

Ağır Astımda Anti-IgE Tedavisinin Yeri

Anti-IgE Treatment in Severe Asthma

Dr. Raziye TULUMEN ÖZTÜRK, Dr. Dane EDİGER

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, İmmünoloji ve Allerjik Hastalıklar Bilim Dalı, Bursa

ÖZET

Omalizumab (Xolair), subkutan uygulanan humanize monoklonal IgE antikorudur. Ağır persistan allerjik astımı olan hastalarda gözlenen belirtilerin altında yatan inflamatuvar süreçleri hedeflemektedir. Omalizumab tedavisi, yüksek doz inhale kortikosteroid ve uzun etkili beta-agonist-(LABA) ile astım kontrolü sağlanamayan, birinci saniyedeki zorlu ekspiratuar volümü (FEV_1) % 80'in altında olan, sık gece ve gündüz semptomu yaşayan, belgelenmiş şiddetli astım alevlenmesi olan ağır persistan allerjik astımlı 12 yaş üzeri olgularda mevcut ilaçların yanına ekleme tedavisi olarak önerilmektedir. Kontrollü çalışmalar ve klinik deneyimler Omalizumab'ın etkili ve güvenli bir ilaç olduğunu göstermiştir. Anti-IgE (Omalizumab) tedavisi iyi tolere edilir, kontrolsüz allerjik astımı olan hastalarda akciğer fonksiyonlarını ve yaşam kalitesini arttırırken, klinik belirtileri azaltır

Anahtar Kelimeler: Ağır astım, anti-IgE, Omalizumab

SUMMARY

Omalizumab (Xolair) is a subcutaneously administered, humanized IgE monoclonal antibody that targets the allergic asthma inflammatory processes that underlie the symptoms observed in patients with severe persistent allergic asthma. Patients with severe persistent asthma, who are poorly controlled by LABAs and ICS despite optimal compliance to treatment, are at a risk of frequent exacerbations and hospitalisations. Omalizumab is indicated as an add-on therapy to improve asthma control in adult and adolescent patients (aged ≥ 12 yrs) with severe persistent allergic asthma and in those receiving a daily highdose ICS or LABA, with reduced lung function (forced expiratory volume in one second (FEV_1), $\leq 80\%$), frequent daytime symptoms or night-time awakenings, and multiple documented severe asthma exacerbations. Well-controlled studies and post-marketing clinical experience have shown it to be an effective and safe medication. Omalizumab is well-tolerated and significantly improves pulmonary function, decreases clinical symptoms and improves the quality of life in patients with uncontrolled allergic asthma.

Keywords: Severe asthma, anti-IgE, Omalizumab

Yazışma Adresi / Address for Correspondence

Uzm. Dr. Raziye TULUMEN ÖZTÜRK

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, İmmünoloji ve Allerjik Hastalıklar Bilim Dalı, Bursa

e-posta: raziyetulumen@gmail.com

DOI: 10.5152/gghs.2015.052

Güncel Göğüs Hastalıkları Serisi 2015; 3 (2): 208-214

GİRİŞ

Astım, hava yollarının kronik inflamatuvar bir hastalığı olup dünya çapında yaklaşık 300 milyon kişiyi etkilediği düşünülmektedir⁽¹⁾. Son birkaç on yılda, astım ve rinit gibi alerjik hastalıklar prevalansında büyük bir artış olmuş gelişmiş ülkelerin sağlık sistemi üzerindeki ekonomik yükü artırmıştır^(2, 3). Astım tedavisinde, astım kontrolünü sağlamak ve korumak için gereken en düşük dozun verilmesi önerilmektedir. Etkili en düşük dozun kullanılması hasta güvenliğini sağlamak ve yan etki oluşumunu azaltmak için önemlidir.

Ağır astım, yüksek doz inhale kortikosteroid (İKS) ile birlikte ikinci bir kontrol edici ilaç [uzun etkili beta-agonist (LABA), lökotrien reseptör antagonisti veya teofilin] ile yeterli kontrol edilemeyen astım olarak tanımlanır. Yeterince kontrol altına alınamayan ağır astımlı hastalarda kaynak kullanımı, astımı iyi kontrol edilen hastalara göre üç kat daha fazladır⁽⁴⁾. Global Initiative for Asthma (GINA) kılavuzunda kontrol sağlanana dek basamaklı bir tedavi yaklaşımı önerilmektedir. Mevcut en iyi tedavinin uygulanmasına rağmen yeterli kontrol sağlanamayan hastalarda tedavi seçenekleri kısıtlıdır⁽⁵⁾. Bu hastalar hastaneye yatış ve mortalite açısından yüksek risklidir ve günlük yaşamları büyük ölçüde kısıtlanmıştır⁽⁶⁾.

Ağır Astımın Ekonomik Yükü

Astımın hasta başına maliyeti, hem sağlık hizmetlerini ödeyenler hem de toplum açısından oldukça yüksektir. Alevlenmeler, artan astım maliyetinin büyük bir kısmından sorumludur⁽⁷⁾. Maliyetler hastalık şiddeti arttıkça önemli ölçüde artmaktadır⁽⁸⁾. Astım harcamalarının %80'i, hastaların %20'sini oluşturan ağır astımlı hastalar içindir. Ağır astımlılar daha çok ilaç almakta, hastane olanaklarını ve insan gücünü daha fazla kullanmaktadır⁽⁹⁾.

