

Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

Çocuk Alerji ve İmmunoloji BD.

Olgu Sunumu

16.06.2022

Uz. Dr. Nagihan İskender



03...

A9 KÜRÜ

Vinkristin	1,5 mg/m ² /doz/gün,	IV puşe,	1. ve 5. günler
DTIC (Dakarbazin)	200 mg/m ² /doz/gün,	30 dakikalık IV infüzyon,	1, 2, 3, 4 ve 5. günler,
İsofotretinoin	1000 mg/m ² /doz/gün,	30 saatlik IV infüzyon,	1, 2, 3, 4 ve 5. günler

A11 KÜRÜ

Siklofosfamid	300 mg/m ² /doz/gün,	1 saatlik IV infüzyon;	1, 2, 3, 4 ve 5. günler
MESNA	3 x 60 mg/m ² /doz,	10 dakikalık IV infüzyon;	
		MESNA siklofosfamidin 0., 4. ve 8. saatlerinde;	1, 2, 3, 4 ve 5. günler
Etoposid	80 mg/m ² /doz/gün	5 saatlik IV infüzyon;	1, 2, 3, ve 4. günler
Sisplatin	30 mg/m ² /doz/gün,	18 saatlik IV infüzyon;	1, 2, 3, 4 ve 5. günler

A11 KÜRÜ

	1.gün	2.gün	3.gün	4.gün	5.gün
Siklofosfamid 300 mg/m ² /doz, 1 saatlik IV infüzyon; 1, 2, 3, 4 ve 5. günler					
MESNA 3 x 60 mg/m ² /doz, 10 dakikalık IV infüzyon; Siklofosfamidin 0., 4. ve 8. saatlerinde; 1, 2, 3, 4 ve 5. günler					
Etoposid 80 mg/m ² /doz, 5 saatlik IV infüzyon; 1, 2, 3 ve 4. günler					
Sisplatin 30 mg/m ² /doz, IV infüzyon; 18 saatlik IV infüzyon; 1, 2, 3, 4 ve 5. günler					
Hydrasyon: 3000ml/m ² /gün					

A11 KÜRÜ

	Yaş < 12ay, Ağırlık ≤ 10 kg ise infant protokolü dozları		
Siklofosfamid	10 mg/kg/doz/gün,	1 saatlik IV infüzyon;	1, 2, 3, 4 ve 5. günler
MESNA	3 x 2 mg/kg/doz,	10 dakikalık IV infüzyon;	
		MESNA siklofosfamidin 0., 4. ve 8. saatlerinde;	1, 2, 3, 4 ve 5. günler
Etoposid	2,5 mg/kg/doz/gün	5 saatlik IV infüzyon;	1, 2, 3 ve 4. günler
Sisplatin	1 mg/kg/doz/gün,	18 saatlik IV infüzyon;	1, 2, 3, 4 ve 5. günler

Olgu



- **Şikayeti :**
- Hastanın A11 protokolünün 1. gününde Etoposid infüzyonundan 5 dakika sonra vücudunda ürtikeryel döküntüleri ve öksürük krizleri olmuş.
- Fizik muayenesinde wheezing duyulması üzerine hasta anafilaksi kabul edilerek 0,01 mg/kg'dan adrenalin IM, salbutamol inhaler tedavileri uygulanmış.
- Hasta, Onkoloji bölümünce tedavisinin devamı nedeniyle tarafımıza danışıldı.

Olgu

- **Özgeçmiş :** 36+2 GH da 2500 gr doğum ; ikiz eşi
Bilinen alerji öyküsü yok
Hastane yatış öyküsü yok
- **Soygeçmiş :** Anne : 28 yaş, SS
Baba: 30 yaş, ankilozan spondilit
Kardeş : ikiz eşi, SS
- **Fizik muayenesi :**
- Sağ kosta altında yaklaşık 5 cm palpable hepatomegali
- Diğer sistem muayeneleri doğal

