56

İLAÇ DESENSİTİZASYONU

Ali ÖNCÜL, Adile Berna DURSUN

GİRİŞ

İlaç alerjisi (İA) tüm dünyada giderek artan bir sorun haline gelmektedir. Hafif deri tutulumu olabileceği gibi hayatı tehdit eden ciddi reaksiyonlar da görülebilmektedir. Aşırı duyarlılık reaksiyonu sonrası özellikle çoklu ilaç direnci olan hastalar ya da kemoterapötik ajan, monoklonal antikor, antiepileptik veya aşı ihtiyacı olan hastalarda alternatif ilaçlar tercih edilmek istendiğinde daha toksik ya da suboptimal etkinlikte olabilmektedir. İlk ilaç desensitizasyon (İD) penisilin ile oral (1942) ve intravenöz (1987) uygulanmıştır. İD'de reaksiyondan sorumlu ilacın giderek artan dozlarda belli zaman aralıklarında tedavi dozuna ulaşılarak verilmesi ile çeşitli inhibitör yolaklar üzerinden ilaca karşı geçici tolerans gelişmektedir.[1,2] İD uygun alternatif ilaç olmadığında immünoglobulin (Ig)E aracılı reaksiyonlar dışında non-IgE veya non-immünolojik ilaç reaksiyonlarında da tercih edilebilir. Oluşan tolerans sadece hasta ilacı aldığı sürece devam etmektedir.[3]

İLAÇ DESENSİTİZASYONU MEKANİZMALARI

İlaç alındıktan sonra ilk 6 saat içinde gelişen erken tip reaksiyonlarda mast hücresi ve bazofiller anahtar rol üstlenmektedir. IgE aracılı ise alerjenin hücre yüzey reseptörlere çapraz bağlanması ile mast hücre/bazofiller aktive olur. Bu tip reaksiyonlarda desensitizasyon ile mast hücrelerin degranülasyonu ve sitokin üretimi önlenmektedir. Bunun klinik delili olarak kemoterapötik ve biyolojik ajanlar ile desensitizasyon sonrası deri testlerinin negatifleştiği gösterilmiştir.[4] Desensitizasyon ile yalnızca uygulanan ilaca spesifik mast hücre yanıtı inhibisyonu sağlanırken diğer alerjenler için mast hücre aktivasyonu devam etmektedir.[5]

Non-IgE tipi erken reaksiyonlar hücre yüzeyindeki MRGPX2 (*Mas-related G protein coupled receptor family member X2)* reseptörler gibi farklı mekanizmalar ile mast hücre/bazofiller aktive olmaktadır. Non-immünolojik mekanizmalar (siklooksijenaz (COX)-1 enzim inhibisyonu vs.) ile de erken tip reaksiyonlar görülebilmektedir.

Desensitizasyon mekanizması net olarak bilinmemektedir. Erken tip reaksiyonlarda olası desensitizasyon mekanizması ile ilgili farklı teoriler bulunmaktadır. İlaç alerjenlerin mast hücre/bazofil yüzeyindeki Fc-epsilon-R1 çapraz bağlanma yerine düşük dozlarda uygulanmaya bağlı monomerik bağlanmaktadır. Alerjen/sp.IgE/reseptör etkileşimi değişmekte ve hücre sorumlu ilaç alerjene yanıtsız hale gelmektedir.[6] Ancak alerjen daha yüksek dozlarda verilmeye başlanırsa mast hücre aktivasyonu gerçekleşebilir. Erken tip reaksiyonlarda desensitizasyon sonrası ilaç spesifik IgG bloker antikorların yükseldiği gösterilmiştir.[7] Mast ve bazofil sinyal yolaklarında değişim (syk kinaz azalma vs.) hücreyi cevapsız hale getirebilir.[8] Mast hücre yüzeyinde immün regülatör tirozin inhibitör motif (ITIM) içeren Fc-gamma-R2 gibi reseptörler Fc-epsilon-R1 ile yarışırlar ve fosfatazların aktivasyonu ile syk ve diğer erken sinyal transdüksiyon molekülleri defosforilize olurlar.[9] Bunun sonucunda hücre içi kalsiyum geçişi ve aktin flamentlerin polimerizasyonu bloke olmasına bağlı mast hücresi de-aktive olur.[10]