Tedaviye dirençli astımı bulunan hastaların, öngörülemeyen astım alevlenmeleri nedeniyle yaşam kaliteleri kötüdür. Başta kortikosteroidler olmak üzere ilaçların yan etkilerine açıktır. Sayıca az olmakla birlikte bu hastalar astım tedavisiyle ilgili maliyetlerin büyük bir kısmından sorumludur⁽¹⁰⁾.

GINA kılavuzunda astım tedavisinde 5. basamakta anti-IgE (Omalizumab) tedavisi yer almaktadır. Omalizumab (Xolair), serbest IgE'nin C3 epsilon bölgesine bağlanan ve böylece FcεRI reseptörü ile etkileşimini inhibe eden insan kaynaklı monoklonal bir antikordur⁽¹¹⁾.

Anti-IgE'nin Kullanımı

Omalizumab, mevcut astım ilaçları ile düzenli tedaviye rağmen semptomları devam eden, 12 yaş ve üzeri, Total IgE düzeyi 30-1500 IU/mL arasında olan, peren-

nial alerjisi (ev tozu akarı, hayvan tüyü, hamam böceği, küf mantarı gibi yıl boyu alerjenlere karşı) deri prick testi ve/veya spesifik IgE ile gösterilmiş hastalarda kullanılabilir. Hastanın vücut ağırlığına ve başlangıçtaki total IgE düzeylerine göre 2 yada 4 haftada bir subkutan enjeksiyon olarak uygulanır⁽¹²⁾. Hastanın doz gereksinimi doz tablosundan belirlenir.

Alerjik Astımda IgE'nin Rolü

IgE, alerjik hastalıkların patofizyolojisinde merkezi bir rol oynamaktadır. Alerjen vücuda girdikten sonra, dendritik hücreler tarafından alınır ve işlenerek antijen-spesifik T-hücrelere sunulur. T-helper tip 2 fenotipine dönüşen T lenfositler, IgE üreten B hücre gelişimine neden olur. Serbest IgE'nin kristalize fragman (Fc) bölümü bazofiller ve mast hücreler üzerindeki yüksek afiniteli IgE reseptörüne (FcεRI) bağlanır. Yüzeyinde bu reseptörlere bağlanmış IgE bulunan hücreler alerjene maruz kaldıktan sonra aktive olur, degranülasyon sonucunda histamin, lökotrien ve prostaglandin gibi mediatörler salınır.

Geç alerjik aşamada, alerjik astımın primer efektör hücrelerinden eozinofiller solunum yollarına gelir⁽¹³⁾. Bütün bu alerjik kaskad bronkokonstriksiyon, ödem ve hava yolu aşırı duyarlılığı ile sonuçlanarak astım oluşumun yol açar⁽¹⁴⁾.

IgE düzeyleri, bazofiller üzerinde FcεRI düzeyleri ile koreledir. Serum IgE seviyelerinin artması onların yüzey reseptörlerinin artan ekspresyonuna yol açmaktadır⁽¹⁵⁾.

Omalizumab Etki Mekanizması

Omalizumab (Xolair), ağır persistan alerjik astımı olan hastalarda gözlenen belirtilere yol açan hava yolu inflamasyonunu azaltmayı hedeflemektedir. Kandaki serbest IgE'leri bağlayarak inflamatuvar hücrelere bağlanmasını, alerjik kaskadın tetiklenmesini engeller ve daha sonraki astım belirtilerinin ortaya çıkmasını önler⁽¹²⁾.

Omalizumab uzun süreli kullanım için tasarlanmıştır. Omalizumab'ın ilk dozundan sonra optimal klinik etkinlik için 16 hafta kadar bir tedavi süresine gereksinim vardır⁽¹⁶⁾. Omalizumab ile serum serbest IgE düzeyinde azalmaya bağlı olarak, balgam ve doku eozinofilisinde ve mast hücreleri üzerindeki FcεRI ekspresyonunda azalma elde edilir⁽¹⁷⁾. Bu konuda yapılan araştırmalarda Omalizumab'ın 16. haftasında bazofil ve dendritik hücrelerin yüzeyindeki FcεRI sayısında plaseboya göre anlamlı ölçüde azalma⁽¹⁸⁾ ve solunum yolu bronş epitelindeki eozinofil, IgE (+) ve IL-4 (+) hücreler, mast hücreleri, bazofiller, T ve B lenfositleri gibi inflamatuvar hücre sayısında azalma görülmüştür⁽¹⁹⁾.

Omalizumab kullanımı ile fraksiyonel ekzale nitrik oksit (FeNO) azalması da görülmüştür⁽²⁰⁾.

