

[Buraya yazın]

Doç.Dr. Fatih Çelmeli

SBÜ. Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk İmmünolojisi ve Alerji Hastalıkları

Allergen immünoterapisi yılın makaleleri

2019 yılı içerisinde ‘allerjen immünoterapisi’, ‘allerjen spesifik immünoterapi’ anahtar kelimeleri ile pubmed, embase, ebsco search veri tabanlarından 350 ye yakın makale tarandı. Yayınlanan makalelerden tıp literatürüne önemli katkı sağlayan ve klinik uygulamamızı değiştirebilecek, yeni tedavi seçeneklerini işaret eden çalışmalardan dört tanesi aşağıda sunulmuştur.

Randomized immunotherapy trial in dual-allergic patients using "active allergen placebo" as control.

Çift duyarlılığı olan hastalarda kontrol olarak “aktif allerjen plasebo” kullanılan randomize immünoterapi çalışması.

Allergy. 2019 Aug;74(8):1480-1489. doi: 10.1111/all.13842. Epub 2019 May 28. Wagenmann M, Worm M, Akboga Y, Karjalainen M, Hohlfeld JM.

ARIA-GA2LEN iş birliği, alerjik rinit için randomize kontrollü allerjen immünoterapi denemelerinin tasarımı ve değerlendirilmesi için bir rehber yayınlamıştır. Plasebo kontrolü allergen immünoterapi çalışmalarında daha az lokal yan etkinin olması plasebo ayağında körlüğü ortadan kaldırmaktadır. Özellikle pediatrik yaş grubunda uzun süreli tedavide aktif tedavi grubundan bütün hastaların yararlanamaması etik sorunlara yol açmaktadır. Ayrıca allerjen immünoterapi sırasında deneklerdeki mevsimsel belirtilerin ciddiyeti ve kalıcılığının, farmakoterapi denemelerinden çok daha düşük olduğu belirtilmiştir. Mevsimsel polen sayımı, uzun süreli çalışmalarda, çalışma merkezleri arasında ve yıldan yıla belirgin şekilde farklılık göstermiş ve böylece “düşük” polen mevsimlerinde tedavi etkilerini saptama kabiliyetini azaltmıştır. Olası çözümler arasında, mevsimsel polen maruziyetine dayanmak yerine allerjen maruziyet testlerinin kullanımını ve ikili allerjen duyarlılığı olan katılımcılarda aktif plasebo kontrollü çalışma dizaynı belirtilmiştir. Wagenmann ve ark. aktif plasebo kontrolünü test etmiş ve ayrıca allerjen immünoterapisinin allerjene özgü olup olmadığı sorusunu ele almışlardır. Allerjen maruziyet testi ile hem ot polen hem de ağaç polen duyarlılığı olan alerjik rinitli 95 hastanın 47’si ot polen, 48’i ağaç polen AİT ile 9 ay tedavi edilmiştir. Tedavi öncesi ve sonrası allerjen maruziyeti ile semptom skorlarının değişikliği etkinlik olarak değerlendirilmiştir. Aktif tedavi alan gruplarda tedavi öncesi ve sonrası alınan allerjenlere karşı semptom skorları istatistiksel anlamlı azalmıştır. (ot polen -13,5 P< 0.001, ağaç polen -9,81 P<0.001) allerjen

[Buraya yazın]

spesifikliği açısından bakıldığında her iki aktif AİT grubunda sadece verilen alerjene karşı semptom skorlarının düştüğü gözlenmiştir.

Sonuç olarak, alerjen-plasebo eklenmesi plasebo maskesini kapatmayı önlemekte ve tüm katılımcıların alerjileri için aktif bir tedavi almalarını sağlamaktadır. Ancak gerçek plasebo kontrollü çalışmalarda gözlenen gerçek plasebo etkisinin tahmini mümkün değildir. Bu nedenle iki yaklaşım tamamlayıcı olarak kabul edilmelidir. Ayrıca bu çalışma önceki çalışmaları destekler şekilde alerjen immünoterapisinin alerjen spesifikliğini göstermektedir.

AAAAI/ACAAI Subcutaneous Immunotherapy Surveillance Study (2013-2017): Fatalities, Infections, Delayed Reactions, and Use of Epinephrine Autoinjectors.

AAAAI/ACAAI Subkutan immünoterpi surveyans çalışması (2013-2017) Ölümcül olaylar, infeksiyonlar, Geç reaksiyonlar ve epinefrin otoenjektör kullanımı.

