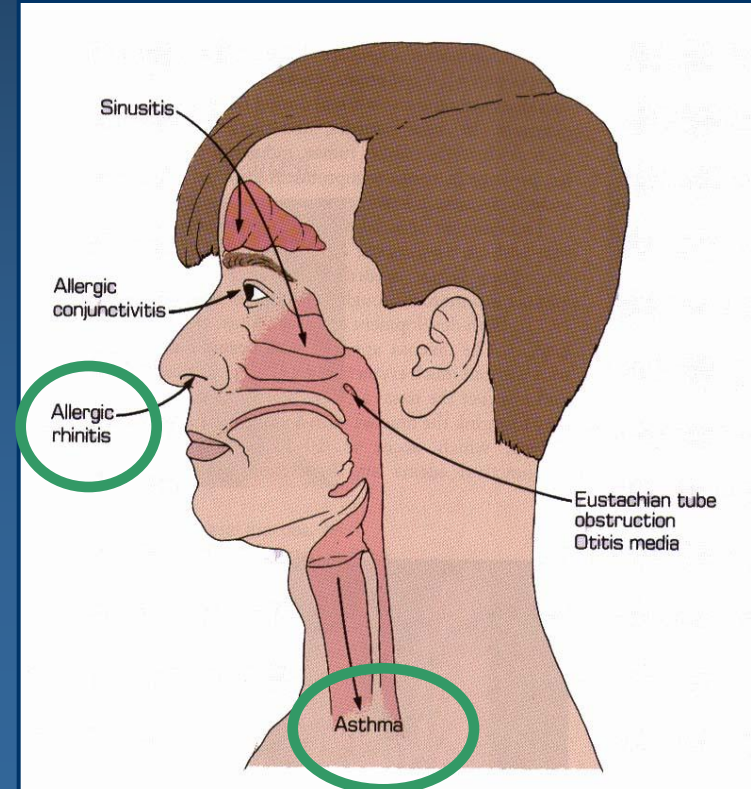
İMMÜNÖTERAPİ ENDİKASYONLARI

Alerjik rinit



Alerjik astım

Arı alerjisi



ALERJİK RİNİTTE İMMÜNÖTERAPİ ENDİKASYONLARI

Hastanın kliniği ile uyumlu alerjen duyarlılığı gösterilmelidir.

VE

* Alerjenden korunma ve ilaç tedavisinden yetersiz yanıt alınması

VEYA

* İlaçlara bağlı yan etkilerin olması

VEYA

* Uzun süreli ilaç kullanmama isteği

VEYA

* Alerjik rinit ve astım birlikteliği

VEYA

* Rinitli hastalarda astımı önleme isteği

ALERJİK RİNİTİN DOĞAL GİDİŞİ NASILDIR ? (sadece hapőırma mı?)

Yakınmaların őiddeti artar. Antihistaminikler ve nazal steroidler yetersiz olur.

Yeni alerjenlere karşı duyarlılık gelişimi ile őikayetlerin süresinde uzama olur.

Sinüzit, otitis media komplikasyonları gelişebilir.

Astım gelişebilir.

İMMÜNÖTERAPİDEN BEKLENENLER

(A) Tedavi edici etki

Alerjenlere karşı duyarlılık azalır.

Anti-inflamatuvar etki ile,

Belirtiler azalır.

İlaç kullanma gereksinimi azalır.

(B) Koruyucu etki

Yeni alerjilerin gelişmesini önler

Astım gelişimini önler

İMMÜNÖTERAPİNİN KORUYUCU ETKİSİ

Yeni alerjilerin gelişmesini önler

7.182 monosensitize immünoterapi alan hasta, 1214 ilaç kullanan hasta

Yeni duyarlılık gelişimi : (4. ve 7. yıllarda)

İmmünoterapi grubunda	% 24	ve	% 27
İlaç grubunda	% 68	ve	% 78

Purello D'ambrosio F. Clin and Exp Allergy 31;1295-1302, 2001

75 immünoterapi alan, 63 ilaç tedavisi alan hasta
6 yıl takip sonunda monosensitizasyon

İmmünoterapi grubunda	% 74
İlaç grubunda	% 33

Pajno GB, Clin Exp Allergy 31:1392-1397, 2001

Bu etki tedavinin sonlandırılmasında sonra da devam etmektedir.