Ağır persistan astımı olan hastalarda kronik hava yolu inflamasyonunun hava yollarında remodelling ile sonuçlandığı düşünülmektedir. Bu karmaşık süreçte Omalizumab'ın etkileri hakkında sınırlı veri olmakla birlikte kanıtlar Omalizumab'ın remodellingi azaltma potansiyeline sahip olabileceğini düşündürmektedir⁽²¹⁾. Ağır persistan allerjik astımı olan hastalarda bir yıllık omalizumab tedavisinden sonra bronş biyopsilerinde retiküler bazal membran kalınlığında ve eozinofil infiltrasyonda azalma bulunmuştur⁽²²⁾.

Total IgE ölçümü Omalizumab verilecek hastalarda sadece dozu belirlemek amacıyla yapılmaktadır. Tedaviye yanıtın takibinde Total IgE takibi yapılmaz. Bunun gerekçesi şöyle açıklanabilir; hastaya Omalizumab verilmesinden sonra serumdaki serbest IgE düzeyi doza-bağlı bir şekilde 1 saat içinde %99 oranında azalmakta, buna karşın Omalizumab'a bağlı IgE miktarı artmaktadır⁽¹²⁾. Ancak, total IgE ölçümü Omalizumab ile bağlı IgE ile birlikte serbest IgE'nin toplamını gösterdiğinden, Omalizumab'a bağlı IgE komplekslerinin atılım hızı da daha yavaş olduğundan dolayı 16 hafta Omalizumab alan hastaların serum total IgE düzeyleri tedavi öncesine göre beş kat daha yüksek bulunmaktadır. Total IgE düzeyleri Omalizumab kesildikten ancak 1 yıl sonra tedavi öncesi seviyelere geri dönmektedir⁽²³⁾. Bu nedenle, tedavi sırasında total IgE ölçümü takibinin anlamı olmamaktadır. Eğer hasta Omalizumab tedavisine 1 yıldan daha kısa süre ara vermişse ve tekrar başlanacaksa Omalizumab dozu, tedavi öncesi serum total IgE düzeyine göre belirlenir. Tedaviye bir yıl veya daha uzun süre ara verenlerde ise güncel total IgE düzeyine göre doz belirlenir⁽²⁴⁾.

Tedavi Etkinliğinin Değerlendirilmesi

Omalizumab klinik geliştirme programında tedaviye yanıtın çeşitli yönleri araştırılmıştır. Deneyimli bir hekim tarafından yapılan genel değerlendirmenin, tedaviye verilen yanıtın belirlenmesi açısından en iyi ölçüt olduğu sonucuna varılmıştır⁽²⁵⁾. Etkinlik değerlendirmesi tedavinin 16. haftasında yapılır. Tedavi sırasında total IgE düzeyleri yükseldiğinden tedavi değerlendirmesinde bir takip parametresi olarak kullanılmaz. Omalizumab etkinlik değerlendirmesi, somut parametrelerden ziyade hekimin hastayı genel değerlendirmesine dayanmaktadır. Tam kontrol ya da hastalık kontrolünde belirgin düzelme olanlar yanıt veren hastalar olarak, fark edilebilir ancak sınırlı kontrol, belirgin bir değişiklik olmayan ya da hastalık kontrolünde kötüleşme olanlar yanıt vermeyen hastalar olarak değerlendirilir. Tedavi öncesi durum ile karşılaştırıldığında yanıt veren hastalarda Omalizumab'a devam edilir.

Tablo 1. Omalizumabın farmakolojik özellikleri⁽²⁶⁾.

• Serum serbest IgE'leri bağlar, böylece kan seviyesini azaltır.
• İnflamatuvar hücreler üzerindeki düşük ya da yüksek afiniteli IgE reseptörlerine bağlanmaz, ancak IgE'nin bu reseptörlere bağlanmasını engeller.
• İzotipe özgün olup, diğer antikor sınıflarını etkilemeden IgE'yi nötralize edebilir.
• Duyarlı alerjenle tetiklenen mast hücre degranülasyonunu önler.
• İnhalen alerjenlere erken ve geç faz yanıtlarını azaltır.
• Bazofiller ve dendritik hücreler üzerindeki FcεRI reseptör sayısını azaltır.
• Anti-antikor oluşumuna yol açmaz.

Farmakokinetik ve Metabolizma

Omalizumab yavaş yavaş emilir ve subkutan enjeksiyondan 7-8 gün sonra pik serum konsantrasyonuna ulaşır. Omalizumab-IgE kompleksleri ve bağlı olmayan Omalizumab karaciğerden elimine edilir. Astım hastalarında omalizumab ortalama serum eliminasyon yarı-ömrü 26 gündür⁽²³⁾. Omalizumab tedavisinin farmakolojik özellikleri Tablo 1'de özetlenmiştir.

Alerjik Astımda Omalizumab Tedavisinin Klinik Etkinliği

Ağır persistan astımlı olgular, LABA ve yüksek doz İKS tedavisi ve tedaviye optimal uyuma rağmen kontrol altına alınmıyorsa sık alevlenme ve hastaneye yatış için risk altındadır. GINA Rehberinde Omalizumab tedavisi, 5. basamakta yüksek doz İKS ve LABA ile astım kontrolü sağlanamayan, birinci saniiyedeki zorlu ekspiratuar volümü (FEV₁) %80'in altında olan, sık gece ve gündüz semptomu yaşayan, belgelenmiş şiddetli astım alevlenmesi olan 12 yaş üzerinde ağır persistan allerjik astımlı olgularda ekleme tedavisi olarak önerilmektedir⁽¹⁾.