J AllergyClin Immunol Pract. 2019 Jul-Aug;7(6):1996-2003.e1. doi: 10.1016/j.jaip.2019.01.058. Epub 2019 Feb 15. *Epstein TG, Liss GM, Berendts KM, Bernstein DI.*

1970 yılında AAAAI üyeleri arasında SCİT uygulamalarını içeren bir dizi retrospektif çalışma başlatmıştır. 1990-2001 yılları arası SCİT sonrası ölümcül reaksiyon her 2,5 milyon doz da bir veya 3,4 vaka/ yıl olarak raporlanmıştır. Kontrolsüz ya da şiddetli astım öyküsü ölümcül reaksiyonlar için en önemli faktör olarak tanımlanmıştır. Diğer risk faktörleri epinefrin uygulanmasındaki gecikme, klinik ile ilgili polen mevsimi, enjeksiyon sonrası yetersiz gözlem süresi, evde enjeksiyon uygulaması, ilk enjeksiyonda sistemik reaksiyonları tedavi etmek için yetersiz tesis hazırlıkları, yeni bir şişeye geçiş ve doz hataları olarak belirlenmiştir. 2008 yılından bu yana AAAAI ve ACAAİ dernek üyeleri bu surveyans çalışmasına katılmaya başlamışlardır. Çalışma 2014-2017 yılları arasında sistemik reaksiyonlar, enfeksiyon, epinefrin otoenjektör kullanımı verileri ve 31 Ağustos 2018'e kadar bildirilen ölüm verilerini içermektedir. Ölüm verisi bildiren doktorlardan potansiyel katkıda bulunan faktör ve tedavi ayrıntısı anketle istenmiştir. 2008-2016 yılları arasında 54,4 milyon enjeksiyon ziyaret verisi toplanmıştır. 2009-2017 arasında 7 ölümcül reaksiyon tanımlanmıştır. (2009-2014 arası iki ölümcül reaksiyon önceden tanımlanmıştır)

2008-2016 yılları arası 54,4 milyon dozda 6 veya 9,1 milyon dozda 1 ölümcül vaka gözlenmiştir. Bu dönemde de ölümcül reaksiyon için risk faktörleri kontrolsüz astım, bekleme

[Buraya yazın]

süresinin azlığı, epinefrin kullanımının gecikmesi ve obezite gibi görünmektedir. Enjeksiyon sonrası sistemik reaksiyon %15 oranında ilk 30 dakikadan sonra oluşmuştur. Bu geç başlangıçlı sistemik reaksiyon daha önceki yıllık verilerle benzerdir. Epinefrin otoenjektör reçetelenmesi %90'ın üzerinde olmasına rağmen 3 ve 4. derece sistemik reaksiyonda hastanın kullanım oranları oldukça düşüktür. SCIT sonrası lokal ve sistemik enfeksiyon tanımlanmamıştır.

Identification of bee venom Api m 1 IgE epitopes and characterization of corresponding mimotopes.

Mimotope-based allergen-specific immunotherapy: ready for prime time?

Arı venomu, Api m 1 IgE epitoplarının tanımlanması ve buna karşılık gelen mimotopların karakterizasyonu.

Mimotop bazlı alerjen spesifik immünoterapi: Prime time için hazır mısınız?

J Allergy Clin Immunol. 2019 Feb;143(2):791-794.e5. doi: 10.1016/j.jaci.2018.10.003. Epub 2018 Oct 10. *Zahirović A, Koren A, Kopač P, Štrukelj B, Korošec P, Lunder M.*

Cell Mol Immunol. 2019 Aug 20. doi: 10.1038/s41423-019-0272-7. *Leung NYH, Wai CYY, Chu KH, Leung PSC.*

Bal arısı sokması sonucu venom allerjisi sıklıkla sistemik hayatı tehdit edici anafilaktik reaksiyon geliştirebilmektedir. Bal arısı venom allerjilerinde SCİT, sistemik reaksiyon sıklığını azaltır. SCİT esnasında %16- 40 oranında ciddi yan etki gözlenmektedir. Yan etkileri azaltmak için B hücre epitoplarına karşı alerjen immünoterapisi uygulanması güncel bir konudur. Api m1 %97 majör bal arısı venom allergenidir. Api m1, 46 ayrı epitopa sahiptir. Bilgisayar tabanlı haritalama programları ile bu epitoplar belirlenebilir. Mimotope epitopları taklit eden peptitlerdir. Yapısal ve fizikokimyasal özellikleri nedeni ile alerjen antikor bağlanmasını önleyebilirler. Mimotopelar immüjenik taşıyıcı ile epitopa özgü blokan antikor yanıtı oluşturabilirler. Bu nedenle AİT'de kullanılabilirler. Avantajları Alerjene spesifik T hücre epitoplarını içermemeleri ve bu sayede daha düşük oranda geç faz alerjik reaksiyon oluşturmalarıdır. Monovalan peptitlerdir ve IgE ile çapraz bağlanma göstermezler. Bu nedenle güvenilirlerdir. Ucuzdur, gıda ve inhalen allerjenleri için uygundur. Dezavantajları bakteriyofaj ve virüs benzeri partiküller ile uyarı oluşturabilirler. Dolaşımdaki klirensi yüksektir ve zayıf immüjeniktirler.

