

Geç Tip İlaç Reaksiyonlarında Desensitizasyon

Dr. Tuğba ARIKOĞLU

Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

Çocuk Allerji ve İmmunoloji Bilim Dalı

İlaç hipersensitivite reaksiyonları tüm ilaç advers reaksiyonların %15'ini oluşturmaktadır. İlaç hipersensitivite reaksiyonları allerjik veya nonallerjik olabilir. Allerjik reaksiyonlar ani (immediate) ve geç tip (nonimmediate) olarak ayrılır. Geç tip ilaç reaksiyonları 1 saatten sonra (12-24 saat) görülür.

İlaçla allerjik reaksiyonu geliştiğinde genel yaklaşım sorumlu olan ilaçtan kaçınılması ve ihtiyaç halinde çapraz reaktif olmayan farklı yapıda bir ilacın verilmesidir. Alternatif ilacın olmadığı durumlarda, desensitizasyon ile sorumlu ilaç güvenli ve başarılı bir şekilde verilebilmektedir. Örneğin; HIV(+) hastalarda sulfametaksazol ve kistik fibrozisli hastalarda antibiyotik verilmesi.

Desensitizasyon, daha önce hipersensitivite reaksiyonu gelişmiş sorumlu ilaca karşı klinik toleransın indüklenmesidir. Burada daha çok farmakolojik bir toleranstan bahsedilmektedir. İmmunolojik mekanizmanın indüklenmesi ile ilgili veriler yetersizdir. Gelişen tolerans durumu geçici olup ilaç alınmaya devam edildiği sürece tolerans devam etmektedir. İlaç tedavisi bırakıldığında veya ara verildiğinde ilaç hipersensitivitesi yeniden görülebilir. İlaç tekrar kullanılacaksa yeniden desensitizasyon gereklidir.

Literatürde desensitizasyonla ilgili veriler genelde tip 1 ilaç hipersensitivite reaksiyonları ile ilgilidir. Tip 2 ve Tip 3 ilaç reaksiyonlarında desensitizasyon kontrendikedir. Tip 4 ilaç reaksiyonlarında desensitizasyon mekanizması ile ilgili veriler çok sınırlıdır. Literatürde allopurinol ile fix ilaç erupsiyonu olan bir olguda, desensitizasyon sonrası lezyon bölgesindeki CD4+CD25+ T reg hücrelerin belirgin arttığı, CD8+ T hücrelerin ise belirgin azaldığı saptanmıştır. CD4+CD25+ T reg hücrelerin desensitizasyon sırasında lezyonlu bölgeye göç ettiği ve CD8+T hücrelerin efektör fonksiyonlarını suprese ettiği belirtilmiştir.

Geç tip ilaç reaksiyonlarında desensitizasyon endikasyonları;

- Sorumlu ilaç ile tedavinin mutlak gerekliliği
- İlacın alternatifinin olmaması veya alternatiflerinden daha etkin olması
- Önceki reaksiyon iyi dokumente edilecek ve ağır ilaç reaksiyonu olmayacak
- Mümkünse allergolojik çalışma ile reaksiyon mekanizması belirlenmiş olmalı
- İlacın faydaları potansiyel risklerinden fazla olmalı

Geç tip ilaç reaksiyonlarında kontrendikasyonlar

Kesin kontrendikasyonlar;

- Ağır veya hayatı tehdit edici ilaçla indüklenen reaksiyonlar; SJS/TEN, DRESS Sendromu, kutanöz veya sistemik vaskülit, ağır mukozal ülserasyonlar
- İlaçla indüklenen otoimmün hastalıklar
- İlaçla indüklenen ağır genel semptomlar; ilaç ateşi, artrit, jeneralize lenfadenopati
- İlaçla indüklenen organ tutulumu; hepatit, nefrit, akciğer tutulumu, sitopeni

Rölatif kontrendikasyonlar;

- Akut jeneralize egzantematöz püstülozis (AGEP)
- Altta yatan otoimmün hastalık
- Altta yatan ağır renal veya hepatik hastalık
- Ağır kardiyak hastalık /hemodinamik olarak stabil olmayan hasta

Desensitizasyona başlamadan önce yapılması gerekenler;

- Endikasyon ve kontrendikasyon kriterlerini kontrol et
- İndeks reaksiyonun bulgularını alergolojik testlerle birlikte ayrıntılı sorgula
- Komorbidite, komedikasyon ve risk faktörlerini sorgula
- Yazılı onam al
- Uygun desensitizasyon protokolünü seç
 - Başlangıç dozu, doz artışı ve doz aralıklarını belirle
- Klinik durumunu ayrıntılı değerlendir
 - Cilt, mukoz membran, lenf nodu ve iç organ bulgularını dokumente et
 - Uygun lab tetkiklerini değerlendir (tam kan sayımı, kc ve böbrek fonk, CRP)

Desensitizasyon sırasında ve sonrasında yapılması gerekenler;

- Uygun olan protokolü uygula
- Cilt, müköz membran, lenf nodu, vücut ısısını belirli aralıklarla kontrol et
- Laboratuvar parametrelerini kontrol et
- Advers reaksiyon geliştiğinde protokolü durdur, semptomatik tedaviyi yap ve gerekirse modifiye et

Literatürde geç tip reaksiyonlarda desensitizasyon uygulanan ilaç grupları; HIV pozitif vakalarda sülfametaksazol, kistik fibrozisli hastalarda antibiyotikler, anti-tüberküloz ilaçlar, allopurinol, antiepileptik ilaçlar ve monoklonal antikorlar ve biyolojik ajanlar.

