

ALERJEN İMMÜNÖTERAPİSİ

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

ALERJİK RİNİT

- 26 yaşında erkek hasta
- Rinit ve son iki gündür geceleri uykudan uyandıran öksürük nedeni ile başvuruyor.
- 3 yıldır Mayıs ve Haziran aylarında rinit ve konjonktivit yakınmaları var. Bu aylarda değişik alerji ilaçları ve burun spreyleri kullanıyor.
- Annesinde alerjik astım mevcut.
- Deri testlerinde zeytin polenine karşı belirgin duyarlılık var.
- Tedavide ne önerirsiniz ?
 - Antihistaminik ve nazal steroid tedavisine devam
 - Baharda steroid enjeksiyonu
 - İmmünoterapi

ALERJİK RİNİTTE STEROİD ENJEKSİYONU

20 yılı aşkın süredir alerjik nezlem var. 27 yaşından sonra giderek kötüleşti. Mevsim Nisan'dan Kasım'a kadar uzadı. Ataklar 2-3 gün sürebiliyordu, devamlı hapşırıyorum ve burnum akıyordu. Uyuyamıyordum, sonunda çalışamadım.

Aile hekimi tüm damlaları ve spreyleri reçete etti. Faydası oldu, ancak yeterli değildi.

Sonunda doktorum benim sıradan hasta olmadığımı düşünüp her yıl Nisan ayında kortikosteroid enjeksiyonu yaptı. Temmuzda etkisi bittiğinde bir tane daha yapıldı. Tedavi etkili idi. 14 yıl devam etti.

http://www.bsaci.org/open/pdf/provision_of_allergy_services.pdf

ALERJİK RİNİTTE STEROİD ENJEKSİYONU

1997 yazında parkta çocuklarımla oynarken topallamaya başladım. 2-3 hafta içinde giderek kötüleşti. Doktoruma gittim. Kas ağrısı olabileceğini ve beklememi söyledi. Yakınmam devam etti.

Sonra avasküler nekroz tanısı konuldu. Şimdi her iki kalça eklemim hasarlı. Sağ taraf için protez önerildi. Operasyonu mümkün olduğu kadar erteliyorum. Yıllar içinde bir seri protez operasyonu olmak istemiyorum.

ALERJİK RİNİTTE STEROİD ENJEKSİYONU

Alerjik nezlem için Alerji merkezine sevk ettiler. Cilt testi yapıldı. 4 yıldır immünoterapi almaktayım. Etkili oldu. Dün (30 Mayıs) bir kez hapşırdım. Bugün iyiyim.

Fransa'da arkadaşım var. Fransa'da immünoterapinin sıklıkla uygulandığını söyledi. Bu tedaviyi almadığıma şaşırıldı. Keşke ilk gün alabilseydim.

YORUM.

Mr. Halsey , 47 yaşında. Şiddetli alerjik rinit. 14 yıl steroid enjeksiyonu, İmmünoterapi ile %90 düzelme.

Hastanın hayat kalitesindeki belirgin azalmaya karşın 14 yıl gecikmiş bir sevk. Uygun olmayan tedavinin hayat boyu devam edecek ciddi yan etkisi. Hastaya ağır bir bedel.