[Buraya yazın]

Bal arısı alerjisi olan 12 hastanın serumu ile Api m1 den daha güçlü equmolar bağlanmaya sahip olan 4 epitop seçilmiştir. Bu epitoplar E.coli ER2738 den elde edilen bakteriofaj ile birleştirilmiştir. PIII-fused mimotop CVDKSKPHC oluşturulmuştur. Bal arısı alerjisi olan 3 hastanın polimorfonükleer hücreleri ve bazofilleri bal arısı venomu, Api m1 ve PIII-fused mimotop CVDKSKPHC ile uyarılmıştır. Bazofil aktivasyonunun (CD63 ekspresyonu) ve TH2 sitokinlerinin (IL-5 ve IL-13) üretiminin, bal arısı venomu ve Api m1 uyarımı ile kıyaslandığında PIII-fused mimotop CVDKSKPHC uyarımı ile olmadığı ancak IFN γ üretiminin ise sadece PIII-fused mimotop CVDKSKPHC uyarıldığı gözlenmiştir. Spesifik IgE, IgG1, G4 düzeyleri, Regülatuar hücre (Treg v Breg) ve sitokinler (IL-10 v TGF β) çalışılmamıştır. Uygun mimotop ve füzyon proteinlerinin daha etkin ve güvenli bir allerjen immünoterapisi olabilmesi için ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

AR101 Oral Immunotherapy for Peanut Allergy.

Yer fıstığı alerjisinde AR101 ile oral immünoterapi.

N Engl J Med. 2018 Nov 22;379(21):1991-2001. doi: 10.1056/NEJMoa1812856.

PALISADE Group of Clinical Investigators, Vickery BP, Vereda A, Casale TB, Beyer K, du Toit G, Hourihane JO, Jones SM, Shreffler WG, Marcantonio A

Yer fıstığı alerjisi sanayileşen toplumlarda çocuk yaş grubunda giderek artmaktadır ve erişkin yaşlarda genellikle devam etmektedir. Katı kaçınma diyeti dışında tedavisi olmayan, düşük dozlarda dahi hayati tehdit edici alerjik reaksiyonlara neden olan bir durumdur. Daha önceki desensitizasyon çalışmaları oral allerjen immünoterapinin potansiyel tedavi seçeneği olabileceğini göstermişlerdir. Yer fıstığı alerjisi olan çocuk ve erişkin hastalarda, AR101 yeni yer fıstığı derivesi içeren biyolojik ilaç ile günlük 300mg yer fıstığı proteini alımı hedeflenmiş, çift kör plasebo kontrollü faz 3 oral immünoterapisinin etkinlik ve güvenilirliğinin değerlendirilmesi planlanmıştır. Kuzey Amerika ve Avrupada 10 ülke 66 merkezde 551, 4-55 yaş arası yer fıstığı spesifik IgE ve SPT pozitif, çift kör plasebo kontrollü gıda challenge testi pozitif (en fazla 100mg) hasta grubu randomize edilmiştir. Hasta grubuna en az 300mg/gün 24 hafta alacak şekilde AR101 verilmiştir. Vakaların 499'u 4-17yaş, 92'si 17 yaş üzeri olarak aktif tedavi ve plasebo gruplarına ayrılmıştır. 4-17 yaş aktif tedavi grubunda tedavi sonrası %67,2 si en az 600mg gıda challenge testinden geçmiştir. Bu plasebo grubunda %4 tür. 300mg ve 1000mg gıda challenge testi geçme oranı sırasıyla %76,6 ve %50,3 saptanmıştır. Plasebo grubunda bu oran %8,1-%2,4'tür. Bu anlamlı fark 18-55 yaş grubunda saptanmamıştır. Tedavi

XXVI. ULUSAL ALERJİ VE İMMÜNOLOJİ KONGRESİ
09-13 KASIM 2019 BELEK, ANTALYA

[Buraya yazın]

sonu gıda challenge testinde orta derece semptom ciddiyeti tedavi grubunda %25 iken, plasebo grubunda %59'dur; ağır semptomlar ise sırasıyla %5 v %11 olmuştur.