Tanı

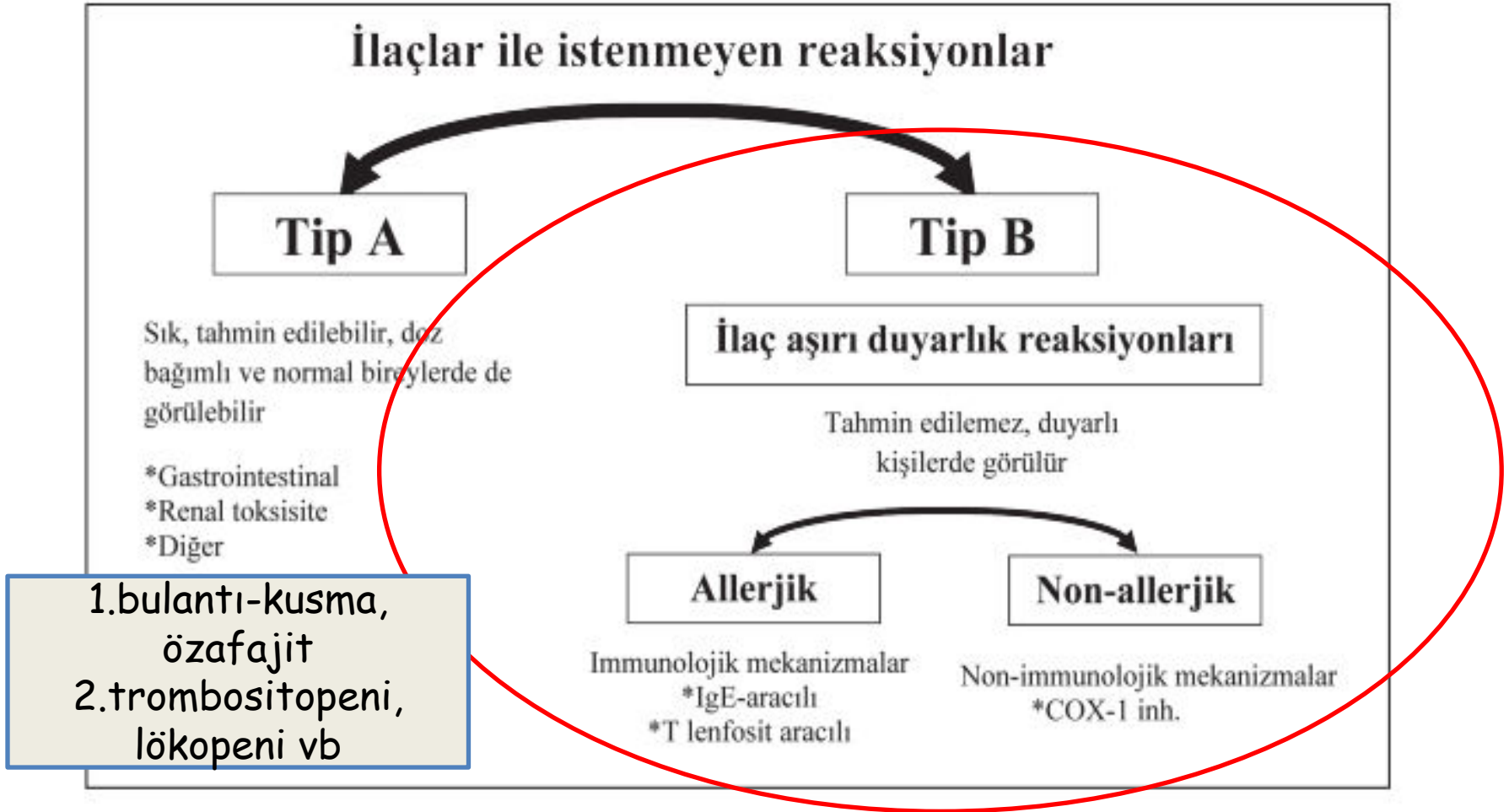
- Etoposide ikincil ilaç aşırı duyarlılık reaksiyonu (ANAFİLAKSİ !!)



Yanıt aranacak sorular ?

- Reaksiyonun tipi ? Alerjik ?? Non-alerjik ??
- İlaç alımı ile reaksiyon arasındaki ilişki ?
- Alerjik reaksiyonsa tipi ?
- İlaç aşırı duyarlılık reaksiyonu gelişimi için risk faktörü var mı ?
- Alerjik reaksiyona sebep olan ilacın hastanın kemoterapi protokolünden çıkarılıp çıkarılmayacağı ??
- Alternatif ilacın varlığı ?
- İlaç alerjisinin yönetimi ?

