

BÖLÜM 56

VENOM İMMÜNOTERAPİSİ

Dilek ÖKSÜZER ÇİMŞİR¹

GİRİŞ

Hymenoptera cinsi arı sokmaları hafif lokal reaksiyonlardan yaşamı tehdit eden anafilaksiye kadar çeşitli reaksiyonlara yol açabilir (1). Yetişkin popülasyonunun % 56,6–94,5'i hayatları boyunca en az bir kez bir hymenoptera cinsi arılar tarafından sokulduğunu belirtmektedirler (2).

Lokal reaksiyonlar kaşıntı, eritem ve ödemden oluşur (3). Geniş lokal reaksiyonlar ise 10 cm den büyüktür ve genellikle arı sokmasından sonra 6-12 saat içinde gelişir, 24-48 saat içinde zirve yapar ve 3-10 gün içinde kaybolur (4). Geniş lokal reaksiyonların prevalansı yaklaşık %10'dur (4). Sistemik alerjik reaksiyonlar yetişkinlerin %7,5'inde ve çocukların ise %3,4'ünde görülmektedir (5). Sistemik reaksiyonlar hafif (ürtiker veya anjiyoödem gibi cilt semptomları), orta (dispne, gastrointestinal semptomlar veya baş dönmesi) veya şiddetli (bilinç kaybı, anafilaktik şok, solunum veya kardiyak arrest) olabilir (6). Anafilaksi gelişen yetişkinlerde,

tekrarlayan arı sokmaları durumunda, %30-60 oranında anafilaktik reaksiyonun tekrarlama riski vardır (7). Bu risk çocuklarda daha düşüktür (%25-40) (8). Hymenoptera cinsi arılar ile alerjik reaksiyon öyküsü olan tüm hastalara korunma önlemleri anlatılmalı, hastalar epinefrin oto enjektörü ve venom immünoterapi açısından değerlendirilmelidir (8).

Venom alerjisinde en etkili tedavi immünoterapidir (9). Venom immünoterapi (VİT), arı sokması ile sistemik reaksiyon öyküsü olanlarda, sonraki arı sokmalarındaki sistemik reaksiyon riskini %5'e kadar düşürür (7). VİT, bal arısı venomu ile tedavi edilen hastaların %77-84'ünde ve vespula venomu ile tedavi edilen hastaların ise %91-96'sında etkilidir (10).

Endikasyonlar

VİT, cilt semptomlarını aşan sistemik alerjik reaksiyonu olan ve deri testi, serum spesifik IgE testi veya bazofil aktivasyon testi (BAT) ile belgelenmiş venom duyarlılığı saptanan çocuk ve yetişkinlerde

¹ Uzm. Dr., Ankara Şehir Hastanesi İmmünooloji ve Alerji Hastalıkları Kliniği, dilek.oksuzercimir@gmail.com



(sting challenge) yapılmadığı durumlarda VİT kesilmemelidir (29). Genel popülasyona göre mastositoz tanılı hastalarda standart doz ile VİT'in etkinliği daha azdır (30). Bu nedenle mastositoz ve mast hücre aktivasyon sendromu tanılı hastalarda ömür boyu tedavi önerilmektedir (30).

Nüks

VİT kesildikten sonraki 5 ile 10 yıl arasındaki sürede sistemik reaksiyon görülme riski % 5-15 bulunmuştur (31). Çocuklarda, VİT kesildikten 20 yıl sonra orta-şiddetli reaksiyonların nüks oranı %5'tir (5). Arı sokmasına bağlı şiddetli reaksiyon öyküsü, bal arısı ile anafilaksi öyküsü, VİT sırasında arı sokması ve/veya VİT'e bağlı sistemik reaksiyon gelişmesi, yüksek bazal serum triptaz düzeyi ve sık arı sokmasına maruz kalma nüks için risk faktörleridir (23). Ayrıca immünoterapiden sonra venom duyarlılığında önemli ölçüde azalma olmayanlarda, yaşlı hastalarda ve altta yatan hastalığı olanlarda da nüks görülebilir (23).

Bazı VİT preparatları yeteri kadar Api m10 içermez ve bal arısı ile VİT için bileşene dayalı tanının kullanılması tedavi başarısının artmasına yardımcı olabilir (22).