Omalizumab; günümüzde astım tedavisi için en fazla çalışılmış monoklonal antikor olup, 2003 yılında Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (U.S. Food and Drug Administration-FDA)'nden orta-ağır astım tedavisi için onay almıştır. Orta-ağır astımda omalizumab FDA onayı kısmen 2001 yılında yayınlanan 1405 olguluk toplam üç önemli büyük ölçekli faz III kontrollü çalışmaya dayanmaktadır. Bu üç önemli çalışmaya en az bir perennial alerjene pozitif deri testi ve yüksek IgE düzeyi olan ve İKS kullanan astımlı hastalar alındı. Her bir çalışma, sabit bir doz İKS'ye Omalizumab'ın ilave edildiği bir başlangıç fazı içermektedir. İkinci faz boyunca, İKS dozu yavaş yavaş astım semptomlarının kontrolü için gerekli olan en düşük doza

düşürülmüştür. Bu çalışmaların sonuçları, astım alevlenmelerinde plasebo ile karşılaştırıldığında Omalizumab alan hastalarda anlamlı şekilde azalma olduğunu göstermiştir. Aynı zamanda, İKS dozları Omalizumab ile tedavi edilen hastalarda önemli oranda azalmıştır. Ayrıca akciğer fonksiyonlarında, klinik semptomlarda, kurtarıcı albuterol kullanımı ve astıma bağlı yaşam kalitesinde belirgin düzelme görülmüştür⁽²⁷⁻²⁹⁾.

Omalizumab'ın 2003 yılında onaylanmasından bu yana, kullanımıyla ilgili önemli klinik soruları yanıtlamak için çok sayıda çalışma yapılmıştır. Holgate ve arkadaşları⁽³⁰⁾ günde en az 1000 mcg dozunda flutikazon alan ağır astımlılarda Omalizumab etkilerini klinik bir çalışmayla değerlendirmişler. Bu çalışmada, hastalar 16 hafta boyunca Omalizumab veya plasebo tedavisi almışlardır. Omalizumab, plasebo ile karşılaştırıldığında astım semptom skorunda, kurtarıcı salbutamol kullanımında ve yaşam kalitesinde iyileşme sağlamış ve median flutikazon doz azaltılması Omalizumab ile %60 olup, plasebodaki %50 oranından anlamlı şekilde fazla bulunmuştur.

Bir başka çalışmada (SOLAR), astım ve eşlik eden allerjik riniti olan hastalarda Omalizumab etkinliği değerlendirilmiştir. Plasebo grubunda %30,1 olan astım alevlenme oranı Omalizumab alan grupta anlamlı olarak düşük (%20,6) bildirilmiştir. Plasebo ile karşılaştırıldığında astım ve rinit yaşam kalitesi anketlerinde belirgin düzelme saptanmıştır⁽³¹⁾.

INNOVATE çalışmasında, 12-75 yaş arası ve yüksek doz İKS+LABA alan, astım kontrolü kötü olan 419 hasta 28 hafta boyunca Omalizumab veya plasebo almak üzere randomize edilmiştir. Omalizumab grubunda plaseboya göre, %26 oranında daha az astım atağı gözlenmiştir. Ayrıca omalizumab ile şiddetli alevlenmeler ve acil başvuruları da azalmıştır. Yaşam kalitesinin, semptom skorlarının, ekspiratuar tepe akımı (PEF) değerlerinin anlamlı düzeldiği bulunmuştur⁽³²⁾. Hanania ve arkadaşlarının⁽³³⁾ çalışmasında, yüksek doz İKS+LABA ile tedavi edilen semptomatik 850 adolesan ve erişkin hasta, 48 hafta boyunca ekleme tedavisi olarak omalizumab veya plasebo almak şeklinde randomize edilmiştir. Önceki çalışmaya benzer olarak, omalizumab ile tedavi edilen grupta plasebo ile karşılaştırıldığında astım ataklarında %25 göreceli azalma gözlenmiştir. Kırksekiz haftalık çalışma süresince yaşam kalitesi, kurtarıcı ilaç kullanımı ve klinik semptomların tümünde plasebo ile karşılaştırıldığında önemli ölçüde iyileşme gözlenmiştir.

Oral steroid azaltıcı etki

Yüksek doz İKS+LABA kullanan ağır astımlı 644 hastada retrospektif olarak yapılan bir çalışmada Omalizumab tedavisiyle astımla ilişkili acile başvuru oranında %48,6 ve hastaneye yatış oranında %40,8

azalma sağlanırken, inhale veya oral kortikosteroid kullanım dozlarında da anlamlı bir azalma gözlenmiştir⁽³⁴⁾. Bir başka etkinlik çalışmasında, sistemik steroide bağımlı astım hastalarında Omalizumab eklendiği zaman %51'inde idame oral steroid kullanımını azaltmak veya sonlandırmak mümkün olmuştur⁽³⁵⁾.