1. İlaçlarla istenmeyen reaksiyonlar



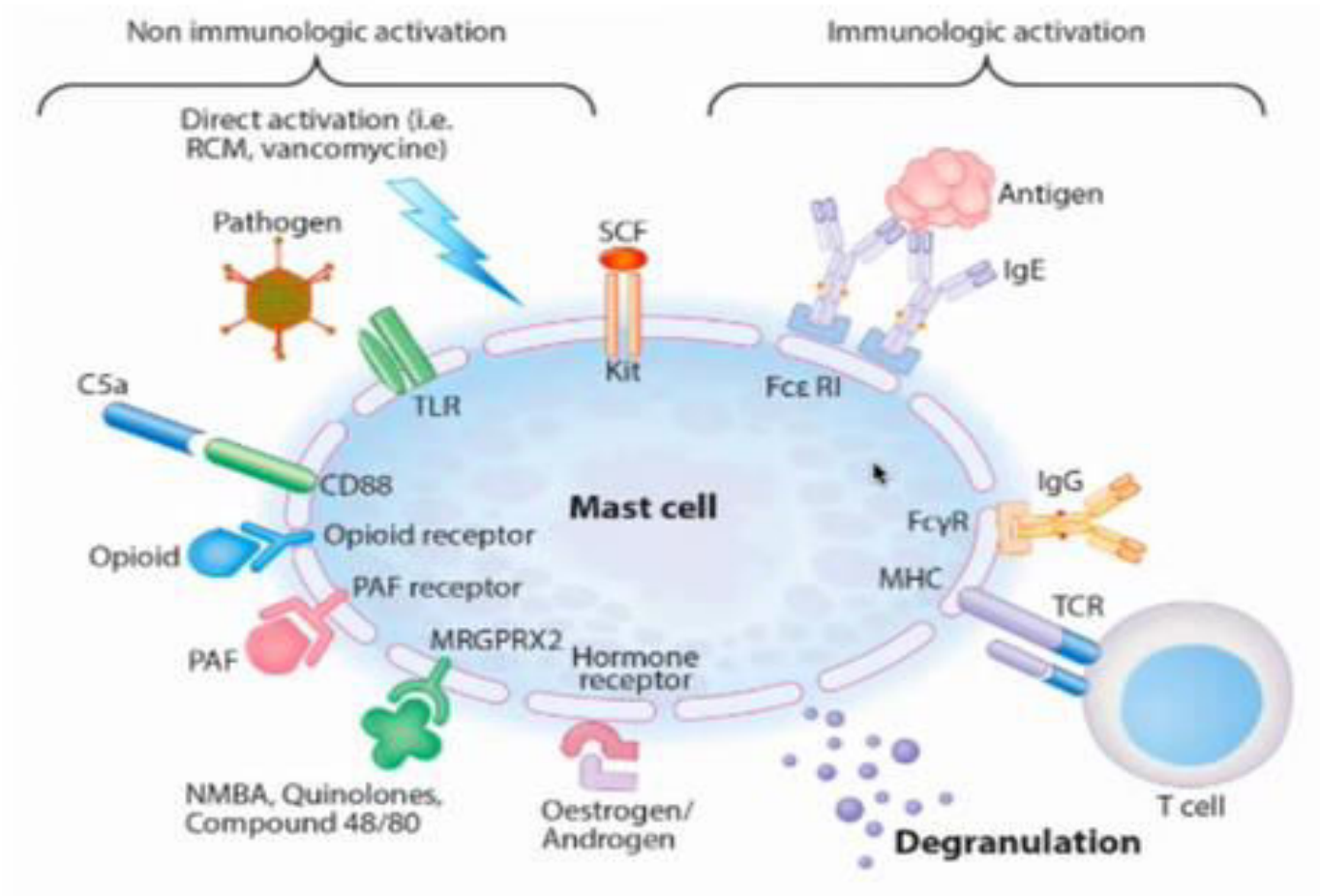
2. İlaç reaksiyon ilişkisi

- İlacın kaçınıcı dozunda olduğu ?
- Son dozdan ne kadar süre sonra geliştiği ?
- Duyarlanma gelişimi öyküsü var mı ?
- Aynı ilacı daha önce kullanımlarında reaksiyon olmuş mu ?
- İlaç kesilince düzelmiş mi ?
- Bu reaksiyon için hangi tedavi verilmiş ?
Yanıtı nasıl ?
- Daha sonra aynı ilacı kullanmış mı ?
Sonuçları ne ?

3. İlaç aşırı duyarlılık reaksiyonları

Reaksiyon kategorisi	Klinik	Duyarlanma süreci	Tekrar maruziyette semptom başlama süresi
Tip I (IgE)	Ürtiker/AÖ Rinit Bronkospazm Larinks ödemi Anafilaksi	1-2 hafta (Bazı ilaçlarda duyarlanma süreci olmadan karbonhidrat yapılarına capraz reaksiyondan kaynaklanan ilk dozda IgE aracılı olabilir)	Sıklıkla ilk 1 saat içinde (6 saate dek görülebilir)
Non IgE Mast Hücre Aktivasyonu	Ürtiker/AÖ Rinit Bronkospazm Larinks ödemi Anafilaksi	Gerekmiyor İlk dozda reaksiyon olabilir.	Dakikalar içinde
Tip II (IgG ve kompleman)	Hemolitik anemi Trombositopeni Nötropeni Nefrit	1-2 hafta	Günler -haftalar
Tip III (IgG İmmün kompleks)	Serum hastalığı Ateş Vaskülit	10-21 gün	Günler-haftalar
Tip IV (a-d)	Kontakt dermatit, makülopapüler ve bullöz ekzantemler, SJS, TEN, hepatit, AGEP	1-2 hafta Bazen ay	1-3 gün (14 güne dek)