Takip

VİT etkinliğini değerlendirmek için altın standart test canlı arı ile provakasyon testidir (5). Birçok Avrupa ülkesinde, tehlikeli olduğu ve tekrarlaması zor olduğu için önerilmemektedir (32). VİT'i kesmek için önerilen kriterler; 3-5 yıl tedavi vermek, serum spesifik IgE değerinin ölçülemeyecek seviyeye düşmesi veya deri testinin negatife dönüşmesidir (4). Fakat yapılan çalışmalarda venom duyarlılığını kaybeden hastaların %10'unun VİT kesildikten sonra reaksiyon yaşadığını saptanmıştır (33). VİT'in kesilmesi planlandığında tekrar cilt veya serum spesifik IgE testinin tekrarlanması gerekli değildir (4). VİT'i kesme kararı verilirken ilk reaksiyonun şiddeti, bazal triptaz düzeyi, arı sokmasına maruz kalma sıklığı, eşlik eden komorbiditeler ve hastanın yaşam kalitesindeki bozulma dikkate alınmalıdır (4).

Sublingual İmmünoterapi

Yapılan çalışmalara göre venom aşırı duyarlılığı için sublingual immünoterapi kullanımını destekleyecek yeterli kanıt yoktur (34).

SONUÇ

Venom alerjisinde en etkili tedavi immünoterapidir (9). Venom immünoterapi (VİT), arı sokması ile sistemik reaksiyon öyküsü olanlarda, sonraki arı sokmalarındaki sistemik reaksiyon riskini %5'e kadar düşürür (7). VİT, bal arısı venomu ile tedavi edilen hastaların %77-84'ünde ve vespula venomu ile tedavi edilen hastaların ise %91-96'sında etkilidir (10).

KAYNAKLAR

1. Kołaczek, A, Skorupa, D, Antczak-Marczak, M, et al. Safety and efficacy of venom immunotherapy: a real life study. *Advances in Dermatology and Allergology*. 2017;2(2):159–167. <https://doi.org/10.5114/ada.2017.7082>
2. Antonicelli L, Bilò MB, Bonifazi F. Epidemiology of hymenoptera allergy. *Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology*. 2002;2(4):341–346. <https://doi.org/10.1097/00130832-200208000-0008>
3. Bilò MB, Pravettoni V, Bignardi D, et al. Allergy S. Hymenoptera Venom Allergy: Management of Children and Adults in Clinical Practice. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2019;29(3): 180–205. <https://doi.org/10.18176/jiaci.0310>
4. Golden DBK, Demain J, Freeman T, et al. Stinging insect hypersensitivity A practice parameter update 2016. *Annals of Allergy, Asthma&Immunology*.2017;118:28–54. <https://doi.org/10.1016/j.anai.2016.10.031>
5. Sturm GJ, Varga EM, Roberts G, et al. EAACI guidelines on allergen immunotherapy: Hymenoptera venom allergy. *Allergy*:2018;73(4):744–764. <https://doi.org/10.1111/ALL.13262>
6. Blank S, Grosch J, Ollert M, et al. Precision Medicine in Hymenoptera Venom Allergy: Diagnostics, Biomarkers, and Therapy of Different Endotypes and Phenotypes. *Front Immunol*. 2020;11:579409. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.579409>
7. Mesquita AM, Carneiro-Leão L, Amaral L, et al. Hymenoptera Venom Allergy: Re-Sting reactions. *Eur Ann Allergy Clin Immunol*. 2021;53(2):94–96. <https://doi.org/10.23822/Eur-AnnACI.1764-1489.156>
8. Abrams EM, Golden DBK. Approach to Patients with Stinging Insect Allergy. *Med Clin North Am*. 2020;104(1):129–143. <https://doi.org/10.1016/j.mcna.2019.08.006>
9. Sin BA, Şahiner ÜM, Akkoç T, et al. Allergen Immunotherapy: National Guideline 2016. AAI [Internet]. 2016 Sep. 29