Gerçek yaşam çalışmaları

Fransa'da gerçek yaşam pratiğinde Omalizumab ile tedavi edilen ilk hastalarda tedavi etkinliği 2008 yılında bildirilmiştir. En az beş aylık sonuçların verildiği çalışmada Omalizumab alan hastaların tedavi öncesi bir yılları ile karşılaştırıldığında; sistemik steroid gerektiren ataklarda %62, acil servis başvurularında %65 ve hastaneye yatışlarda %29 azalma olduğu gözlenmiştir. Ayrıca olguların %25'inde İKS kullanımında azalma veya kesilme, %48'inde oral steroid dozunda azalma veya kesilme gözlenmiştir. Bildirilen yan etkiler de diğer klinik çalışmalarda rapor edilenlerle benzer bulunmuştur⁽³⁶⁾.

Omalizumab kullanan 280 hasta üzerinde yapılan ikinci gözlemsel çalışma Almanya'dan bildirilmiştir. Altı aylık bir tedavi sonrasında omalizumab ile gündüz astım yakınmalarında %76 ve gece astım yakınmalarında %84 azalma, ataklarda %82 ve hastaneye yatışlarda %78 azalma olduğu bildirilmiştir. Hastaların %82'sinde doktorlar tedaviye yanıtı iyi ya da çok iyi olarak bildirmiş ve sadece %7 olguda Omalizumab ile ilişkili yan etki gözlenmiştir⁽³⁷⁾.

İtalya'dan bir yıllık sonuçların 142 hasta üzerinden verildiği çalışmada diğer gerçek yaşam verilerinde olduğu gibi yıllık astım atak sayısı %79, acil başvuru %88 ve hastaneye yatışların %95 oranında azaldığı görülmüştür. Olguların %77'sinin tedaviye yanıtı iyi ya da çok iyi bulunmuştur⁽³⁸⁾.

Ülkemizden bildirilen Omalizumab gerçek yaşam çalışmasında; Bavbek ve arkadaşlarının⁽³⁹⁾ 11 kadın, 7 erkek toplam 18 hastanın tedaviden bir yıl önceki değerlendirmeleri ile tedavi dönemi karşılaştırıldığında; sistemik steroid dozunda %83, diğer astım ilaçları sayısında %28 azalma görülmüştür. Atak sayısında, acil servis başvurusunda ve hastane yatışı sayısında sırasıyla %93, %95 ve %86 oranlarında azalma görülmürken FEV₁ değerlerinde fark saptanmamıştır. Hastaların Astım Kontrol Testi puanları da Omalizumab tedavisi ile %94 oranında artmış bulunmuştur.

Alerjik astımda Omalizumab tedavisinin klinik etkinliği Tablo 2'de özetlenmiştir.

Tedavi süresi

Tedaviye yanıt veren hastalarda tedavinin süresi konusu kesin değildir⁽⁴⁰⁾. Ancak, 6. ayda yapılan doz

Tablo 2. Alerjik astımda Omalizumab tedavisinin özellikleri⁽²⁶⁾.

• <i>Mevsimsel veya perennial astım ataklarını azaltır.</i>
• <i>Astım semptom skorlarını iyileştirir.</i>
• <i>Allerjik rinit eşlik edenlerde paralel olarak üst solunum yolu semptomlarını iyileştirir.</i>
• <i>Astımlı bireylerde yaşam kalitesini artırır.</i>
• <i>Steroid azaltıcı etkiye sahiptir.</i>
• <i>Kurtarıcı ilaç kullanımını azaltır.</i>

azaltmasının semptomların yeniden ortaya çıkmasına neden olduğu görülmüştür⁽⁴¹⁾.

Yaşlı hastalarda Omalizumab

Astımda anti-IgE tedavisine yanıtın yaşla ilgili olup olmadığı da merak konusu olmuştur. Elli yaşından küçük ya da büyük hastalarda Omalizumab etkinliğini karşılaştırmak için tasarlanmış bir çalışmada, 471 hasta (50 yaşın üzerinde 174 hasta ve 50 yaşından genç 297 hasta) prospektif olarak 'gerçek-yaşam ortamında 4 ay Omalizumab tedavisi almış ve izlenmiştir. Sonuç olarak her iki yaş grubunun da Omalizumab'a yanıt profili benzer bulunmuş, hiçbir önemli karşılaştırılabilir etkinlik farkı gözlenmemiştir. Her iki hasta grubunda da şiddetli alevlenme oranları benzer azalmış, günlük astım semptomları ve gece uyanmalarında benzer düşüşler gözlenmiştir. Güvenlik sorunları da her iki grupta benzer saptanmıştır. Yaşlı hastalarda Omalizumab tedavisinin kesilmesi yüksek oranda olmuştur (% 20,9'ye karşı % 11,1). Bunun nedenleri açık değildir⁽⁴²⁾.