İlaç alındıktan 6 saat veya daha uzun süre (günler, haftalar) sonra görülebilen T lenfosit aracılı geç tip reaksiyonlardır. Monoklonal antikorlara bağlı geç tip reaksiyon sonrası desensitizasyon uygulanan hastalarda T regülatuvar (Treg) lenfositler artış olduğu saptanmıştır.[11] Desensitizasyon ile birlikte T reg lenfositlerde salınan interlökin (IL)-10 ve IL-35 gibi regülatuvar ve anti-enflamatuar sitokinlerde artış olmaktadır.[12] Desensitizasyon sonrası gerileme olan cilt lezyonlarında Foxp3+ T reg lenfositlerde yoğunlaşma olduğu gösterilmiştir.[13]

İLAÇ DESENSİTİZASYONUNDA ENDİKASYONLAR/ KONTRENDİKASYONLAR

Alternatif ilaçlar yeterli etkinliğe sahip değilse ya da daha toksik ise veya alternatif ilaç yok ise aşırı duyarlılık reaksiyonundan sorumlu ilaç kullanımı elzem ise desensitizasyon yapılması önerilir. Erken tip reaksiyon ile uyumlu anamnez ve *in vivo/in vitro* test sonuçları olan hastalar dışında bazı hafif tip 4 aşırı duyarlılık reaksiyonlarında da (fiks ilaç erüpsiyonu (FİE), makülopapüler ekzantem (MPE)) desensitizasyon tercih edilebilir.

İlaca bağlı hayatı tehdit eden toksik immün reaksiyonlar, vaskülit, ciddi cilt tutulum reaksiyonlarında (TEN/SJS, AGEP, DRESS vs.) desensitizasyon kontrendikedir. Benzer şekilde ilaç düşük dozlarda bile kompleman sistemini aktive edebileceğinden, Tip 2 ve 3 aşırı duyarlılık reaksiyonlarında da desensitizasyon kontrendikedir.[14]

İLAÇ DESENSİTİZASYONU UYGULAMASI

Genel Yaklaşım

Desensitizasyon işlemi öncesi her hastaya özel riskler belirlenmeli, birebir hemşire gözetiminde ve takip eden doktorun çok kısa sürede müdahale edebileceği mesafede olduğu genel anafilaksi önlemleri alınmış koşullar sağlanmalıdır. Vital bulgu değişikliğinin eşlik ettiği bir veya daha fazla organ sisteminin etkileyen ciddi ilaç alerji öyküsü olan hastaların desensitizasyon işleminin yoğun bakım koşullarında yapılması uygun olacaktır. Hastanın genel kliniğinin ve eşlik eden hastalıklarının (astım, kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH) vs.) kontrol altında stabil olması önemlidir. Bu nedenle beta-bloker dışındaki diğer kullanmakta olduğu tedavilerine devam edilmesi sağlanmalıdır. Desensitizasyon işleminden en az 24-48 saat önce gerek olursa kardiyolojiye de danışılarak beta-bloker ilaçların kesilmelidir. Hasta veya yakınları ile birlikte işlemin potansiyel kar/zararları değerlendirilmeli ve oluşabilecek komplikasyonlar hakkında ayrıntılı bilgilendirip yazılı onam alınmalıdır.[3]