MONOSENSİTİZE OLMANIN ÖNEMİ

Multiple alerjenlere duyarlılık daha şiddetli hastalık ile birlikte dir.

Alerjik rinitli hastalarda, duyarlı olunan alerjen sayısı arttıkça, bronş hipereaktivitesine sahip olma olasılığı artmaktadır.

Polisensitize hastalarda immünoterapinin etkisi daha azdır.

RİNİT VE ASTİM İLİŞKİSİ (TEK HAVA YOLU TEK HASTALIK)

Astımlı hastaların % 78'de rinit mevcut. (%20)

Rinitli hastaların %11-73'de BHR mevcut.

Rinitli hastaların % 19-38'de astım gelişir. (%3-5)

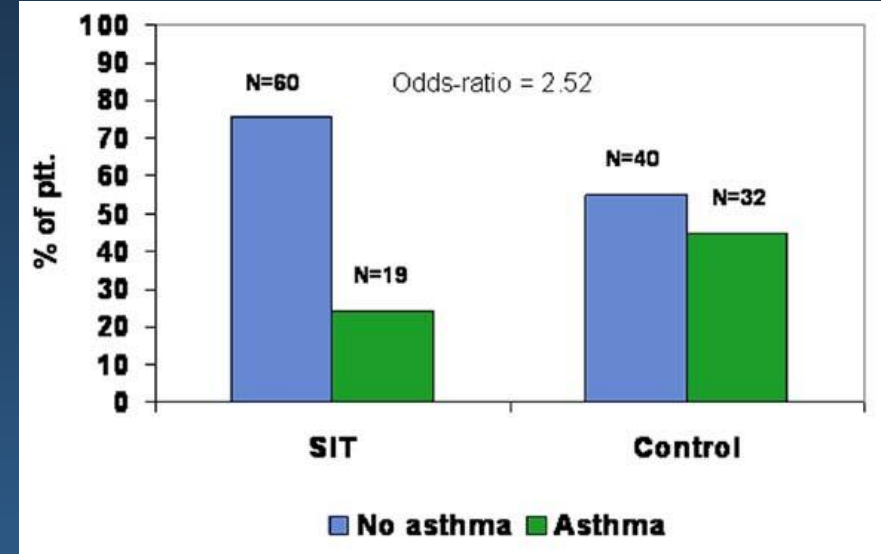
İMMÜNÖTERAPİNİN KORUYUCU ETKİSİ

Astım gelişimini önler

3 yıl immünoterapi sonrasında
astım gelişimi

İmmünoterapi alan grupta % 24
İlaç tedavisi alan grupta % 44

Moller C. J Allergy Clin Immunol 109:251-6,
2002.



İmmünoterapinin sonlandırılmasından 7 yıl sonrasında da ,
koruyucu etkinin devam ettiği gösterilmiştir.

Jacobsen L. Allergy. 2007;62:943-8

İMMÜNÖTERAPİ NE ZAMAN UYGULANMALIDIR?

İmmünoterapi

- Patogenezdaki temel mekanizmalara etki ederek
- alerjik hastalıkların doğal gidişini değiştiren tek tedavi yöntemidir.

Bu nedenle İmmünoterapiye erken dönemde başlanılmalıdır.

İmmünoterapi en son başvurulacak bir tedavi seçeneği olarak değil, hastalığın erken döneminde ilaç tedavisine ek olarak uygulanan bir tedavi seçeneğidir.

Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA)

A WHO position paper

Bousquet J, Van Cauwenberge P.