GÜVENLİK VE TOLERABİLİTE

Çoğu yan etki hafif ve orta şiddette olup Omalizumab eklenen grup ile standart astım tedavisine plasebo eklenen grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır. Omalizumab ile tedaviye bağlı en sık yan etkiler, enjeksiyon yerinde ağrı, morarma, şişme, eritem ve kaşıntı gibi geçici enjeksiyon bölgesi reaksiyonlarıdır. Sekiz plasebo-kontrollü çalışmanın incelenmesiyle, ciddi advers olay plasebo grubunda %5,3 iken Omalizumab grubunda %3,8 olarak bildirilmiştir⁽⁴³⁾. Omalizumab ve plasebo gruplarında, 1 yıla kadar tedavi döneminde en sık görülen yan etkiler nazofarenjit, üst solunum yolu enfeksiyonu, baş ağrısı ile sinüzit, eritem ve ürtikerdir⁽⁴⁴⁾.

Omalizumab ile anafilaksi veya ürtiker gibi aşırı duyarlılık reaksiyonları nadir olup omalizumab ile ilişkili anafilaksi sıklığının %0,09-0,2 olduğu düşünülmektedir⁽⁴⁵⁾. Yetişkin, ergen ve çocuklarda plasebo-kontrol-

lü tüm çalışmalar değerlendirildiğinde omalizumab alan 1883 hastada sadece iki olguda ve 1546 kişilik plasebo grubunda da bir olguda anafilaktik reaksiyon bildirilmiş olup, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır⁽⁴³⁾. Nadir de olsa Omalizumab'a bağlı anafilaksi gelişme riski nedeniyle ilk 3 uygulamada uygulama sonrası 2 saat, sonraki uygulamalarda da yarım saat süreyle hastaların bekletilip gözlenmesi önerilmektedir.

Omalizumab ile tedavi edilen 7789 hastayı içeren 67 faz I-IV klinik çalışmadan toplanmış verilerin analizinde, Omalizumab tedavisi ve malignite riski arasında ilişki olduğuna dair her hangi bir kanıt yoktur⁽⁴⁶⁾. Uzun vadeli Omalizumab güvenliğinin değerlendirildiği prospektif gözlemsel EXCELS kohort çalışmasında da benzer şekilde 5 yıllık takipte malignite insidansı, omalizumab alan 5007 hastada ve omalizumab almayan 2829 hastada benzer bulunmuştur⁽⁴⁷⁾.

Nadir olarak Omalizumab dahil anti-astım ilaçları alan hastalarda Churg-Strauss sendromu (CSS) veya hipereozinofilik sendrom meydana gelmiştir. Bu olaylar, oral kortikosteroid tedavisindeki azaltma ile ilişkilidir ve Omalizumab tedavisi kortikosteroid tedavisi kesilen astım hastalarında CSS ortaya çıkmasına neden olmaktadır⁽⁴⁸⁾.

IgE antikoru paraziter enfeksiyonlara karşı vücudun savunmasında da rol almaktadır. Anti-IgE tedavisinin paraziter enfeksiyonlara yatkınlık oluşturabileceği konusunda endişe edilmiştir. Ancak klinik çalışmalarda ve pazarlama sonrası izlemde Omalizumab kullanımı ile paraziter enfeksiyon insidansında artış olmamıştır⁽²³⁾.

Son yıllarda Omalizumab alan astımlı hastalarda miyokard infarktüsü, inme, unstable anjina ve kardiyovasküler ölüm gibi arteriyel trombotik olayların beklenenden daha sık olduğu bildirilmiş ve Omalizumab İKS'den sonra arteriyel trombotik olaylar açısından ikinci en büyük riske sahip ilaç olarak açıklanmıştır⁽⁴⁹⁾. Ancak kardiyovasküler risk faktörleri kontrolünde çok değişkenli analiz yapıldığında Omalizumab arteriyel trombotik olaylar için bir risk ile ilişkili bulunmamıştır⁽²³⁾.

Omalizumab tedavisinin astım atak sayısını, hastanede yatış sıklığını, sistemik steroid kullanımını azalttığı, yaşam kalitesini arttırdığı çalışmalar ile gösterilmiştir. Günlük pratikte standart tedaviler ile astım kontrolü sağlanamayan hastalar için anti-IgE tedavisi akla gelmeli ve değerlendirilmek üzere allerji uzmanlarına yönlendirilmelidir.

KAYNAKLAR

1. Boulet LP, FitzGerald JM, Levy ML, Cruz AA, Pedersen S, Hahtela T, et al. A guide to the translation of the Global Initiative for Asthma (GINA) strategy into improved care. *Eur Respir J* 2012; 39: 1220-9.