Erken tip reaksiyon kliniği



İlaç aşırı duyarlılık reaksiyonu gelişimindeki risk faktörleri

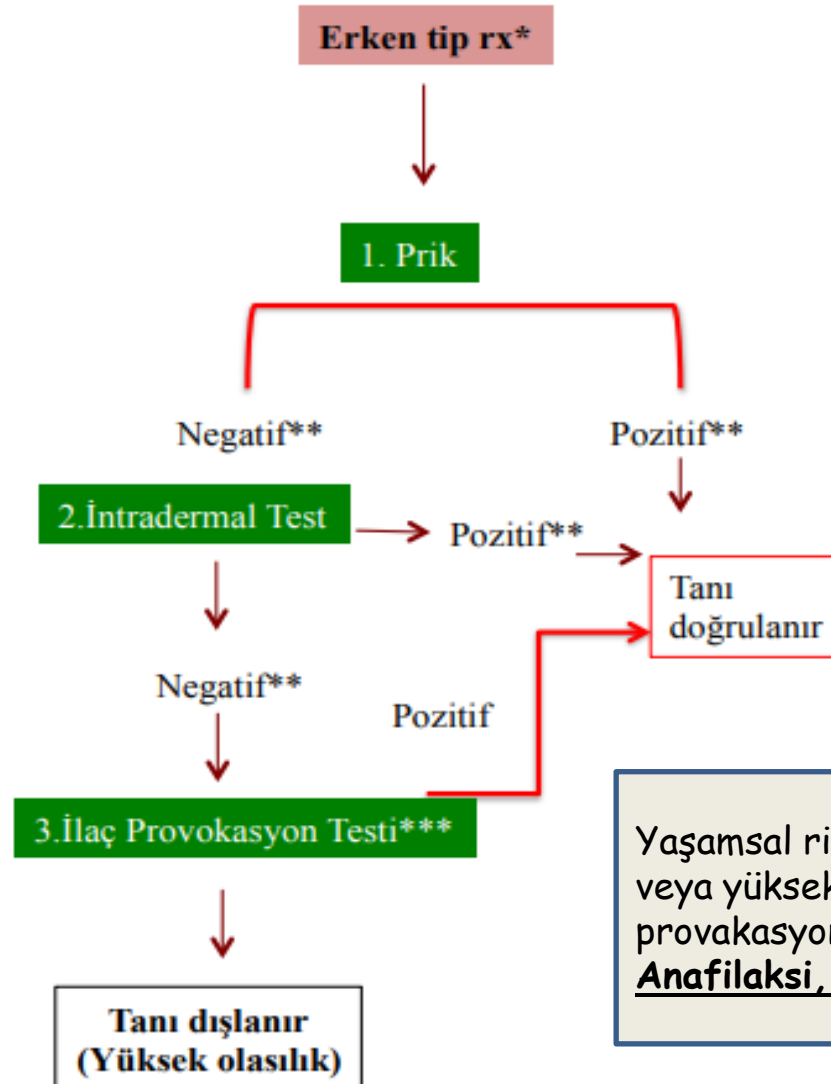
Tablo 2. İlaç aşırı duyarlılık reaksiyonlarının gelişimi için risk faktörleri

	Risk Faktörleri
İlaç ilişkili faktörler	Protein reaktivitesi: hapten ilaç, prohapten ilaç Pi mekanizması kullanan ilaçlar, makromolekül Metabolik ürünler/sitotoksikite Yüksek doz , uzun süreli veya sık tekrarlayan tedaviler Kros-reaktif epitoplara maruziyet(örn hayvansal ürünlerle) Intravenöz veya topikal uygulama Aynı anda çok sayıda ilaç kullanımı
Birey ilişkili faktörler	Aynı veya çapraz-reaktif bir ilaca karşı daha önce reaksiyon öyküsü Çoklu ilaç alerjisi sendromu Ailede ilaç aşırı duyarlılığı öyküsü Kadın cinsiyet(erişkinlerde) Atopi (IgE-aracılı BL reaksiyonlar,RKM ve NSAİİ reaksiyonları)
İmmünogenetik ve Farmakogenetik faktörler	Bazı HLA klas I (B and A) allel tipleri; -Asya ırklarında HLA B*1502 ve karbamazepin ilişkili SJS/TEN, -Beyaz ırk ve Japonlarda HLA A* 3101 ve karbamazepin ilişkili aşırı duyarlılık/SJS-TEN -Beyaz ırkta HLA B*5701 ve abacavir ilişkili aşırı duyarlılık -Değişik toplumlarda HLA B*5801 ve allopurinol ilişkili SJS/TEN İmmünogenetik polimorfizmler İlaç metabolize eden enzimlerin genetik polimorfizmleri
Eşlik eden hastalıklar	Enfeksiyonlar:Epstein-Barr virus , HIV enfeksiyonları Mycoplasma enfeksiyonu, Herpes virüs reaktivasyonları Kronik hastalıklar(Kronik böbrek hastalığı, kardiyovasküler hastalıklar ve maligniteler) Uzun süreli veya tekrarlayan ilaç/antibiyotik tedavisi kürleri gereken hastalık varlığı (örn, kistik fibrozis, kronik sinüzit, immün yetmezlikler)

Sorunun çözümü

- İlaça karşı aşırı duyarlılık reaksiyonları geliştiğinde sorunu çözmek için yöntemler:
- Akut sorunun çözümü
- Tanısal testler DPT / intradermal test/OPT
- Hastanın kullanabileceği emniyetli alternatif bir ilaç bulmak
- Desentizasyon
 1. Alternatif ilacın yokluğu
 2. Alternatif ilaçta düşük etki ve/veya yüksek toksisite