J Allergy Clin Immunol 108:S147-334, 2001

ALERJİK ASTIMDA İMMÜNÖTERAPİ ENDİKASYONLARI

- İnhalan alerjenlere maruz kalma ile astım belirtilerinin oluşumu ve klinik ile ilişkili spesifik IgE'nin gösterilmesi

VE (aşağıdakilerden biri)

- İlaç tedavisinin ve/veya alerjenden kaçınmanın yetersiz olması
- İlaçların kabul edilemez yan etkileri
- Uzun süreli ilaç tedavisinden, ilaç maliyetinden kaçınma veya azaltma isteği
- Alerjik rinit ve astımın birlikteliği

Alerjen immünoterapisi astımı iyi kontrol edilemeyen hastalarda başlatılmamalıdır.

ASTIMDA İMMÜNOTERAPİ

Neden halen kullanımı tartışmalıdır?

İmmünoterapinin olası yan etkileri.

İnhale tedaviler oldukça etkilidir. Ancak,

- ilaç tedavisi tam iyileşme sağlamaz.
- ilaçların kesilmesinden sonra semptomlar kısa sürede tekrar başlar.

İNHALE KORTİKOSTEROİDLER ASTIMIN DOĞAL GİDİŞİ DEĞİŞTİRİLEBİLİR Mİ ?

İnhale steroidler astımda semptomları kontrol altına almakta etkilidirler. Ancak astımın doğal gidişini değiştirmezler.

Murray CS. Curr Opin Allergy Clin Immunol. 2008
8(1):77-81

ASTIMDA İMMÜNÖTERAPİ

meta - analiz

Ross RN, Nelson HS, Finegold I.

Effectiveness of specific immunotherapy in the treatment of asthma: a meta-analysis of prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled studies. Clin Ther 2000;22:329–341.

- 1966-1998 yılları arasında yapılmış
 - 24 DBPC'li çalışma
 - 514 immünoterapi alan, 448 almayan hasta vardı.
 - 17 (%71) etkili, 4'ü (%17) etkisiz, 3'ü (%12) plasebo ile eşit
- | | SİT (+) | SİT (-) |
|--|------------|------------|
| • Semptomlarda düzelme | %62 | %23 |
| • Akciğer fonksiyonunda düzelme | %70 | %25 |
| • Bronş provakasyonunda düzelme | %62 | %34 |
| • Deri reaktivitesinde düzelme | %48 | %27 |
| • İlaç kullanımında azalma | %48 | %24 |

ASTIMDA İMMÜNOTERAPİ

meta - analiz

Abramson MJ, Puy RM, Weiner JM.
Allergen immunotherapy for asthma.
Cochrane Database Syst Rev. 2003;(4):CD001186.

Haziran 2001 yılına kadar yapılan randomize kontrollü 75 çalışma

Toplam 3506 astımlı hasta

(36 mite, 20 polen, 10 hayvan tüyü, 2 mold, 1 lateks ve 6 çoklu karışım)

Astım semptomlarında, ilaç kullanımında belirgin azalma

Alerjen spesifik BHR'de belirgin azalma, non-spesifik BHR'de biraz azalma

Astım semptom skorlarında belirgin düzelme

Akciğer fonksiyonlarında tutarlı etki yok

Sonuç: immünoterapi astım semptomlarını ve ilaç kullanımını azaltabilir.

