



Olgu 3

Adölesan- Anti -IgE

Özlem YILMAZ
Koç Üniversitesi Hastanesi

Ağır Astım Sempozyumu
9 Haziran 2018, İstanbul



Olgu

- 13 yaş, Erkek
- ≥ 4 yaş vizing atakları
- ≥ 6 yaşında Alerjik Rinit semptomları
- ≥ 11 yaş: Ağır Astım



Olgu

- **Deri Prik Testi:** Çok sayıda aeroallerjene duyarlı
(Ev tozu akarları, köpek tüyü, çayır /yabani ot karışımı)
- Total IgE: 948 IU/mL
- **Periferik Eozinofil sayısı:** %4 (# 420/ml)
- **BMI:** 23 kg/m²



Olgu

Tedavi

Flutikazon dipropiyonat / Salmeterol (1000/100 $\mu\text{g/gün}$)

+

Montelukast (5 mg/gün)



Olgu

- **Son yılda:** Ayda 1 atak
Ataklarda hastaneye yatış ve sistemik steroid kullanımı (+)
- Gece semptomu: 2 kez/ay;
- Gündüz : > 2 kez/hafta
- Egzersiz kısıtlılığı (+)



Olgu

- Tedavi uyumu iyi
- İlaç kullanım tekniği doğru

- Komorbid hastalık:

- GÖR: Aile ek tetkik yaptırmak istemedi.
- Omeprazol (2ay) tedavisi ile yakınmalarda düzelme yok
- Rinosinüzit: Nazal KS ile kontrol altında

- Alerjenlerden korunma önlemleri uygulanıyor
- Sigara maruziyeti yok



Olgu

Başlangıç IgE'si (IU/ml)	Vücut ağırlığı (kg)														
	≥20- 25	>25-30	>30-40	>40- 50	>50- 60	>60- 70	>70- 80	>80- 90	>90-125	>125-150	>150-200				
≥ 30-100	4 HAFTADA BİR UYGULAMA için										225				
> 100-200	BKZ. Tablo 2										375				
> 200-300											375	525			
> 300-400											450	525			
> 400-500											375	375	525	600	
> 500-600											375	450	450	600	
> 600-700											225	375	450	450	525
> 700-800	225	225	300	375	450	450	525	600							
> 800-900	225	225	300	375	450	525	600								
> 900-1000	225	300	375	450	525	600									
> 1000-1100	225	300	375	450	600										
> 1100-1200	300	300	450	525	600										
> 1200-1300	300	375	450	525											
> 1300-1500	300	375	525	600											

Omalizumab : 4 hafta ara ile 450 mg sc



Olgu

- Semptomlarda ve QoL skorunda iyileşme (3.9→6.5)
- Hastane yatış Ø
- Sistemik steroid Ø
- AKT: Kontrollü
- İKS dozu azaltıldı ve montelukast kesildi /17ay



Olgu

	Bazal	T12
FVC (beklenen%)	95	97
FEV1 (beklenen%)	74	85
Post BD ΔFEV1 (%)	7	
FEV1/FVC (%)	69	73
FEF25-75 (beklenen%)	41	55
Post BD ΔFEF25-75 (%)	8	
AKT	22	25
Güncel tedavi	Flutikazon 100μg/gün + salmeterol + omalizumab	