Ani tip reaksiyonlarda desensitizasyonda iv yol daha sık kullanılmakta iken, geç tip reaksiyonlarda ilaç formulasyonuna göre oral yol da kullanılabilir. Farklı farmokokinetik özellikler göz önünde bulundurulmalıdır.

Desensitizasyon öncesinde ve sırasında premedikasyon (tipi, dozu) kullanımı ile ilgili net bir konsensus yoktur. Antihistaminik ve kortikosteroidler sıklıkla kullanılmaktadır. Premedikasyon break-through reaksiyonları önlemeyebilir. Erken break-through reaksiyonlar premedikasyonla maskelenebilir fakat hafif reaksiyonlarda premedikasyonla gelişebilecek break-through reaksiyonlar önlenabilir böylece başarı oranı artar.

Doz intervalı ilaca ve önceki reaksiyon öyküsüne göre belirlenmelidir. İlaç ve metabolitlerinin farmokokinetik özellikleri göz önünde bulundurulmalıdır. Geç tip reaksiyonlarda uygulanan protokoller ile ilgili literatürdeki veriler oldukça heterojen olup bu konuda net bir konsensus yoktur. Literatürde bildirilen hızlı ilaç desensitizasyon protokolleri, modifiye protokoller ve yavaş ilaç desensitizasyon protokolleri mevcuttur. Uygulanan rush protokollerde terapötik doza saatler içinde ulaşılmakta fakat yüksek risk ve başarısızlık oranı olabilmektedir. Rush protokol ile başarısızlık olduğunda modifiye veya yavaş protokol ile başarı sağlanabilmektedir. İlk klinik semptomun görülmesi günler sonra olabileceği için genelde geç tip reaksiyonlarda doz artışının yavaş olduğu daha uzun protokoller kullanılır. İlaç metabolizmasını veya eliminasyonunu etkileyecek bir hastalık durumunda kümülatif doz ve dozlar arasındaki zaman aralığı modifiye edilmelidir.

Ağır kütanöz ilaç reaksiyonlarında (SCAR) desensitizasyon kontrendike olarak bildirilse de; SJS/TEN, DRESS sendromu ve AGEP'li olgularda desensitizasyon literatürde bildirilmiştir.

Gelecekte iyi standardize ve karakterize edilmiş hastalarda patomekanizmayı net bir şekilde dokümente eden, farklı protokolleri karşılaştıran ve prognostik belirteçleri gösteren çok merkezli çalışmalara ihtiyaç vardır.

Kaynaklar:

- 1-) Scherer K, Brockow K, Aberer W, Gooi JH, Demoly P, Romano A, et al. Desensitization in delayed drug hypersensitivity reactions - an EAACI position paper of the Drug Allergy Interest Group. *Allergy* 2013;68(7):844-52.
- 2-) Liu A, Fanning L, Chong H, Fernandez J, Sloane D, Sancho-Serra M, et al. Desensitization regimens for drug allergy: state of the art in the 21st century. *Clin Exp Allergy* 2011;41(12):1679-89.
- 3-) Caitlin M.G, Park M.A. Delayed cutaneous hypersensitivity reactions to antibiotics. Management with Desensitization. *Immunol Allergy Clin N Am* 2017;37:751-60.
- 4-) Teraki Y, Shiohara T. Successful desensitization to fixed drug eruption: the presence of CD25+CD4+ T cells in the epidermis of fixed drug eruption lesions may be involved in the induction of desensitization. *Dermatology* 2004;209(1):29-32.
- 5-) Whitaker P, Shaw N, Gooi J, Etherington C, Conway S, Peckham D. Rapid desensitization for non-immediate reactions in patients with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros* 2011;10(4):282-5.
- 6-) Pyle RC, Butterfield JH, Volcheck GW, Podjasek JC, Rank MA, Li JT, et al. Successful outpatient graded administration of trimethoprim-sulfamethoxazole in patients without HIV and with a history of sulfonamide adverse drug reaction. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2014;2(1):52-8.
- 7-) Collado-Chagoya R, Hernández-Romero J, Eliosa-Alvarado GA, Cruz-Pantoja RA, Campos-Gutiérrez RI, Velasco-Medina AA, et al. Tolerance Induction to Antituberculosis Drugs in a Patient With Stevens-Johnson Syndrome/Toxic Epidermal Necrolysis Overlap. *Allergy Rhinol* 2018;9:2152656718783618.
- 8-) Witcher RH, Ramirez MM. Successful Phenobarbital Desensitization After DRESS Reaction in the Management of Refractory Status Epilepticus. *J Pharm Pract* 2019;32(2):228-30.
- 9-) Siripassorn K, Ruxrungtham K, Manosuthi W. Successful drug desensitization in patients with delayed-type allergic reactions to anti-tuberculosis drugs. *Int J Infect Dis* 2018; 68:61-68.
- 10-) Wong JT, Long A. Rituximab Hypersensitivity: Evaluation, Desensitization, and Potential Mechanisms. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2017;5(6):1564-71.
- 11-) Ruano FJ, Garcimartin MI, Vazquez de la Torre M, Blanca M, Canto G. Desensitization of epoetin-alpha in a confirmed case of acute exanthematic pustulosis. *Allergy* 2009;64(12):1797-8.
- 12-) Gómez-Traseira C, Boyano-Martínez T, Escosa-García L, Pedrosa M, Martín-Muñoz F, Quirce S. Trimethoprim-sulfamethoxazole (cotrimoxazole) desensitization in an HIV-infected 5-yr-old girl. *Pediatr Allergy Immunol* 2015;26(3):287-9.