Teknik Yaklaşım

Desensitizasyon oral, intravasküler veya intraperitoneal yollar ile uygulanabilmektedir. İntravenöz yol infüzyon hız ve doz ayarlaması daha kolay kontrol altına alınabilmesi nedeniyle sık tercih edilmektedir. Oral ve intravenöz desensitizasyon eşit etkinliğe sahip olmakla birlikte intravenöz uygulamanın en önemli avantajı reaksiyon gelişmesi halinde hızlıca infüzyon durdurulabilmekte ve ilaç dolaşımı kesilebilmektedir. Hasta tedavi uygulama yolu ile desensitizasyon yolu tercihi farklı olması ilaca karşı sağlanan toleransı değiştirmemektedir. Örneğin intravenöz yol ile desensitizasyon sağlanıp oral yolla tedaviye devam edilebilir. Desensitizasyonda sorumlu ilacın tedavi dozuna ulaşılması amaçlanmalıdır. İlaç reaksiyon ciddiyeti ve hastanın cilt testi duyarlı olduğu dilüsyona göre (cilt test negatifliği sağlayan en yüksek dilüsyon) desensitizasyon başlangıç dozu belirlenir. Dilüsyon 1/1000 – 1/100 veya 1/10.000 doz ile başlanıp 15 dakikada bir her basamakta 2-2.5 kat doz artışları ile tedavi dozuna ulaşılması hedeflenir. Oral yolla desensitizasyon uygulamalarında (aspirin, antibiyotikler vs.) ilaç absorbsiyon süreleri daha uzun olduğu göz önünde bulundurulmalı ve daha önceden yapılmış başarılı desensitizasyon doz artış sürelerine göre planlama yapılmalıdır. Daha hızlı veya yüksek doz artışları reaksiyon görülme riskini artırır.[3,15] Desensitizasyon sağlanmış hastalarda mevcut tedavi dozunda artış yapılması gerekli ise yeni hedef doza göre tekrar desensitizasyon planı yapılmalıdır.

Premedikasyon uygulanması konusunda net bir fikir birliği bulunmamaktadır. IgE aracılı reaksiyon öyküsü veya şüphesi olan hastalarda anti-histaminlerin kullanımı desensitizasyon sırasında oluşabilecek reaksiyonları maskeleyebilir ve geç fark edilemeye bağlı daha ciddi reaksiyonlar görülebilir.[16] Aniti-histamin ve kortikosteroidlerin gelişecek bir anafilaksiyi önleyici etkinliği bulunmamaktadır. Farklı klinik uygulamalar olmakla birlikte non-IgE ilişkili erken tip reaksiyonlarda desensitizasyondan 30-60 dakika önce H1 ve H2 anti-histamin ve kortikosteroid premedikasyonda sık tercih edilmektedir. Yüzde kızarma öyküsü varsa aspirin 325 mg veya solunum yolu semptom öyküsü olanlarda montelukast 10 mg bir gece önce ve desensitizasyona başlamadan 1 saat önce verilebilir. Monoklonal antikorlarla desensitizasyon sırasında sitokin salınımını azaltabileceğinden pa-

rasetamol ve anti-histamin premedikasyonda kullanılmaktadır.[17]

Oral desensitizasyonlar için ortak standart protokoller bulunmamaktadır. Bu nedenle en az 10 hastada başarı ile uygulanmış protokoller öncelikli tercih edilmelidir. Hastanın eşlik eden hastalıkları ve indeks reaksiyonun şiddetine göre basamak sayısı artışı veya daha düşük dozlardan başlamak gibi revizyonlar yapılabilir.

