

ایمونوتراپی آلرژیک : بررسی به روز شده در مورد ایمنی

مقدمه

رینیت آلرژیک یکی از شایعترین بیماریهای مزمن است که در ایالات متحده در رتبه پنجم قرار دارد و هزینه های زیادی را در بر می گیرد. رینیت آلرژیک همچنین یک عامل پیش بینی کننده مهم و یک فاکتور خطر برای آسم است.

آلرژن ایمونوتراپی (AIT) تنها روشی است که می تواند پاسخهای ایمنی هدایت شده توسط Th_2 را تغییر دهد و علائم آلرژیک بینی و چشم که به علت مواجهه با آلرژنهای معلق در هوا است، کاهش دهد. دو روش عمده AIT که در بالین به کار می روند آلرژن ایمونوتراپی زیرجلدی (SCIT) و آلرژن ایمونوتراپی زیرزبانی (SLIT) است. اگر چه هر دو روش در کاهش علائم و کاهش نیاز به دارو مؤثر هستند، خطر واکنشهای سیستمیک نادر به دنبال استفاده از آنها یک نگرانی قابل توجه در مورد ایمنی بیمار است.

آلرژن ایمونوتراپی زیرجلدی (SCIT)

SCIT اولین بار بیش از 100 سال قبل توسط Noon و Freeman یعنی زمانی که بیماران مبتلا به آلرژی نسبت به گرده چمن با عصاره آن تلقیح می شدند، معرفی شد. کاربرد SCIT در حال حاضر شامل استفاده از مقادیر افزاینده از عصاره آلرژن و در نهایت دستیابی به یک «دز نگهداری» مطلوب در محدوده غلظتهایی است که قبلاً نشان داده شده که به طور بالینی برای درمان یک آلرژن خاص مؤثر است. این روش سالهاست که در بالین برای درمان بیماران مبتلا به رینیت آلرژیک، آسم آلرژیک و آنافیلاکسی ناشی از نیش حشرات به طور مؤثری به کار رفته است. برای رینیت آلرژیک فصلی 3 سال SCIT یا SLIT با گرده چمن نشان داد که فواید بالینی تقویت شده و مداوم برای بیش از دو سال بعد از توقف این دو روش، حاصل می شود.

مزایای SCIT باید در برابر خطرهای واقعی واکنش‌های آلرژیک سیستمیک تهدیدکننده حیات و آنافیلاکسی کشنده مورد سنجش قرار گیرند. بین سالهای 1990 تا 2001 یک نظرسنجی ملی از آلرژیست‌ها در آمریکای شمالی نشان داد که یک واکنش کشنده بعد از هر 2.5 میلیون تزریق رخ می‌دهد، یعنی به طور متوسط 3.4 درصد در سال. عوامل خطر شناخته شده برای یک واکنش کشنده شامل؛ آسم کنترل نشده در زمان تزریق، خطاهای مربوط به دز، تأخیر یا عدم استفاده مناسب از اپی نفرین در طی آنافیلاکسی، سابقه قبلی واکنش‌های سیستمیک مرتبط با تزریق و تزریق در طول فصل‌های با اوج آلرژی هستند.

واکنش‌های آلرژیک نسبت به SCIT به واکنش‌های موضعی و واکنش‌های سیستمیک تقسیم بندی می‌شوند. واکنش‌های موضعی بزرگ (LLRs) به صورت خارش و قرمزی ($>2.5\text{cm}$) در محل تزریق تعریف می‌شوند و در میان دریافت کنندگان SCIT رایج است. به طوری که 26٪ تا 86٪ از گیرندگان SCIT واکنش‌های موضعی را تجربه می‌کنند. با این حال در یک مطالعه گذشته نگر توسط Roy و همکارانش، در بیماران با سابقه واکنش‌های سیستمیک، میزان واکنش‌های سیستمیک 4 برابر افراد بدون سابقه این واکنش‌ها بود و یک سوم این واکنش‌های سیستمیک توسط LLRs پیش رفته بود. اگرچه داده‌های متناقضی در مورد خطرات LLRs قبلی وجود دارد، دستورالعمل‌هایی توصیه می‌شود که به طور کلی نیازی به تنظیم دز SCIT ندارد، زیرا چنین تنظیماتی کاهش قابل توجهی در خطر واکنش‌های سیستمیک بعدی نشان نمی‌دهد. با این وجود این موضوع منطقی است که دز را برای بیماران که در معرض خطر واکنش‌های سیستمیک قرار گرفته‌اند تکرار یا تنظیم نماییم.