Anti-IgE

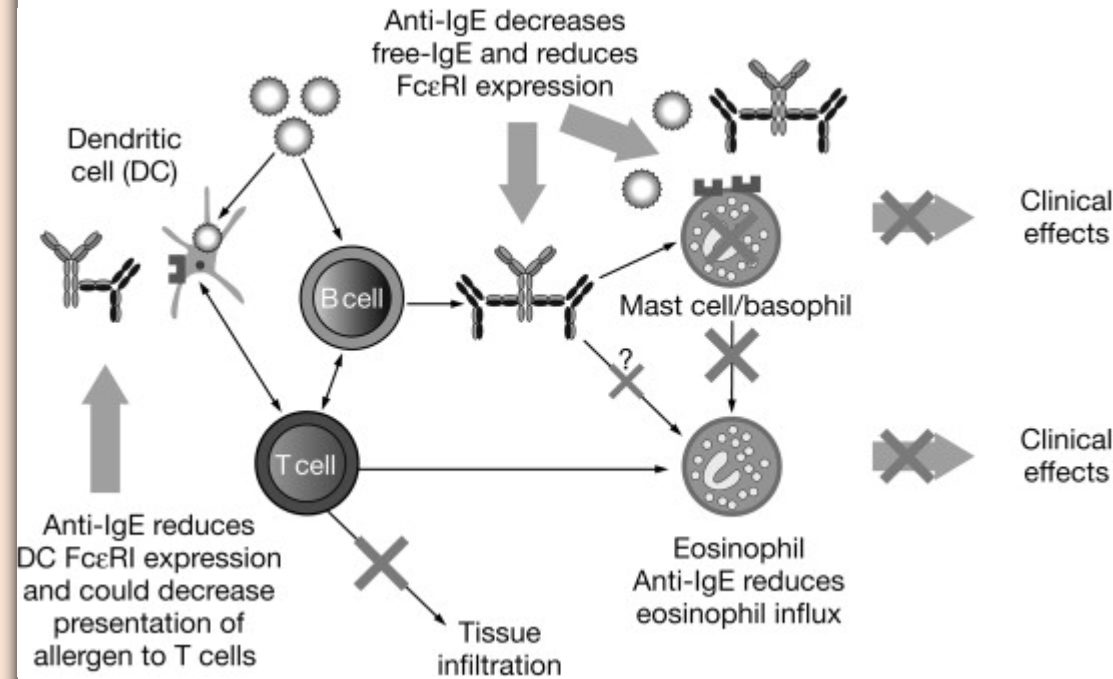
- IgG₁ yapısında rekombinant, humanize monoklonal antikör
- 2003:FDA ≥ 12 yaş
- 2005: EMA
- 2009: Avrupa'da 6-12 yaş için onay
- 2016: FDA 6-12 yaş için onay



Anti-IgE

Etki mekanizması

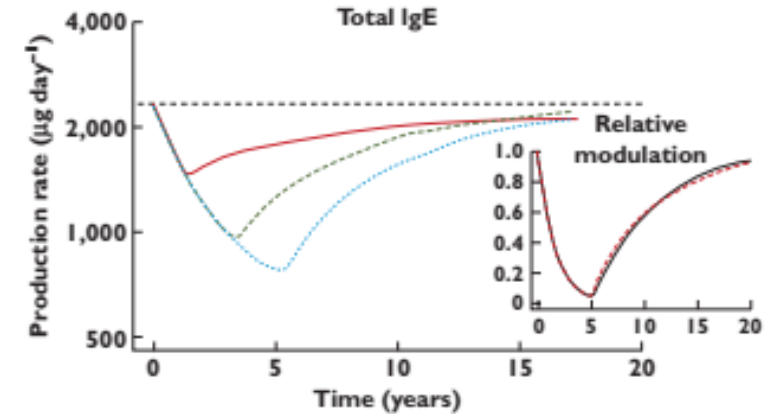
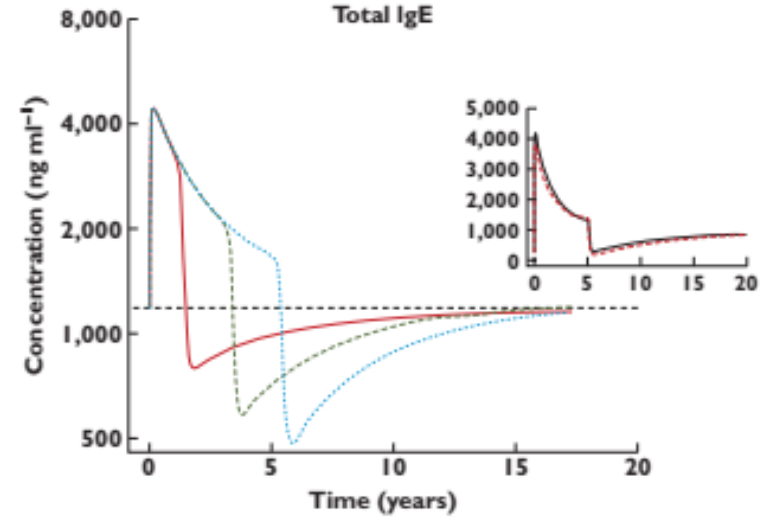
- Serbest IgE düzeylerinde azalma
- Total IgE düzeyinde artış (serbest/bağlı), elim. hızı düşük
- FcεRI ve FcεRII ekspresyonunda azalma
- Alerjik kaskadın kesilmesi
- Periferik/bronşiyal dokuda eozinofil, IL-2,4,5, 13, GM-CSF azalma
- Periferik bazofil sayısında azalma