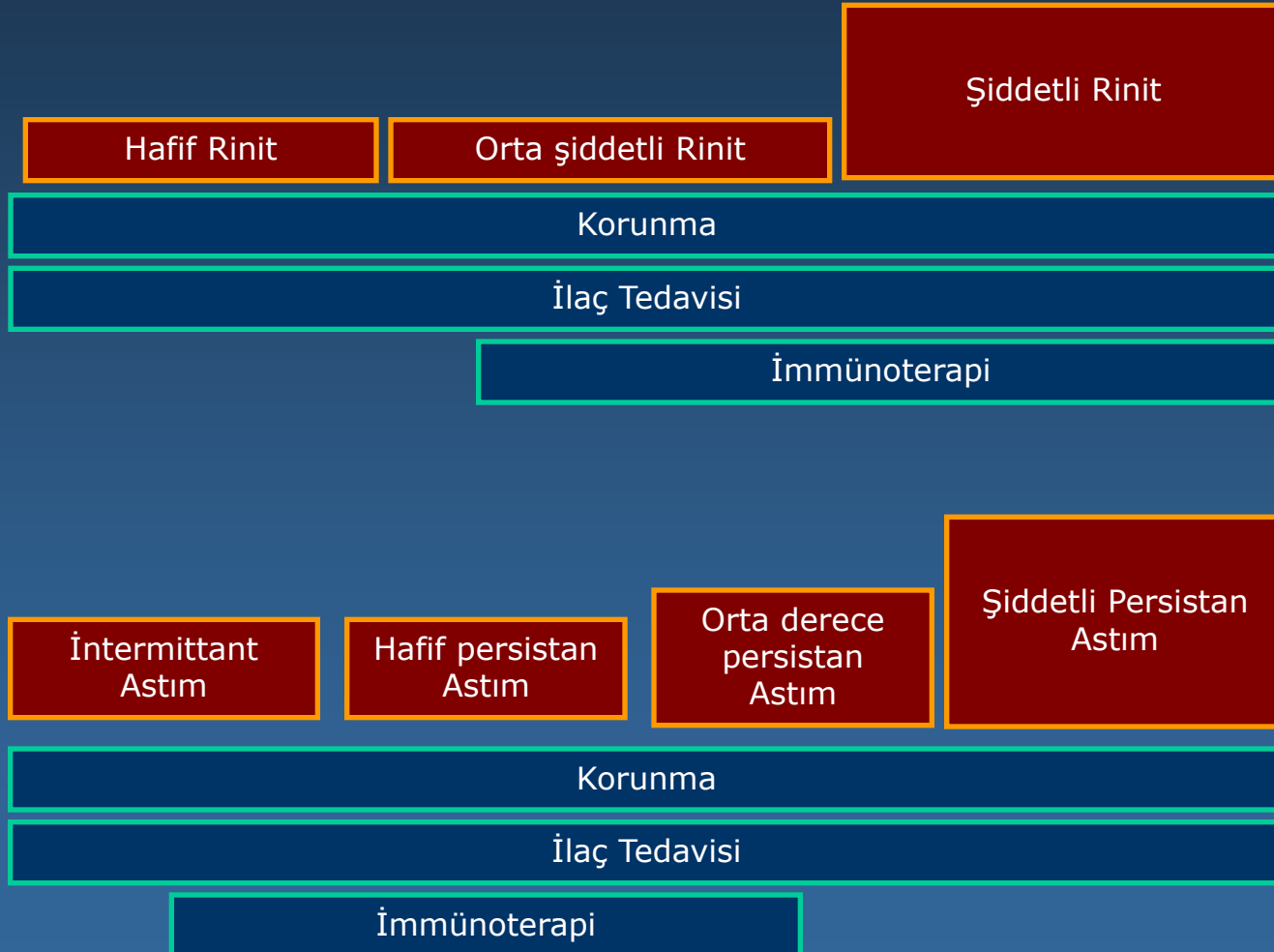
Bu etkiler homojendir. Olası yan etkiler dikkate alınmalıdır.

Bir çalışma faydalı etkinin inhale steroid ile benzer olduğunu buldu.

Specific immunotherapy in rhinitis and asthma

Bousquet J, Demoly P, Michel FB

Ann Allergy Asthma Immunol 87:S38-S42, 2001



ARI ALERJİSİNDE İMMÜNOTERAPİ ENDİKASYONU

Önceki reaksiyon	Deri testi/RAST	Sistemik reak. Riski	Klinik öneri
Reaksiyon yok	Pozitif	% 15	Korunma
Büyük lokal	Pozitif	% 10	Korunma
Sistemik kutanöz	Pozitif- çocuk	% 1-10	Korunma
	Pozitif- erişkin	% 20	İMMÜNOTERAPİ
Anafilaksi	Pozitif	% 60	İMMÜNOTERAPİ
	Negatif	Bilinmiyor	Deri testini veya RAST tekrarla

İMMÜNÖTERAPİNİN UZUN SÜRELİ ETKİSİ

İmmünoterapinin faydalı etkisi tedavinin sonlandırılmasından sonra yıllarca devam eder.