با توجه به نگرانی مداوم در مورد واکنش‌های سیستمیک جدی و کشنده، یک طرح مراقبت در آمریکای شمالی برای بررسی سالانه واکنش‌های SCIT کشنده در میان آلرژیست‌های تأیید شده آغاز به کار کرد و داده‌ها در طول سالهای 2008 تا 2013 گزارش شدند. در طول این دوره، دو گزارش مستقیم از واکنش‌های کشنده در بیماران تحت درمان آلرژیست‌ها تأیید شد و دو گزارش غیر مستقیم از موارد تحت درمان غیر آلرژیست‌ها گزارش شد. اگر چه این بررسی می‌تواند برای میزان پاسخ کم و متغیر مورد انتقاد قرار گیرد، اما این داده‌ها

کاهش قابل توجه در تعداد وقایع کشنده مرتبط با تزریق را آلرژیک ها در مقایسه با بررسی گذشته نگر 12 ساله از 1990 تا 2001 را نشان می دهد. اگر چه اثبات نشده است اما این روند را می توان با توصیه هایی بر غربالگری دقیق قبل از تزریق و حذف تزریق از بیماران مبتلا به آسم کنترل نشده که به طور گسترده ای به عنوان مهمترین فاکتور خطر برای واکنشهای کشنده محسوب می شود، توضیح داد.

یکی از یافته های مهم حاصل از این بررسی ها این بود که 14٪ از واکنشهای سیستمیک گزارش شده 30 دقیقه بعد از تزریق شروع شدند. اکثر این واکنشهای سیستمیک دیررس شدت متوسط تا خفیف داشتند و هیچکدام کشنده نبودند و بیماران به ندرت در طی رخداد آن از اپی نفرین استفاده کردند. این مشاهدات و گزارشهای دیگر بحث در مورد اینکه باید به همه بیماران دریافت کننده SCIT تزریق اپی نفرین توسط خود بیمار تجویز شود را تقویت کرد. دستوالعملهای فعلی تجویز خود تزریقی اپی نفرین توسط بیمار را توصیه نمی کنند و بیان می دارند که تصمیم برای تجویز اپی نفرین به بیمار دریافت کننده SCIT باید بنا به نظر پزشک صورت گیرد.

گزارش اخیر از national surveillance study خصوصیات واکنشهای سیستمیک مربوط به SCIT را شناسایی کرده است. در طول سالهای 4 و 5، طرح بررسی سالانه سیستم رتبه بندی پنج سطحی که توسط سازمان جهانی آلرژی (WAO) تهیه شده است را برای ارزیابی شدت واکنشهای سیستمیک گزارش شده مورد استفاده قرار داد، به طوری که درجه 1 نشاندهنده واکنش خفیف و درجه 5 به عنوان یک واقعه کشنده در نظر گرفته شد. داده های سالهای 4 و 5 نشان می دهد که یک واکنش سیستمیک درجه 4 تهدید کننده حیات در هر 100000 تزریق گزارش شده بود. لازم به ذکر است که در شیوه های بالینی که در آنها برای آسم کنترل نشده هرگز تزریقی (منظور همان SCIT است) انجام نشد در مقایسه با سایر روشها به طور قابل توجهی واکنشهای سیستمیک شدید کمتری (با درجه 3 و 4 در شدت) گزارش شد. روشهایی که دزهای آلرژن را در SCIT کاهش می دهند در بیماران بسیار حساس در طول فصول با اوج گرده نیز واکنشهای سیستمیک کمتری را به همراه داشته اند.