Tanısal testler



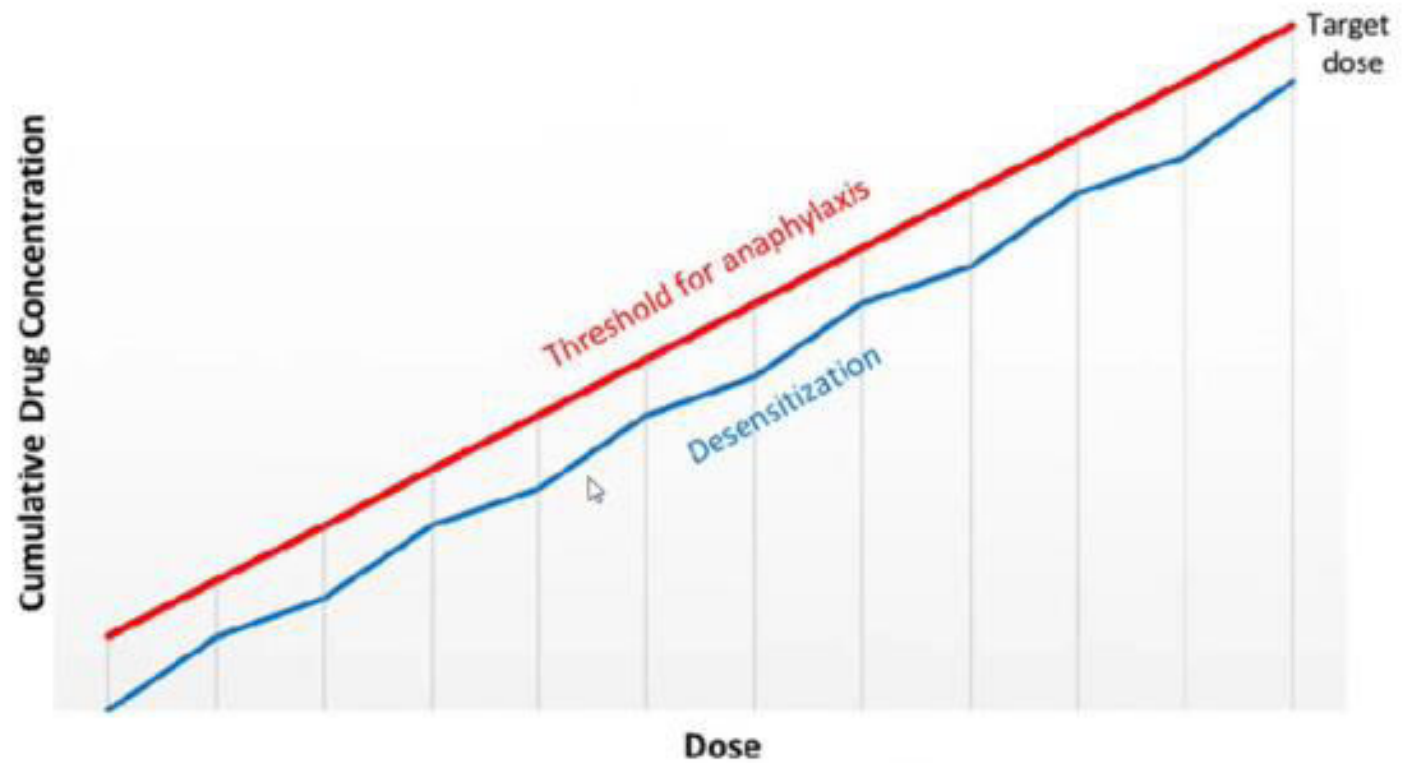
Yaşamsal risk taşıyan olgularda veya yüksek riskli hastalarda provakasyon testi yapılmaz.
Anafilaksi, DRESS; SJS, TEN

Hastamız

- Erken tip ilaç reaksiyonu
- Tanısal test (Ig E ? Non Ig E ?) uygun süre !
- Alternatif ilacımız yoktu ; Etoposit ile hemen tedavinin devamı gerekli
- Seçim : desentizasyon ; hızlı desentizasyon
- Hasta halen her etoposid tedavisini desentizasyon protokolüyle sorunsuz olarak almaya devam ediyor

Desentizasyon nedir ?

- Mekanizması ???
- Desentizasyon, bir hastanın alerjik reaksiyon geliştirdiği bir ilaca karşı gećici olarak duyarsızlaştırılmasıdır
 - 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
- İlać duyarsızlařtırma sadece gećici bir tolerans durumu sađlar, sadece ilacın hastanın sisteminde kaldıđı süre boyunca sürdürölür (2 yarı ölür)
- **ASLA KALICI BİR TOLERANS DURUMU SAğLAMAZ !!**
- Pajno GB, Bernardini R, Peroni D, et al. Clinical practice recommendations for allergen-specific immunotherapy in children: the Italian consensus report. Ital J Pediatr 2017; 43: 13



Ne zaman desentizasyon

- İlaç duyarsızlaştırması, kritik ilaçlara karşı aşırı duyarlılık reaksiyonu geliştiren hastalarda ilaçları güvenli bir şekilde yeniden uygulamaya yönelik acil ihtiyaç nedeniyle geliştirilmiştir.
- Alternatif ilaç yokluğunda
- Olası alternatif ilaçta düşük etki ve/veya yüksek toksisite varlığında
- Tip 1 ve non immünolojik ilaç reaksiyonlarında
- Tip 4 ün sadece MPE ve FDE gibi hafif dermatit olgularında

- 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

Kontraendike olduğu durumlar

- Tip 2 -tip3 aşırı duyarlılık reaksiyonlarında
- Ciddi hayatı tehdit eden immune-toksik reaksiyon durumlarında (vaskülit, SJS/ TEN gibi büllöz deri hastalıklarında , DRESS vs)
- 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.