2. Masoli M, Fabian D, Holt S, Beasley R; Global Initiative for Asthma (GINA) Program. The global burden of asthma: executive summary of the GINA Dissemination Committee Report. *Allergy* 2004; 59: 469-78.
3. Barnes PJ, Jonsson B, Klim JB. The costs of asthma. *Eur Respir J* 1996; 9: 636-42.
4. Van Ganse E, Laforest L, Pietri G, Boissel JP, Gormand F, Ben-Joseph R, et al. Persistent asthma: disease control, resource utilisation and direct costs. *Eur Respir J* 2002; 20: 260-7.
5. Bateman ED, Boushey HA, Bousquet J, Busse WW, Clark TJ, Pauwels RA, et al. Can guideline-defined asthma control be achieved? The Gaining Optimal Asthma Control study. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 170: 836-44.
6. Dockrell M, Partridge MR, Valovirta E. The limitations of severe asthma: the results of a European survey. *Allergy* 2007; 62: 134-41.
7. Stempel DA, Meyer JW, Stanford RH, Yancey SW. One-year claims analysis comparing inhaled fluticasone propionate with zafirlukast for the treatment of asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 107: 94-8.
8. Godard P, Chanez P, Siraudin L, Nicoloyannis N, Duru G. Costs of asthma are correlated with severity: a 1-yr prospective study. *Eur Respir J* 2002; 19: 61-7.
9. Stirling RG, Chung KF. Severe asthma: definition and mechanisms. *Allergy* 2001; 56: 825-40.
10. Strek ME. Difficult asthma. *Proc Am Thorac Soc* 2006; 3: 116-23.
11. Tourangeau LM, Kavanaugh A, Wasserman SI. The role of monoclonal antibodies in the treatment of severe asthma. *Ther Adv Respir Dis* 2011; 5: 183-94.
12. Tan R, Corren J. Omalizumab in the treatment of asthma. *Expert Rev Respir Med* 2011; 5: 747-56.
13. Noga O, Hanf G, Brackmann I, Klucken AC, Kleine-Tebbe J, Rosseau S, et al. Effect of omalizumab treatment on peripheral eosinophil and T-lymphocyte function in patients with allergic asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 117: 1493-9.
14. DuBuske LM. IgE, allergic diseases, and omalizumab. *Curr Pharm Des* 2006; 12: 3929-44.
15. Saini SS, Klion AD, Holland SM, Hamilton RG, Bochner BS, Macglashan DW Jr. The relationship between serum IgE and surface levels of FcεR on human leukocytes in various diseases: correlation of expression with FcεRI on basophils but not on monocytes or eosinophils. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 106: 514-20.
16. Long AA. Monoclonal antibodies and other biologic agents in the treatment of asthma. *MAbs* 2009; 1: 237-46.
17. Holgate S, Smith N, Massanari M, Jimenez P. Effects of omalizumab on markers of inflammation in patients with allergic asthma. *Allergy* 2009; 64: 1728-36.
18. Chanez P, Contain-Bordes C, Garcia G, Verkindre C, Didier A, De Blay F, et al. Omalizumab-induced decrease of FcεRI expression in patients with severe allergic asthma. *Respir Med* 2010; 104: 1608-17.
19. Noga O, Hanf G, Kunkel G. Immunological and clinical changes in allergic asthmatics following treatment with omalizumab. *Int. Arch. Allergy Immunol* 2003; 131: 46-52.
20. Silkoff PE, Romero FA, Gupta N, Townley RG, Milgrom H. Exhaled nitric oxide in children with asthma receiving Xolair (omalizumab), a monoclonal antiimmunoglobulin E antibody. *Pediatrics* 2004; 113: e308-12.
21. Hoshino M, Ohtawa J. Effects of adding omalizumab, an antiimmunoglobulin E antibody, on airway wall thickening in asthma. *Respiration* 2012; 83: 520-8.
22. Riccio AM, Dal Negro RW, Micheletto C, De Ferrari L, Folli C, Chiappori A, et al. Omalizumab modulates bronchial reticular basement membrane thickness and eosinophil infiltration in severe persistent allergic asthma patients. *Int J Immunopathol Pharmacol* 2012; 25: 475-84.
23. McKeage K. Omalizumab: a review of its use in patients with severe persistent allergic asthma. *Drugs* 2013; 73: 1197-212.
24. Di Domenico M, Bisogno A, Polverino M, De Rosa C, Ricci V, Capasso A. Xolair in asthma therapy: an overview. *Inflamm Allergy Drug Targets* 2011; 10: 2-12.
25. Bousquet J, Rabe K, Humbert M, Chung KF, Berger W, Fox H, et al. Predicting and evaluating response to omalizumab in patients with severe allergic asthma. *Respir Med* 2007; 101: 1483-92.
26. D'Amato G. Role of anti-IgE monoclonal antibody (omalizumab) in the treatment of bronchial asthma and allergic respiratory diseases. *Eur J Pharmacol* 2006; 533: 302-7.
27. Busse W, Corren J, Lanier BQ, McAlary M, Fowler-Taylor A, Cioppa GD, et al. Omalizumab, anti-IgE recombinant humanized monoclonal antibody, for the treatment of severe allergic asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 108: 184-90.
28. Milgrom H, Berger W, Nayak A, Gupta N, Pollard S, McAlary M, et al. Treatment of childhood asthma with anti-immunoglobulin E antibody (omalizumab). *Pediatrics* 2001; 108: E36.
29. Soler M, Matz J, Townley R, Buhl R, O'Brien J, Fox H, et al. The anti-IgE antibody omalizumab reduces exacerbations and steroid requirement in allergic asthmatics. *Eur Respir J* 2001; 18: 254-61.
30. Holgate ST, Chuchalin AG, Hebert J, Lötval J, Persson GB, Chung KF, et al; Omalizumab 011 International Study Group. Efficacy and safety of a recombinant anti-immunoglobulin E antibody (omalizumab) in severe allergic asthma. *Clin Exp Allergy* 2004; 34: 632-8.
31. Vignola AM, Humbert M, Bousquet J, Boulet LP, Hedegock S, Blogg M, et al. Efficacy and tolerability of anti-immunoglobulin E therapy with omalizumab in patients with concomitant allergic asthma and persistent allergic rhinitis: SOLAR. *Allergy* 2004; 59: 709-17.
32. Humbert M, Beasley R, Ayres J, Slavin R, Hébert J, Bousquet J, et al. Benefits of omalizumab as add-on therapy in patients with severe persistent asthma who are inadequately controlled despite best available therapy