http://www.bsaci.org/open/pdf/provision_of_allergy_services.pdf

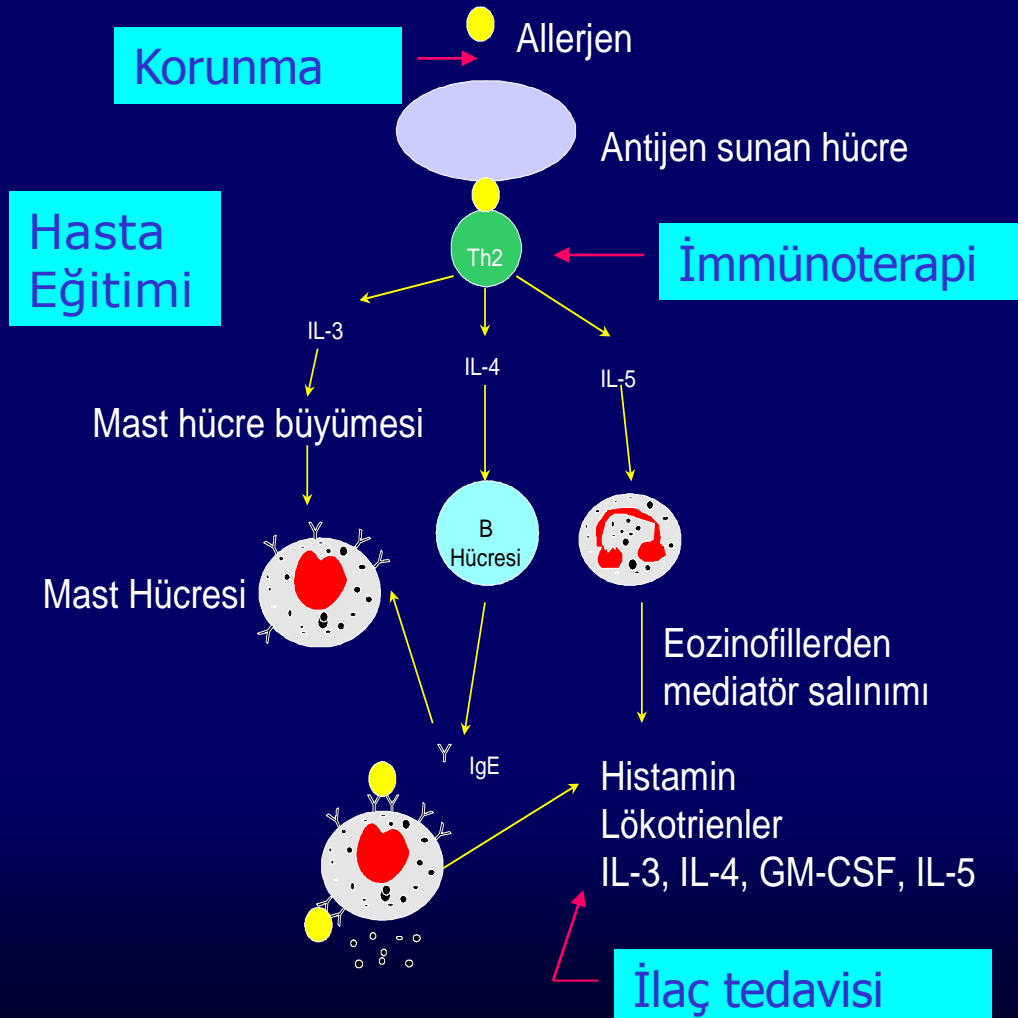
İMMÜNÖTERAPİ NEDİR ?

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.