Eng PA,. Allergy 57: 306-12, 2002
Durham N Engl J Med 341:468-475, 1999
Jacobsen L. Allergy 52:914-20, 1997.
Hedlin G. JACI 96:879-85 1995
Mosbech H. Allergy 43:523-29 198

Bu süre en uzun olarak 12 sene olarak bildirilmiştir.

Eng PA, Allergy 2006: 61: 198-201

İMMÜNÖTERAPİDE KULLANILAN EKSTRATLAR

Ev tozu akarları

Polenler

Küf mantarı sporları

Hayvan alerjenleri

Arı alerjenleri

İMMÜNÖTERAPİ UYGULAMASI

- * Subkutan enjeksiyon
(Deltoid bölgeye)
 - yıl boyu uygulama
 - mevsim öncesi
uygulama
- * Sublingual uygulama

İMMÜNÖTERAPİDE DOZ ARTIM ŞEMALARI

- Başlangıç tedavisi
 - Konvansiyonel immünoterapi
 - Rush immünoterapisi
 - Semi-rush immünoterapi
- İdame tedavisi
(4 haftada bir enjeksiyon)

KONTENDİKASYONLARI

- Ciddi hipertansiyon ve kardiyovasküler hastalık
- Kontrol altına alınamamış astım
- Beta-bloker ilaç kullanımı
- Otoimmün hastalıklar
- Maligniteler
- Tedaviye uyumsuzluk

İMMÜNÖTERAPİNİN YAN ETKİLERİ

Lokal yan etkiler

Erken reaksiyonlar

Geç reaksiyonlar

Sistemik yan etkiler (% 0.1-1/ enjeksiyon)

rinit

astım

ürtiker-angioödem

anafilaksi-ölüm

(Enjeksiyon sonrasında 30 dakika beklenir.)

(Yan etkilerin tedavi edilebileceği merkezlerde, hekim kontrolünde yapılmalıdır.)

İMMÜNÖTERAPİNİN YAN ETKİLERİ

Ölümcül reaksiyonlar 2.5 milyon enjeksiyonda bir oluşur.

Ölümcül reaksiyonların % 88'de astım mevcuttur.

Bunlarında yaklaşık yarısında labil astım mevcuttur.

Hastalığı kontrol altında olmayan astımlı hastalar en yüksek riski olanlardır.

YAN ETKİLER İÇİN RİSK FAKTÖRLERİ

- Steroide bağımlı, FEV1 < %70 astımlı hastalar (astım kontrolü bozulursa enjeksiyon ertelenir.)
- Yüksek derecede duyarlılık
- Mevsim sırasında tedavi
- Beta-bloker kullanımı
- Semptomatik kalp hastalığı, ciddi hipertansiyon
- Dozun yanlış verilmesi, yanlış şişeden enjeksiyon
- IV uygulama

İMMÜNÖTERAPİ VE GEBELİK

Gebelikte tedaviye başlanmaz.

İdame tedavi sırasında gebe kalırsa
tedaviye devam edilebilir.

İMMÜNÖTERAPİDE YENİ ARAYIŞLAR

Yan etkilerin azaltılması

Daha kısa sürede daha yüksek dozların verilmesi

Etkinliğin ve verimliliğin artırılması

İMMÜNÖTERAPİDE YENİ ARAYIŞLAR

(I) Antijeni deęiřtirerek alerjeniteyi azaltmak;

- 1- Kimyasal modifikasyon: alum presipitasyon, formaldehid ile konjugasyon
- 2- B hücre epitoplarnn modifikasyonu: B hücre epitoplarnnda amino asidlerinin mutasyon veya delesyonu
- 3- Peptid immünoterapi : T hücre epitoplarnn kullanımı
- 4- Rekombinan hipoalerjenik fragmanlar veya oligomerler

(II) Adjuvanları kullanarak immünojeniteyi arttırmak ;

- 1- IL-12
- 2- IL-18
- 3- Cpg DNA
- 4- Isı ile öldürölmüş Listeria monositogenes
- 5- Isı ile öldürölmüş Mycobacterium vaccae

(III) Monoklonal antikörleri kullanmak.

- 1- Anti-IgE ve immünoterapi