Erken tip reaksiyonlarda 12 basamaklı klasik intravenöz desensitizasyon protokolü değişik ilaç gruplarında başarı ile uygulanmaktadır.[3,18] On beş dakika ara ile 4 basamakta olacak şekilde hedef tedavi dozu 3 farklı dilüsyonda 1/100 (C solüsyonu), 1/10 (B solüsyonu), 1/1 (A solüsyonu) verilmektedir. Hastanın şiddetli reaksiyon öyküsü varsa ek dilüsyon 1/1000 (D solüsyonu) eklenerek 16 basamakta da verilebilir. Herhangi bir basamakta reaksiyon gelişmesi halinde yakın vital ve genel durum takibi yapılmalı, tüm değişiklikler ve tedaviler not alınmalıdır. Desensitizasyona ara verilmeli semptomlar gerilerse aynı basamaktan devam edilmelidir. Ara verilmesine rağmen semptomlarda gerileme olmuyorsa semptomatik tedavi yapılır, anafilaksi şüphesi varsa zaman kaybetmeden adrenalin uygulanmalıdır. Hastanın semptomları geriledikten sonra desensitizasyonun kar ve zararları göz önünde bulundurularak hasta bilgilendirilmeli ve tedavi devamına birlikte karar verilmelidir. Takip eden desensitizasyon programında, bir önceki uygulamasında reaksiyon görülen basamak öncesine ara basamak eklenmesi ve/veya infüzyon hız değişikliği gibi modifikasyonlar ile desensitizasyon protokolünün yeniden planlanması uygun olacaktır. En sık reaksiyon 8.-12. basamak dahil ara basamaklarda görülmektedir. Hastanın sonraki desensitizasyon uygulamalarında reaksiyon görülen basamak öncesinde premedikasyon ve/veya ara basamak eklenmesi başarıyı arttıracaktır. Daha erken basamaklarda reaksiyonlar gelişmesi halinde 16 hatta 20 basamaklı protokoller tercih edilebilir. Tedavi dozu olan son basamağı 30 dakika ve üzeri tolere eden hastalarda zaman sorunu varsa kademeli hız artışı yapılabilir, ancak desensitizasyon hızı ilacın rutin uygulanan infüzyon hızının üzerine çıkmamalıdır. Desensitizasyon sırasında ciddi reaksiyon gelişen ve tüm modifikasyonlara rağmen benzer reaksiyonun tekrarlaması halinde desensitizasyona devam edilmemesi uygun olacaktır.

Geç tip hafif ilaç aşırı duyarlılık reaksiyonlarında (MPE, FİE) yavaş tip desensitizasyon uygulanmaktadır. Premedikasyon uygulaması tartışmalı olmakla birlikte değişik klinik uygulamalar mevcuttur. Sistemik reaksiyon ve anti-histaminin geç ilaç reaksiyon riskini ortadan kaldırmaz. Her ilaç için ortak standart desensitizasyon protokolü bulunmamaktadır, literatürde en az 10 hastada başarı ile uygulanmış protokoller tercih edilmelidir. Geç tip desensitizasyon protokolleri saatler veya günler içerisinde tedavi dozuna ulaşılmaktadır. Doz artışları daha yavaş yapıldığı için desensitizasyon sırasında reaksiyon gelişme riski hızlı protokollere göre daha azdır.

Desensitizasyon uygulaması ile geçici tolerans sağlanmaktadır. Tedaviye ilaç yarı ömrünün ortalama 4 katından uzun ara verilmesi halinde tekrar desensitizasyon uygulanması gerekmektedir.[19] Desensitizasyon sonrası hastanın tedavi uyumu sağlanmalıdır ve ilaç aşırı duyarlılık durumunun geçmediği ve ilaca tekrar ihtiyaç duyulması halinde re-desensitizasyon yapılmasının gerekliliği konusunda hasta ve yakınları ve hatta hastayı refere eden diğer branş hekimleri de bilgilendirilmelidir.

İlaç desensitizasyonu, ilaç alerjisi olan ve bu ilaçları alması gereken hastalar için tek tedavi seçeneğidir ve özellikle kemoterapiler, biyolojik ilaçlar veya antibiyotikler gibi eşdeğer klinik alternatiflerin bulunmadığı hastalarda hayati öneme haizdir.Ancak ilaç desensitizasyonu taşıdığı riskler ve kompleks yapısı nedeni ile sadece bu konuda deneyimli/uzmanlaşmış merkezlerde, immünoloji-alerji uzmanı gözetiminde/yönetiminde ekip ile birlikte bireyselleştirilmiş olarak uygulanabilecek bir tedavi yaklaşımıdır.[20]

KAYNAKLAR

1. Castells MC, Tennant NM, Sloane DE, et al. Hypersensitivity reactions to chemotherapy: outcomes and safety of rapid desensitization in 413 cases. J Allergy Clin Immunol 2008; 122: 574–80.
2. Sloane D, Govindarajulu U, Harrow-Mortelliti J, et al. Safety, costs, and efficacy of rapid drug desensitizations to chemotherapy and monoclonal antibodies. J. Allergy Clin Immunol Pract 2016; 4: 497–504.
3. Abadoğlu, Bavbek S, Büyüköztürk S, et al. İlaç aşırı duyarlılık reaksiyonlarına yaklaşım – ulusal rehber güncellemesi 2019,Çelik Ge, Dursun Ab (Eds), Buluş Tasarım ve Matbaacılık, Ankara.