ALERJİK HASTALIKLARIN TEDAVİSİ



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

İmmünoterapi ile ilgili ilk bilimsel makale

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

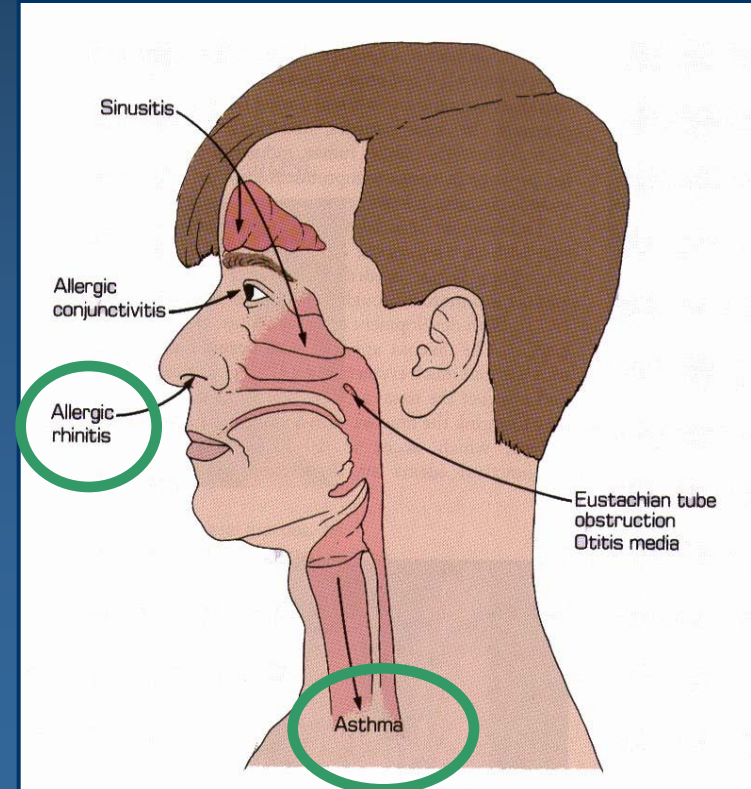
İMMÜNÖTERAPİ ENDİKASYONLARI

Alerjik rinit



Alerjik astım

Arı alerjisi



ALERJİK RİNİT

- 26 yaşında erkek hasta
- Rinit ve son iki gündür geceleri uykudan uyandıran öksürük nedeni ile başvuruyor.
- 3 yıldır Mayıs ve Haziran aylarında rinit ve konjonktivit yakınmaları var. Bu aylarda değişik alerji ilaçları ve burun spreyleri kullanıyor.
- Annesinde alerjik astım mevcut.
- Deri testlerinde zeytin polenine karşı belirgin duyarlılık var.
- Tedavide ne önerirsiniz ?
 - Antihistaminik ve nazal steroid tedavisine devam
 - Baharda steroid enjeksiyonu
 - İmmünoterapi

Bu olguda İmmünoterapi Uygulanmalı mıdır ?

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 RİNİTİN DOĞAL GİDİŞİ NASILDIR ? (sadece hapşırma mı?)

Yakınmaların şiddeti artar. Antihistaminikler ve nazal steroidler yetersiz olur.

Yeni alerjenlere karşı duyarlılık gelişimi ile şikayetlerin süresinde uzama olur.

Sinüzit, otitis media komplikasyonları gelişebilir.

Astım gelişebilir.

ALERJİK ASTIMIN DOĞAL GİDİŞİ DEĞİŞTİRİLEBİLİR Mİ ?

Can inhaled corticosteroids influence the natural history of asthma?

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

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

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)

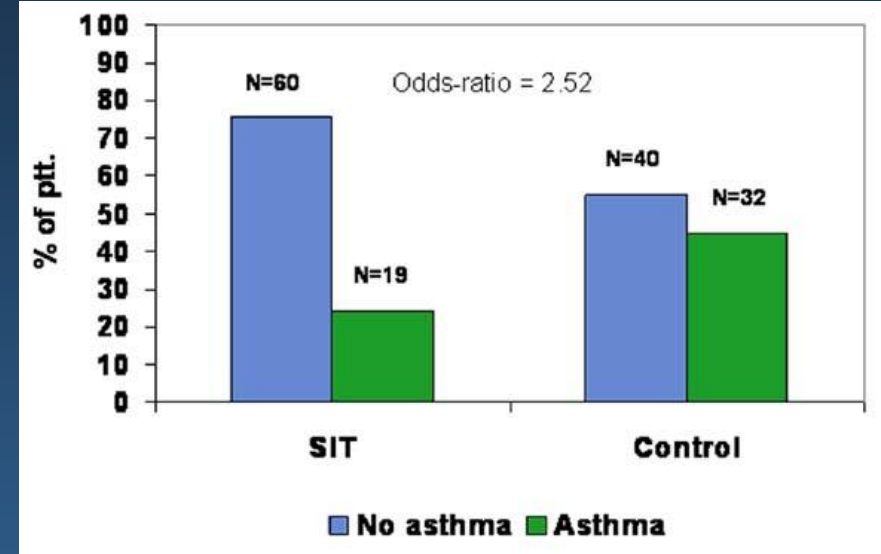
İMMÜNÖTERAPİNİN KORUYUCU ETKİSİ

Astım gelişimini önler

3 yıl immünoterapi sonrasında
astım gelişimi

İmmünoterapi alan grupta % 24
İlaç tedavisi alan grupta % 44

Moller C. J Allergy Clin Immunol 109:251–256, 2002.



İmmünoterapinin sonlandırılmasından 2 yıl sonrasında da ,
koruyucu etkinin devam ettiği gösterilmiştir.

Niggemann B , Jacobsen L, Dreborg S. Five-year follow-up on the PAT study: specific immunotherapy and long-term prevention of asthma in children. Allergy 2006; 61: 855–859

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

Specific immunotherapy in rhinitis and asthma

Bousquet J, Demoly P, Michel FB

Ann Allergy Asthma Immunol 87:S38-S42, 2001

Hafif Rinit

Orta şiddetli
Rinit

Şiddetli Rinit

Korunma

İlaç Tedavisi

İmmünoterapi

ASTIMDA İMMÜNOTERAPİ

Neden halen kullanımı tartışmalıdır?

İnhale tedaviler oldukça etkilidir. Ancak,

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

İmmünoterapinin olası yan etkileri.

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.