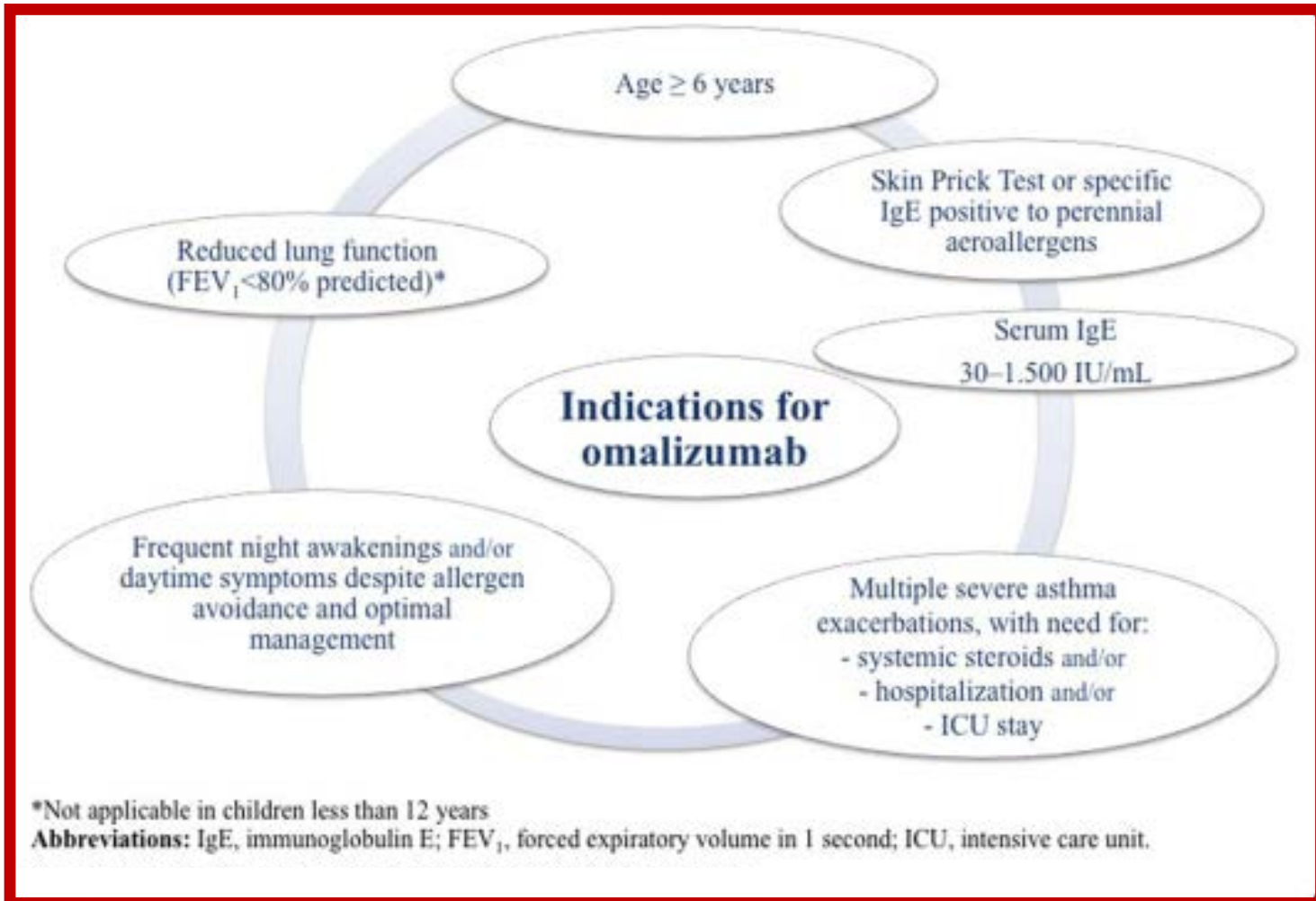
Anti-IgE

- IgE düzeyi başlangıçta artar, sonra azalır
- IgE üretiminde azalma: IgE üretimine paralel azalır (54/yıl), 5.yılda sbt düzeye erişir
- Tedavi kesimiyle yavaşça yükselir
(Bazal değere ulaşma → 15 yıl)