4. Lee CW, Matulonis UA, Castells MC. Carboplatin hypersensitivity: A 6-h 12-step protocol effective in 35 desensitizations in patients with gynecological malignancies and mast cell/IgE-mediated reactions. Gynecol Oncol 2004; 95: 370–6.
5. Gladys AWX, Church AM, Kulis M, Choi HW, Abraham SN, Abraham SN. Mast cell desensitization inhibits calcium flux and aberrantly remodels actin. J. Clin. Invest 2016; 126: 4103-18.
6. Morales, A. R., Shah, N., and Castells, M. Antigen-IgE desensitization in signal transducer and activator of transcription 6-deficient mast cells by suboptimal doses of antigen. Ann Allergy Asthma Immunol 2005; 94: 575–80.
7. Naclerio R, Mizrahi EA, Adkinson NF Jr. Immunologic observations during desensitization and maintenance of clinical tolerance to penicillin. J Allergy Clin Immunol 1983; 71:294.
8. Macglashan D, Miura K. Loss of syk kinase during IgE-mediated stimulation of human basophils. J Allergy Clin Immunol 2004; 114: 1317.
9. Mahajan A, Barua D, Cutler P, et al. Optimal aggregation of FcεRI with a structurally defined trivalent ligand overrides negative regulation driven by phosphatases. ACS Chem Biol 2014; 9: 1508.
10. Ang WX, Church AM, Kulis M, et al. Mast cell desensitization inhibits calcium flux and aberrantly remodels actin. J Clin Invest 2016; 126: 4103.
11. Aydogan M, Yologlu N, Gacar G, Uyan ZS, Eser I, Karaoz E. Successful rapid rituximab desensitization in an adolescent patient with nephrotic syndrome: increase in number of Treg cells after desensitization. J Allergy Clin Immunol 2013; 132: 478–80.
12. Shamji MH, Kappen J, Abubakar-Waziri H, et al. Nasal allergen-neutralizing IgG. J. Allergy Clin Immunol 2018; 143, 1067–1076.
13. Mizukawa Y, Yamazaki Y, Shiohara T. In vivo dynamics of intraepidermal CD8+ T cells and CD4+ T cells during the evolution of fixed drug eruption. Br J Dermatol 2008; 158: 1230-8.
14. Scherer K, Brockow K, Aberer W, et al. Desensitization in delayed drug hypersensitivity reactions - an EAACI position paper of the Drug Allergy Interest Group. Allergy 2013;68: 844-52.
15. Morales, A.R.; Shah, N.; Castells, M. Antigen-IgE desensitization in signal transducer and activator of transcription 6-deficient mast cells by suboptimal doses of antigen. Ann. Allergy Asthma Immunol 2005; 94: 575–580.
16. Cernadas JR, Brockow K, Romano A, et al. General considerations on rapid desensitization for drug hypersensitivity- a consensus statement. Allergy 2010; 65: 1357-66.
17. Hong D, Dioun A. Indications, protocols and outcomes of drug desensitization for chemotherapy and monoclonal antibodies in adults and children. J Allergy Clin Immunol Pract 2014; 2: 13-9.
18. Castells M. Rapid desensitization for hypersensitivity reactions to medications. Immunol Allergy Clin North Am 2009; 29: 585.
19. Legendre DP, Muzny CA, Marshall GD, Swiatlo E. Antibiotic hypersensitivity reactions and approaches to desensitization. Clin Infect Dis 2014; 58(8): 1140-8.
20. Madrigal-Burgaleta R, Guzman-melendez MA, Alvarez-Cuesta E. Drug allergy desensitizaiton is not a unique recipe. Curr Opin Allergy Clin Immunol 2022 feb 11. Doi: 10.1097/ACI.0000000000000821.