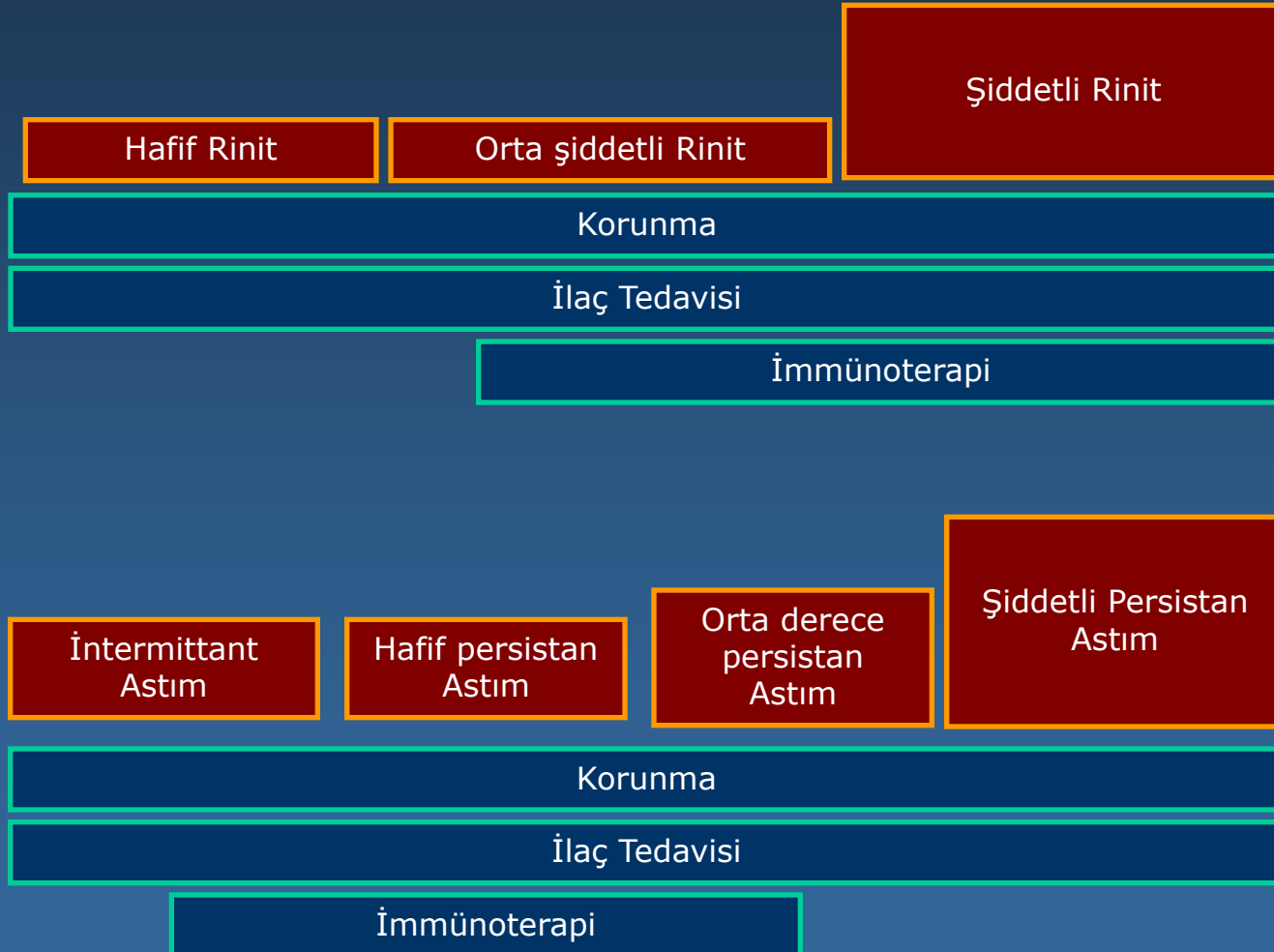
Bu etkiler homojendir. Olası yan etkiler dikkate alınmalıdır.

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

İMMÜNÖTERAPİ NASIL ETKİ EDER?

Alerjen spesifik Ig'lerdeki deęişmeler:

- IgE önce artar, sonra düşer.
- Polen alerjisinde mevsimsel artışlar önlenir.
- IgG4 artar.

Efektör hücrelerdeki deęişmeler:

- Hedef dokulardaki mast hücrelerin ve eosinofillerin sayısı ve aktiviteleri azalır.

İMMÜNÖTERAPİ NASIL ETKİ EDER?