Hangi koşullarda yapalım

- Hastalar stabil olmalı
 - Altta yatan hastalıkları tedavi etmek için kullanılan ilaçlara devam edilmeli (beta-blokerler hariç)
 - Her durumda, iyi eğitimli uzmanlar ve hemşireler tarafından dikkat ve gözetim zorunludur
 - Anafilaksi gibi riskli öykülerde yoğun bakımda uygulanmalıdır.
-
- Caffarelli C, Ricò S, Rinaldi L, Povesi Dascola C, Terzi C, Bernasconi S. Blood pressure monitoring in children undergoing food challenge: association with anaphylaxis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2012; 108: 285-6.
 - Cernadas JR. Desensitization to antibiotics in children. *Pediatr Allergy Immunol* 2013; 24: 3-9.

PREMEDİKASYON

- Amaç: desentizasyon sırasında gelişebilecek reaksiyonları önlemek veya reaksiyonları hafifletmek
- Gerekliliği tartışmalı!!
- Sistemik kortikosteroidler ve antihistaminiklerle premedikasyon aşırı duyarlılık reaksiyonunun erken belirtilerini maskeleyebilir

- Cernadas JR, Brockow K, Romano A, et al. General considerations on rapid desensitization for drug hypersensitivity- a consensus statement. *Allergy* 2010; 65: 1357-66

Premedikasyon

Her ilaç için
İlaçlar
İlaçlar
İlaçlar
İlaçlar

- Premedikasyon; ilk HSR semptomlarına göre, 30 dk önce
 - Setirizin (10 mg)
 - Famotidin (20 -40 mg, PO/IV)
 - Aspirin (*flushing*)
 - Montelukast (bronkospasm)
 - COX-1 inhibitörleri, parasetamol, kortikosteroidler ve opioidler; titreme, ateş ve ağrının tedavisinde
- Diğer premedikasyonlar
 - IV sıvı
 - Hidroksizin, doksepin, feksofenadin, defenhidramin, loratadin
 - Albuterol
 - Ondansetron
 - Gabapentin
 - Lorazepam
- Beta adrenerjik blokan tedaviye 24 saat ara verilmesi

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

DESENTİZASYONUN TİPİ

Tablo 5. Hızlı ve yavaş desensitizasyonun karşılaştırılması

	Hızlı desensitizasyon	Yavaş desensitizasyon
Endikasyon	Erken tip reaksiyonlar (IgE aracılı ve alerjik olmayan aşırı duyarlılık reaksiyonu) Geç tip reaksiyon (MPE, FİE)	Geç tip reaksiyon (MPE, FİE)
Uygulama yolu	Sıklıkla oral,veya IV	Sıklıkla oral
Başlangıç dozu	1/100.000-1/100	Değişken
Doz aralığı	15 dakika-30 dakika (3 saat*)	Saatler-günler

*Bazı non-alerjik aşırı duyarlılık reaksiyonları için (aspirin desensitizasyonu)

Desentizasyon protokolü

Table 1. Steps for protocol.

Step	Solution	Rate (cc/h)	Time (min)
1	A	2	15
2	A	5	15
3	A	10	15
4	A	20	15
5	B	5	15
6	B	10	15
7	B	20	15
8	B	40	15
9	C	10	15
10	C	20	15
11	C	40	15
12	C	75	Till receiving the full dose

1.3 şişe: tom doz, 1/10 ve 1/100 (anafilaksi olgularında 4. şişe 1/1000 olarak hazırlanıp 16 basamaklı protokol)

2. Başlanğıç dozu: tedavi edici dozun 1/100.000 ile 1/100 arası dozdan başlanır.

3. Doz aralığı :15 dak-1 saat

4. Doz artımı: 2-2.5 kat (invitro çalışmalarda mast hücre degranülasyonunun sebep olmayan dozlar)

Drug Desensitization in the Management of Hypersensitivity Reactions to Monoclonal Antibodies and Chemotherapy

Veronica Mezzano · Pedro Giavina-Bianchi ·

Matthieu Picard · Joana Caiado · Mariana Castells

Received: 11 March 2013 / Accepted: 11 March 2013 / Published online: 11 March 2013

Kemoterapotikler arasında sıklıkla alerjik reaksiyona sebep olanlar: platin grubu ilaçlar, taksanlar, doksorubisin, asparaginaz ve epipodofillotoksinlerdir

En sık görülen aşırı duyarlılık reaksiyonları (sıklık sırasına göre)

1. Kutanöz bulgular
2. KVS bulgular
3. Solunumsal bulgular

Etoposid aşırı duyarlılık reaksiyonları

- Etoposide farklı neoplazi türlerinin tedavisinde yaygın olarak kullanılan bir antineoplastik ajandır.
- Etoposidin, hastaların % 6'sında aşırı duyarlılık reaksiyonlarını indüklediği, anafilaksi insidansının % 0.7 olduğu bilinmektedir
- İntravenöz etoposid uygulamasından sonra aşırı duyarlılık reaksiyonlarını tetikleyen kesin mekanizma bilinmemektedir. İlaç yüksek konsantrasyonu, hızlı infüzyon hızı, intravenöz formda çözücü olarak kullanılan polisorbat 80 ile ilgili olabileceği tahmin edilmektedir