- (GINA 2002 step 4 treatment): INNOVATE. *Allergy* 2005; 60: 309-16.
33. Hanania NA, Alpan O, Hamilos DL, Condeci JJ, Reyes-Rivera I, Zhu J, et al. Omalizumab in severe allergic asthma inadequately controlled with standard therapy: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2011; 154: 573-82.
 34. Lafeuille MH, Dean J, Zhang J, Duh MS, Gorsh B, Le-febvre P, et al. Impact of omalizumab on emergency department visits, hospitalizations, and corticosteroid use among patients with uncontrolled asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2012; 109: 59-64.
 35. Molimard M, Buhl R, Niven R, Le Gros V, Thielen A, Thirlwell J, et al. Omalizumab reduces oral corticosteroid use in patients with severe allergic asthma: real-life data. *Respir Med* 2010; 104: 1381-5.
 36. Molimard M, de Blay F, Didier A, Le Gros V. Effectiveness of omalizumab (Xolair) in the first patients treated in real-life practice in France. *Respir Med* 2008; 102: 71-6.
 37. Korn S, Thielen A, Seyfried S, Taube C, Kornmann O, Buhl R. Omalizumab in patients with severe persistent allergic asthma in a real-life setting in Germany. *Respir Med* 2009; 103: 1725-31.
 38. Cazzola M, Camiciottoli G, Bonavia M, Gulotta C, Ravazzi A, Alessandrini A, et al. Italian real-life experience of omalizumab. *Respir Med* 2010; 104: 1410-6.
 39. Bavbek S, Aydın Ö, Özdemir SK. Ağır allerjik astımlı hastalarda anti-IgE (omalizumab) tedavisi: Gerçek yaşamverileri. *Tüberküloz ve Toraks Dergisi* 2010; 58: 425-34.
 40. Thomson NC, Chaudhuri R. Omalizumab: Clinical Use for the Management of Asthma. *Clin Med Insights Circ Respir Pulm Med* 2012; 6: 27-40.
 41. Slavin RG, Ferioli C, Tannenbaum SJ, Martin C, Blogg M, Lowe PJ. Asthma symptom re-emergence after omalizumab withdrawal correlates well with increasing IgE and decreasing pharmacokinetic concentrations. *J Allergy Clin Immunol* 2009; 123: 107-13.
 42. Korn S, Schumann C, Kropf C, Stoiber K, Thielen A, Taube C, et al. Effectiveness of omalizumab in patients 50 years and older with severe persistent allergic asthma. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 2010; 105: 313-9.
 43. Rodrigo GJ, Neffen H, Castro-Rodriguez JA. Efficacy and safety of subcutaneous omalizumab vs placebo as add-on therapy to corticosteroids for children and adults with asthma: a systematic review. *Chest* 2011; 139: 28-35.
 44. Milgrom H, Fowler-Taylor A, Vidaurre CF, Jayawardene S. Safety and tolerability of omalizumab in children with allergic (IgE-mediated) asthma. *Curr Med Res Opin* 2011; 27: 163-9.
 45. Kim HL, Leigh R, Becker A. Omalizumab: Practical considerations regarding the risk of anaphylaxis. *Allergy Asthma Clin Immunol* 2010; 6: 32.
 46. Busse W, Buhl R, Fernandez Vidaurre C, Blogg M, Zhu J, Eisner MD, et al. Omalizumab and the risk of malignancy: results from a pooled analysis. *J Allergy Clin Immunol* 2012; 129: 983-9.
 47. Long AA, Rahmaoui A, Rothman KJ, Guinan E, Eisner M, Bradley MS, et al. Incidence of malignancy in omalizumab and non-omalizumab treated patients with moderate-to-severe asthma: the EXCELS study [abstract]. *ATS international conference, Philadelphia, 17-22 May 2013.*
 48. Wechsler ME, Wong DA, Miller MK, Lawrence-Miyasaki L. Churg-Strauss syndrome in patients treated with omalizumab. *Chest* 2009; 136: 507-18.
 49. Ali AK, Hartzema AG. Assessing the association between omalizumab and arteriothrombotic events through spontaneous adverse event reporting. *J Asthma Allergy* 2012; 5: 1-9.