Rodriguez و همکاران یک مطالعه آینده نگر اروپایی را در بیش از 1500 بیمار تحت ارزیابی اطلاعات

ایمنی AIT در جمعیت اطفال (18 سال یا جوان تر) انجام دادند. هر دو SCIT و SLIT برای رینیت آلرژیک تک آلرژنی در 90٪ بیماران استفاده شدند، در حالی که 1.53٪ از بیماران 29 واکنش سیستمیک (علائم تنفسی و پوستی بسیار شایع بودند) را تجربه کردند، فقط 3 مورد آنافیلاکسی شناسایی شد که 2 مورد با اپی نفرین درمان شد. خطر واکنش‌های سیستمیک در بیماران حساس به گرد و غبار کمتر از بیماران مبتلا به آلرژی نسبت به گرده بود.

ایمونوتراپی زیرزبانی (SLIT)

SLIT شکل دیگری از ایمونوتراپی است که در 45٪ بیماران دریافت کننده آلرژن ایمونوتراپی در اروپا به کار می رود. فرمولاسیون قرص SLIT اخیراً توسط FDA تایید شده است، اما استفاده فعلی از آنها در ایالات متحده مانند SCIT گسترده نیست. در آزمایشات به خوبی طراحی شده، double-blind، placebo-controlled trials، درمان با قرصهای SLIT هم میزان علائم و هم نیازمندی های دارویی در بیماران مبتلا به رینیت آلرژیک فصلی را که توسط گرده های چمن و ragweed ایجاد می شوند و علائم بینی/چشم در بیماران مبتلا به رینیت آلرژیک همیشگی ناشی از گرد و غبار خانه (HDM) را کاهش می دهد. در ایالات متحده اثربخشی و ایمنی در بچه ها برای قرصهای SLIT چمن نشان داده شده است، و مطالعات در حال بررسی اثربخشی و ایمنی قرصهای ragweed در این جمعیت در حال انجام است.

SLIT نسبت به SCIT ایمنی بیشتری دارد. به نظر می رسد در زمان بروز واکنشهای سیستمیک شدید بیماران دریافت کننده SLIT نسبت به بیماران دریافت کننده SCIT خیلی کمتر در معرض خطر باشند. در یک بررسی اخیر نشان داده شد که 11 مورد آنافیلاکسی غیر کشنده، بر اساس معیارهای WHO، از یک میلیارد دز SLIT دریافت شده از سال 2000 گزارش شده است. یک بررسی جامع برآورد کرد که 2.7 واکنشها به ازای 1000 دز SLIT رخ داد و از این واکنشها فقط 0.056٪ در دسته واکنشهای شدید قرار گرفتند (مثل

درد شکمی، استفراغ، اسهال و ادم زبان کوچک). بیشتر واکنشهای گزارش شده حاصل از SLIT واکنشهای موضعی با درگیری مخاط دهان و نواحی معدی روده ای هستند. این واکنشها ماهیت خفیفی دارند و در اغلب در فاز افزایش درمان رخ می دهند. علائم گوارشی کمتر مثل اسهال، تهوع و درد شکمی ممکن است گزارش شود در حالی که این علائم ممکن است یک واکنش سیستمیک خفیف را نشان می دهند، WHO توصیه می کند که اینها به عنوان واکنشهای موضعی تعریف شوند مگر اینکه همراه با بروز اثرات سیستمیک دیگری باشند. علی رغم کاسته شدن خطر واکنشهای سیستمیک 3٪ از بیماران به دلیل واکنشهای موضعی درمان را متوقف می کنند، اگر چه یک کارآزمایی بالینی کنترل شده با کنترل دارونما میزان 6 درصدی توقف درمان را گزارش کرد. اخیرا چندین مطالعه کنترل شده با دارونما ایمنی SLIT را در هر دو دسته بیماران مبتلا به رینیت آلرژیک فصلی و رینیت آلرژیک دائمی نشان داده است. در یک کارآزمایی بزرگ 1500 کودک و بزرگسال با قرصهای چمن SLIT برای رینیت آلرژیک فصلی درمان شدند (Maloney) و همکاران). واکنشهای موضعی گزارش شده از 79٪ از بیماران درمان شده به صورت سوزش گلو، خارش دهان یا پارسستیس، ادم دهان و خارش گوشها تعریف شده است. اینها عموما گذرا و خود محدود شونده هستند. در این کارآزمایی هیچ مورد آنافیلاکسی شدید مربوط به درمان وجود نداشت اما 6٪ از افراد درمان را به دلیل واکنشهای جانبی موضعی مربوط به درمان متوقف کردند.