Etoposid aşırı duyarlılık reaksiyonlarının yönetimi

Farklı stratejiler tanımlanmıştır:

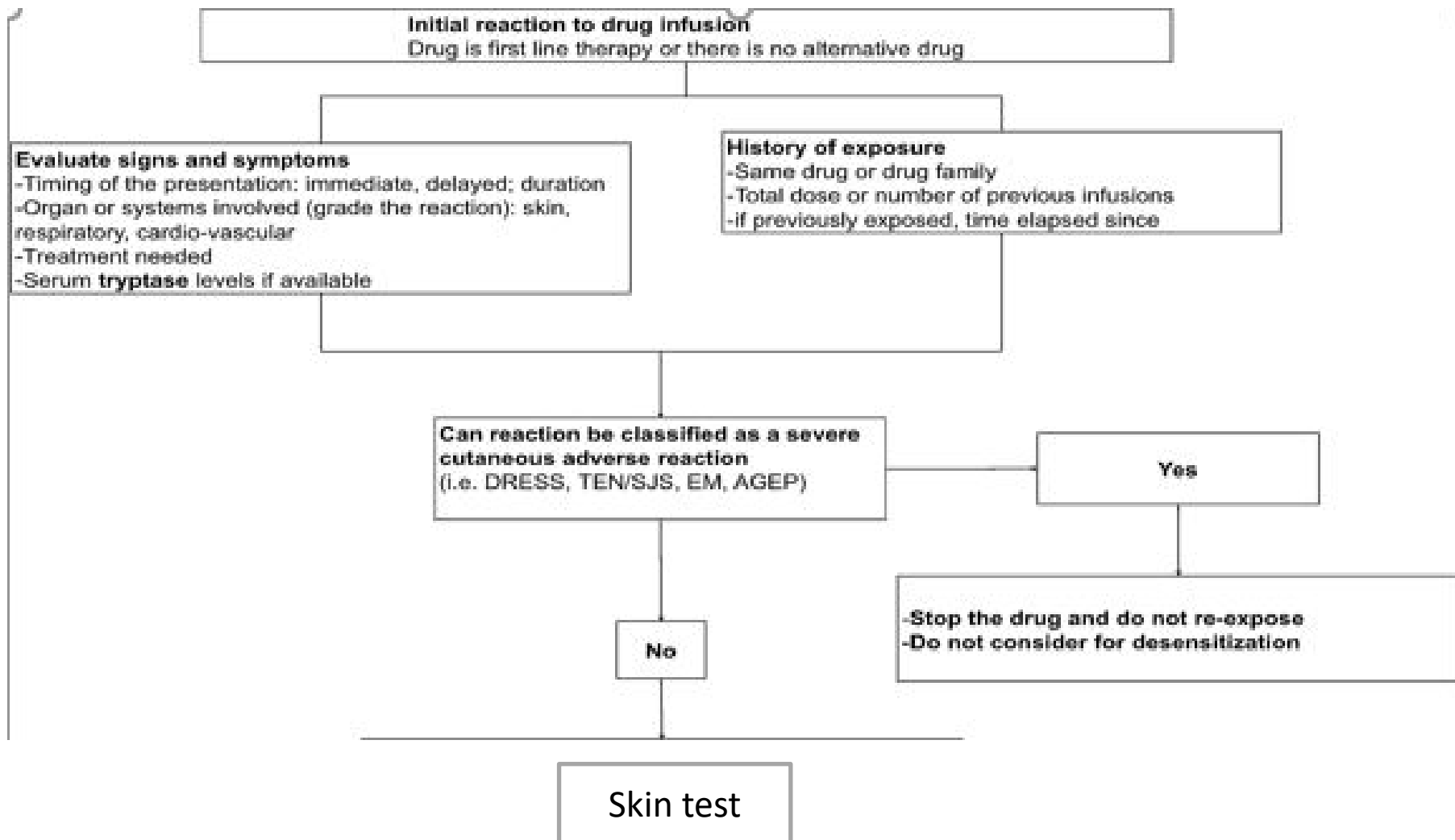
1. Kortikosteroidler ve antihistaminikler ile premedikasyon uygulanmasıyla birlikte preparasyonun infüzyon hızını ve/veya konsantrasyonunun azaltılması
2. Polisorbat 80 içermeyen suda çözünür bir ön ilaç olan etoposid fosfatın kullanılması
3. Desensitizasyon protokolü uygulanması
4. Polisorbat 80 solventini içermeyen ve aşırı duyarlılık reaksiyonunun tanımlanmadığı bir etoposid formülasyonu olan oral etoposid kullanın.