- [cited 2022 Feb. 19];14. Available from: <https://aai.org.tr/index.php/aai/article/view/141>
10. Sturm GJ, Herzog SA, Aberer W, et al. β -blockers and ACE inhibitors are not a risk factor for severe systemic sting reactions and adverse events during venom immunotherapy. *Allergy*. 2021;76(7):2166–2176. <https://doi.org/10.1111/all.14785>
 11. Golden DB, Kelly D, Hamilton RG, et al. Venom immunotherapy reduces large local reactions to insect stings. *J Allergy Clin Immunol*. 2009;123(6):1371–1375. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2009.03.017>
 12. Adams KE, Tracy JM, Golden DBK. Anaphylaxis to Stinging Insect Venom. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2022;42(1):161–173. <https://doi.org/10.1016/j.ia.2021.09.003>
 13. Niedoszytko M, de Monchy J, van Doormaal JJ, et al. Mastocytosis and insect venom allergy: diagnosis, safety and efficacy of venom immunotherapy. *Allergy*. 2009;(64):1237–1245. <https://doi.org/10.1111/j.1398-9995.2009.02118.x>
 14. Jarkvist J, Salehi C, Akin C, et al. Venom immunotherapy in patients with clonal mast cell disorders: IgG4 correlates with protection. *Allerg*. 2020;75(1):169–177. <https://doi.org/10.1111/all.13980>
 15. Bonadonna P, Zanotti R, Müller U. Mastocytosis and insect venom allergy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2010;10(4):347–353. <https://doi.org/10.1097/ACI.0b013e32833b280c>
 16. Bonadonna P, Mauro M, Preziosi D, et al. Pregnancy and Hymenoptera venom allergy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2020; 20(5):465–469. <https://doi.org/10.1097/ACI.0000000000000681>
 17. Müller UR, Haeberli G. Use of β -blockers during immunotherapy for Hymenoptera venom allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2005;115(3):606–610. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2004.11.012>
 18. Coop CA, Schapira RS, Freeman TM. Are ACE Inhibitors and Beta-blockers Dangerous in Patients at Risk for Anaphylaxis? *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2017;5(5):1207–1211. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2017.04.033>
 19. El-Qutob D, Letrán A, Matheu V, et al. Cancer: Still a contraindication for allergen immunotherapy? Specific immunotherapy and cancer. *World Allergy Organ J*. 2021;14(10):100597. <https://doi.org/10.1016/j.waojou.2021.100597>
 20. Pitsios C, Demoly P, Bilò MB, et al. Clinical contraindications to allergen immunotherapy: An EAACI position paper. *Allergy*. 2015;70 (8):897–909. <https://doi.org/10.1111/ALL.12638>
 21. Sahiner UM, Durham SR. Hymenoptera Venom Allergy: How Does Venom Immunotherapy Prevent Anaphylaxis From Bee and Wasp Stings? *Front Immunol*. 2019;10:1959. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.01959>
 22. Golden DBK. Update on Insect Sting Anaphylaxis. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2021;21(3):16. <https://doi.org/10.1007/s11882-021-00998-w>
 23. Gruzelle V, Mailhol C, Waters DW, et al. Clinical utility of rush venom immunotherapy: Current status. *J Asthma Allergy*. 2020;13:1–10. <https://doi.org/10.2147/JAA.S200917>
 24. Bilò MB, Tontini C, Martini M, et al. Clinical aspects of hymenoptera venom allergy and venom immunotherapy. *Eur Ann Allergy Clin Immunol*. 2019;51(6):244–258. <https://doi.org/10.23822/EurAnnACI.-1764-1489.113>
 25. Stock R, Fischer T, Aßmus K, et al. Safety and tolerability of venom immunotherapy: Evaluation of 581 rush- and ultra-rush induction protocols (safety of rush and ultra-rush venom immunotherapy). *World Allergy Organ J*. 2020;14(1):100496. <https://doi.org/10.1016/j.waojou.2020.100496>
 26. Kontou-Fili K. High omalizumab dose controls recurrent reactions to venom immunotherapy in indolent systemic mastocytosis. *Allergy*. 2008;63(3):376–378. <https://doi.org/10.1111/j.1398-9995.2007.01604.x>
 27. Galera C, Soohun N, Zankar N, et al. Severe Anaphylaxis to Bee Venom Immunotherapy: Efficacy of Pretreatment and Concurrent Treatment With Omalizumab. *J Invest Allergol Clin Immunol*. 2009; 19(3): 225–229.
 28. Blank S, Grosch J, Ollert M, et al. Precision Medicine in Hymenoptera Venom Allergy: Diagnostics, Biomarkers, and Therapy of Different Endotypes and Phenotypes. *Front Immunol*. 2020;11:579409. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.579409>
 29. Niedoszytko M, Bonadonna P, Oude Elberink JN, et al. Epidemiology, diagnosis, and treatment of Hymenoptera venom allergy in mastocytosis patients. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2014; 34(2):365–381. <https://doi.org/10.1016/j.ia.2014.02.004>
 30. Golden DB, Kagey-Sobotka A, Lichtenstein LM. Survey of patients after discontinuing venom immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol*. 2000;105(2 Pt 1):385–390. [https://doi.org/10.1016/s0091-6749\(00\)9009-2-7](https://doi.org/10.1016/s0091-6749(00)9009-2-7)
 31. Pravettoni V, Piantanida M, Primavesi L, et al. Determinants of venom-specific IgE antibody concentration during long-term wasp venom immunotherapy. *Clin Mol Allergy*. 2015;13:29. <https://doi.org/10.1186/s12948-015-0036-6>
 32. Golden DB. Discontinuing venom immunotherapy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2001;1(4):353–356. <https://doi.org/10.1097/01.all.0000011038.45505.c6>
 33. Smith DM, Freeman TM. Sublingual Immunotherapy for Other Indications: Venom Large Local, Latex, Atopic Dermatitis, and Food. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2020;40(1):41–57. <https://doi.org/10.1016/j.ia.2019.09.011>