همچنین به نظر می رسد که SLIT که هیچ خطر زیادی به صورت واکنش جانبی برای مبتلایان به آسم کنترل شده در این کارآزمایی نداشته است. تجزیه و تحلیل هشت کارآزمایی که از درمان با قرص های SLIT برای رینیت آلرژیک چمن Timothy با همراهی یا بدون بیماری کنژکتیویت استفاده کرده بودند میزان واکنشهای جانبی را در بیماران بزرگسال و کودک مبتلا به یا غیر مبتلا به آسم گزارش شده، ارزیابی کرد. از افراد مورد بررسی 24٪ بیماران بزرگسال و 31٪ بیماران کودک کنترل خوبی داشتند، آسم متوسط، و این افراد میزان افزایش یافته واکنشهای جانبی مرتبط با درمان در مقایسه با افراد غیرمبتلا به آسم نداشتند. در یک کارآزمایی DBPC (double-blind placebo-controlled) بیماران مبتلا به آسم مربوط به

آلرژی HDM به طور تصادفی در دو دز (six SQ-HDM and 12 SQ-HDM) با دارونما یا HDM SLIT-tablet و همراه با کورتیکواستروئید استنشاقی (ICS) مثل سالبوتامول مورد بررسی قرار گرفتند. با گذشت 6 ماه از آزمایش ICS کاهش یافت و سپس کاملاً از بین رفت. در بیماران دریافت کننده درمان فعال HDM SLIT-tablet در مقایسه با گروه دارونما زمان ایجاد اولین آسم متوسط تا شدید در طول کاهش ICS افزایش یافت. شایعترین عوارض جانبی خارش دهان خفیف تا متوسط (13% in six SQ-HDM group, 20% in 12 SQ-HDM group). ادم دهان و سوزش گلو بودند. هیچ واکنش آنافیلاکسی، واکنش آلرژیک سیستمیک شدید، واکنش‌های نیازمند اپی نفرین یا واکنش‌های موضعی درگیرکننده مجاری هوایی گزارش نشد. از میان 28 شرکت کننده که وقایع جانبی شدیدی را در طول آزمایش گزارش کرده بودند، دو نفر در گروه six SQ-HDM و یک نفر در گروه 12 SQ-HDM بود که به نظر می رسید که arthralgia مربوط به درمان و ادم حنجره متوسط مربوط به قبل از این و آسم متوسط را بعداً نشان دادند. همانند مطالعه قبل، یک آزمایش چندتایی DBPC از HDM SLIT در بیماران با رینیت آلرژیک نشان داد که این درمان به طور کلی در تمام جمعیت مورد مطالعه از جمله بیماران با سابقه آسم به خوبی تحمل شد. میزان بروز واکنش‌های جانبی موضعی مربوط به درمان 84٪ بود؛ و اینها به صورت خفیف یا متوسط مشخص شده بودند. برای 7 نفر از 1400 نفر اپی نفرین تجویز شد و سه واکنش سیستمیک به محصول درمانی نسبت داده شد.