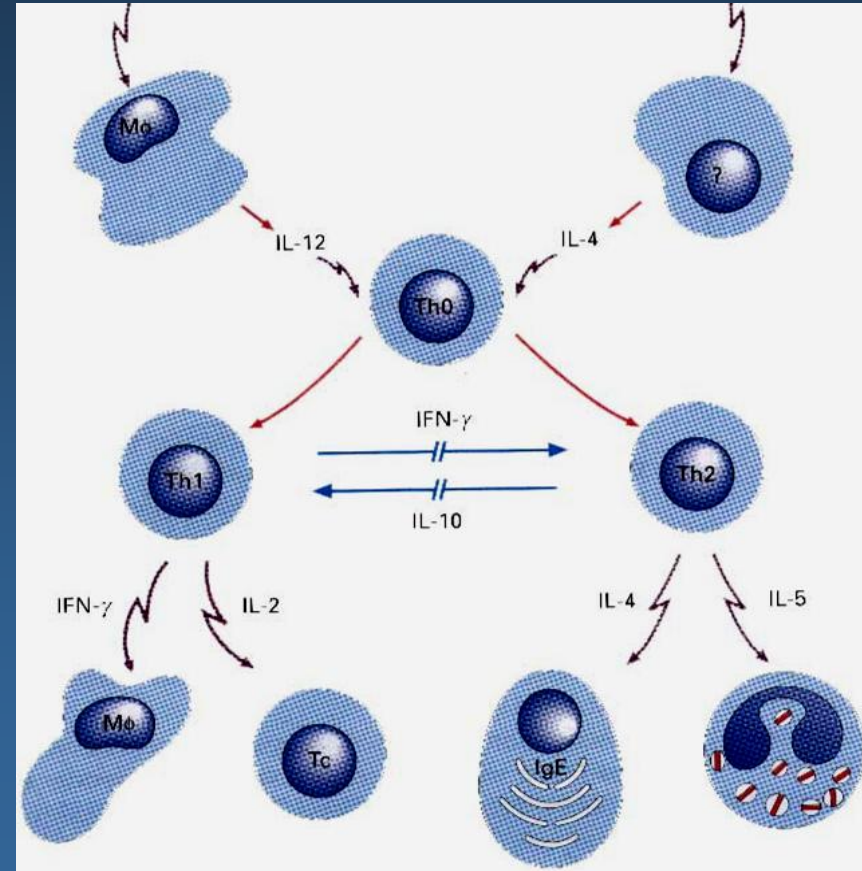
Lenfositler üzerine olan etkileri:

T_H2 'den T_H1 yanıtı değişme
(immün deviasyon)

IL-10 ve TGF-beta salgılayan
 T_{reg} hücreleri uyarır.

İmmünoterapi, semptom giderici
ilaç tedavisinden çok farklı
olarak hastalığı modifiye eden
tek tedavi yöntemidir.

Till SJJ Allergy Clin Immunol.
113(6):1025-34, 2004



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)
yılboyu 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)

KONTRENDİKASYONLARI

- 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.)

AŐIYA BAĐLI YAN ETKİLERİN TEDAVİSİ

- AŐı yerinde kaŐıntı, kızarıklık ⇒ soğuk uygulama, antihistaminik tablet, kortizonlu pomat ve 2-3 cm ŐiŐlik
- AŐı yerinde 5 cm'i aŐan ŐiŐlik ⇒ sonraki enjeksiyonda doz azaltılır.

SİSTEMİK REAKSİYON

- Vücutta yaygın kaŐıntı, ⇒ antihistaminik enjeksiyonu, kortikosteroid kızarıklık, kabarıklık
- Nefes darlığı ve hırıltı ⇒ beta-2 agonist, gerekirse aminofilin, kortikosteroid, yanıt alınamaması durumunda adrenalin
- ANAFİLAKSİ ⇒ damar yolu açılır, sıvı verilir adrenalin antihistaminik kortikosteroid : 1-2 mg/kg/gün metilprednisolon Bronkospazm için inhaler beta-2 agonist, gerekirse aminofilin, Oksijen verilir Yatar pozisyonda bacaklar yukarı kaldırılır

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.

İMMÜNÖTERAPİNİN KÖTÜ KULLANIMI

Gereksiz endikasyonlar

kronik ürtiker, alerjik olmayan hastalıklar

Düşük doz kullanım

İdame şişenin sulandırılarak kullanımı

Aşıların hekimden satın alınması
evde enjeksiyon