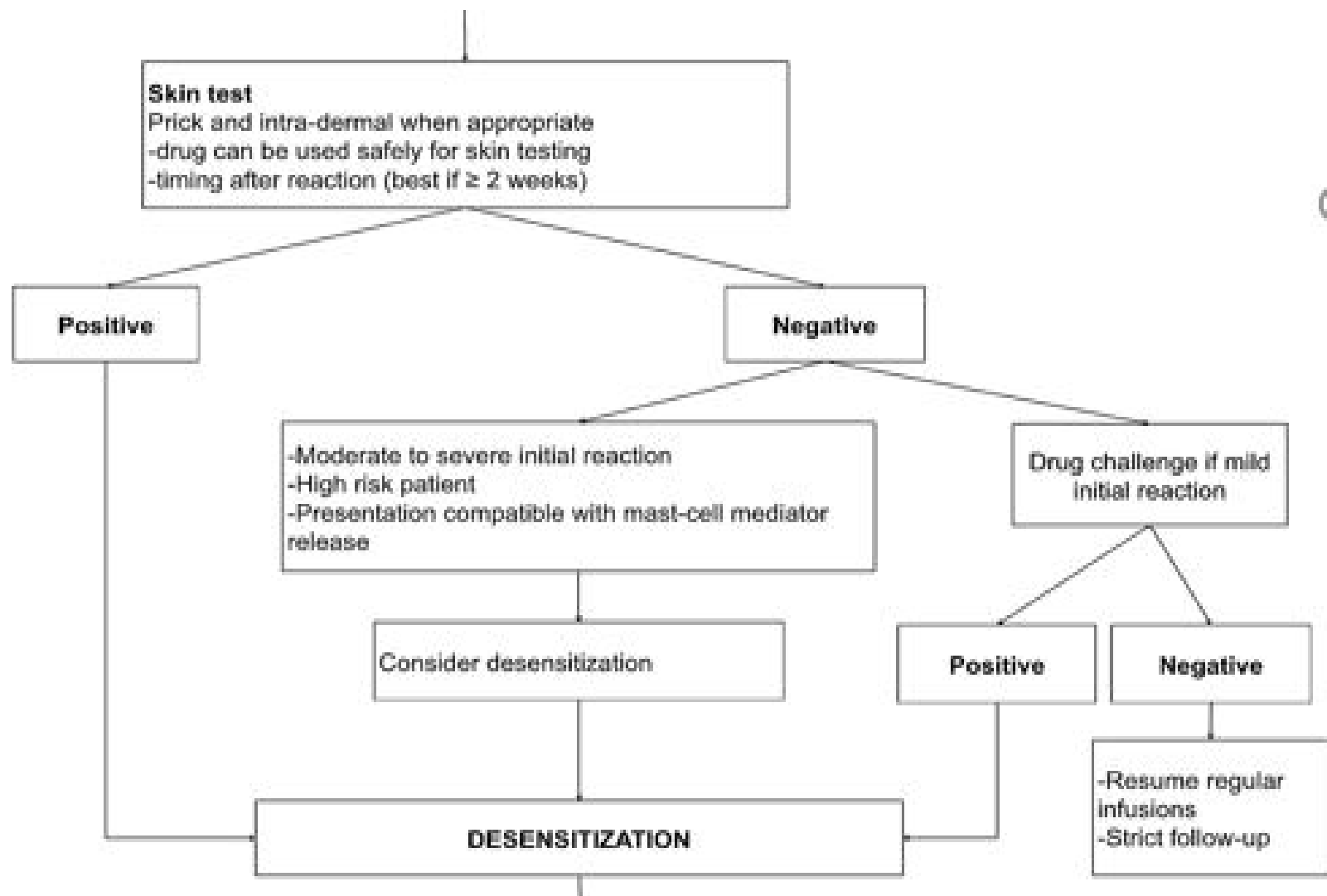
Hypersensitivity reactions to chemotherapy: outcomes and safety of rapid desensitization in 413 cases

Mariana C Castells ¹, Nichole M Tennant, David E Sloane, F Ida Hsu, Nora A Barrett, David I Hong, Tanya M Laidlaw, Henry J Legere, Samridhi N Nallamshetty, Ross I Palis, Jayanti J Rao, Suzanne T Berlin, Susana M Campos, Ursula A Matulonis

- Kohort çalışması; 98 hasta-101 aşırı duyarlılık reaksiyonu olan hasta
- 413 desentizasyon protokolü uygulanmış.
- %67 reaksiyon yok
- %27 hafif reaksiyon
- %6 şiddetli reaksiyon
- Tüm reaksiyonlar ilk reaksiyondan daha hafif
- Hepsi desentizasyonu tamamlamış

Özetle ...





DESENSITIZATION

- Resume regular infusions
- Strict follow-up

Stratify risk according to initial reaction grading and co-morbidity (pulmonary function, heart disease, use of medication such as beta-blockers)

- Unit for desensitization (ICU, ambulatory)
- Number of steps (12,16)
- Premedication strategy

- Re-evaluate and adjust during each successive desensitization
- Measure **tryptase** if patient has a moderate to severe reaction during desensitization

Kazanımlar

- İlaç alerjilerinde iyi öykü almak önemlidir
- Alternatif ilaç yokluğunda, alternatif ilacın etkinliğinin düşük ya da toksisitesinin yüksek olması durumunda desentizasyon düşünülmelidir.
- Tip 1 ve non immünolojik ilaç reaksiyonlarında, Tip 4 ün sadece MPE ve FDE gibi hafif dermatit olgularında desentizasyon düşünülmelidir.
- Desentizasyon geçici bir tolerans durumudur, kalıcı tolerans sağlamaz.
- İlaç 2 yarı ömrü geçtikten sonra ilacın her uygulanmasından önce desentizasyonla verilmesi uygundur



- TEŞEKKÜRLER