اگر چه مطالعات قبلی بر روی monotherapy SLIT تمرکز کرده اند، یک کارآزمایی دیگر درمان تحریکی با هر دو قرص چمن Timothy و ragweed را مورد بررسی قرار داد. میزان واکنش‌های موضعی به میزان 71٪ بیشتر بود، با این وجود تورم شدید، واکنش‌های آلرژیک سیستمیک، حملات آسم یا واکنش‌های نیازمند اپی نفرین گزارش نشدند. نویسندگان به این نتیجه رسیدند که درمان ترتیبی با grass SLIT tablets به دنبال در مان همزمان با ragweed tablets به خوبی قابل تحمل است.

ایمونوتراپی با سم (VENOM IMMUNOTHERAPY)

ایمونوتراپی زیرجلدی با سموم به طور کلی تحمل خوبی را در بیماران با سابقه آنافیلاکسی نسبت به نیش حشرات ایجاد می کند. نگرانی اصلی در میان بیماران دارای آلرژی نسبت به سموم با mastocytosis سیستمیک وجود دارد که این افراد به عنوان افرادی با خطر بالا برای واکنش‌های سیستمیک به نیش حشرات و همچنین بعد از ایونوتراپی با سموم به صورت تزریق زیرجلدی (VIT) گزارش شده اند Verburg. و همکاران گزارش کردند که rush VIT build-up protocol با سم زنبور به صورت امن در 9 بیمار مبتلا به ماستوسیتوز جلدی یا سیستمیک. یک بیمار مبتلا به ماستوسیتوز جلدی و سیستمیک، یک واکنش سیستمیک را بعد از تزریق در طی فاز دز بالا تجربه کردند که پاسخی سریع به درمان بود. این بیمار بعد از تنظیم دز با موفقیت به درمان ادامه داد. به همین ترتیب محققان احساس کردند که این شکل از AIT می تواند به طور موفقیت آمیزی در بیماران مبتلا به ماستوسیتوز جلدی تجویز شود؛ با این وجود، در بیماران مبتلا به ماستوسیتوز سیستمیک باید احتیاط شود.

در مقایسه با wasp VIT، تزریق honeybee VIT خطر نسبتا بالایی در ایجاد واکنش‌های سیستمیک دارد، اگر چه دلایل این امر به خوبی شناخته نشده اند. یک مطالعه build-up phase of ultrarush honeybee VIT از طریق مقایسه واکنش‌های سیستمیک به عوامل ایمنی، عوامل اختصاصی بیمار و عوامل اختصاصی نیش حشرات در 93 بیمار ارزیابی کرد. در میان 13 بیماری که واکنش‌های سیستمیک شدید را تجربه کردند، درمان 5 نفر قطع شد. بررسی فعالسازی بازوفیل (CD63) واکنش‌های سیستمیک شدید به VIT را پیشبینی کرد؛ فاصله کوتاه بین گزش و اولین علائم (<5 min) و IgE اختصاصی برای rApi m1 نیز با واکنش‌های سیستمیک شدید مرتبط بود. محققان توصیه می کنند که اندازه گیری حساسیت فعالسازی بازوفیل قبل از تجویز honeybee VIT برای تعیین بیماران با خطر بالا برای واکنش‌های سیستمیک شدید در طول درمان، انجام شود.

نتیجه گیری

در حال حاضر توسعه روشهای قدیمی و جدید آلرژن ایمونوتراپی برای درمان اختلالات آلرژیک نیازمند ارزیابی دقیق ایمنی در طول کارآزمایی های بالینی است. این مقاله، شواهد اخیر را در مورد واکنشهای موضعی و سیستمیک مربوط به SCIT و SLIT را نشان داد. فرمولاسیون قرصهای SLIT پروفایل ایمنی خوبی دارد و در اروپا و شمال آمریکا برای خود مراقبتی تایید شده است. شناسایی عوامل پیش بینی کننده خطر واکنشهای AIT شدید ضروری است و می تواند منجر به بهبود کیفیت روشهای بالینی با هدف کاهش خطر در آینده شود.