Anti-IgE endikasyonları





Anti-IgE: SUT Ek 4/F (Ayakta tedavide sađlık raporu)

- ≥ 12 yaş
- Ağır persistan alerjik astımı ve VA: 20-150 kg olan
- Y¼ksek doz IKS + LABA ve/veya LTRA yanıt alınmayan
- En az perennial aeroallerjene duyarlı (ev tozu akarı, kedi k¼pek t¼y¼, hamamb¼ceđi, k¼f gibi)- Spesifik IgE veya SPT
- Total Ig E: 30-1500 IU/ml

- Alerji / G¼đ¼s hastalıkları / Klinik immunoloji uzman hekimlerinden en az 2'sinin yer aldığı rapor ile 16 hafta
- 16 haftanın sonunda tedaviden cevap alınması halinde 1 yıl s¼reli yeni sağlık kurulu raporu



Anti-IgE

Tedavi izlemi için öneriler

Omalizumab Joint Task Force Report of AAAAI/ACAAI (2007/2011)

- Hastadan onam alınmalı
- Anafilaksi eğitimi verilmeli
- Epinefrin otoenjektör reçete edilmeli (1/2 adet)
- Otoenjektörü enj önce ve 24 sa sonrasına kadar yanında taşınmalı
- Enj. öncesi fizik inceleme (vital bulgular) ve SFT yapılmalı
- İlk 3 dozda 2 sa, diğer dozlarda 30 dak gözlem
- 16.hafta tedavi kesimi / devamı kararı



Anti-IgE / Yan etkiler

- Yan etkiler placebo grubuna benzer (nazofarenjit, baş ağrısı, ÜSYE; sinüzit), 6-75 yaş RCT
- Ürtiker: kontrol grubuyla benzer sıklıkta
- Anafilaksi (% 0.2)
- Trombositopeni (omalizumab: %3.4/ kontrol: %2.3)
- Malinite: Risk artışı bulunmamış
- Tromboemboli: CV/CVE olay için risk artmış bulunmuş. Ağır astım grubuna bağlı olabilir fakat risk artışı dışlanamaz
- Gebelik: Risk artışı görülmemiş



Anti-IgE

- **Anafilaksi % 0.09 (%0.1/0.2)**
- Geç başlangıçlı/uzun seyirli
- Hızlı/yavaş seyir gösterebiliyor
- %40: İlk dozda
- 1/3: 3.dozdan sonra
- Başlangıç: <30 dk-4 gün
 - 1/3: İlk 30 dak
 - 1/3: 30dk-6sa
 - 1/3:>6sa
- Epi yanıtı, bazen ≥ 1 doz
- Reaksiyon zamanı reaksiyon şiddetiyle orantılı değil
- Sebep? (Kanda peak düzey: 7-8 gün /Liyofilize toz)

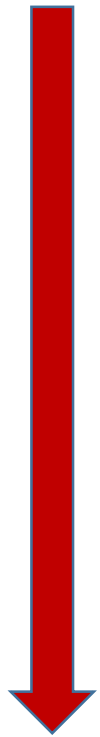
TABLE III. Summary of reaction timing in comparison with omalizumab (Xolair) dose and recommended wait period

Dose	Patients*	Total with known timing	Reactions occurring within the recommended wait period††	Reactions occurring beyond the recommended wait period†	Timing unknown
1-3	44	40	33 (82%)	7 (18%)	4
4 and subsequent	33	29	20 (68%)	9 (32%)	4
Total	77	69	53 (77%)	16 (23%)	8

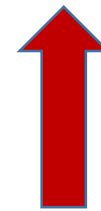


Anti-IgE Etkinlik

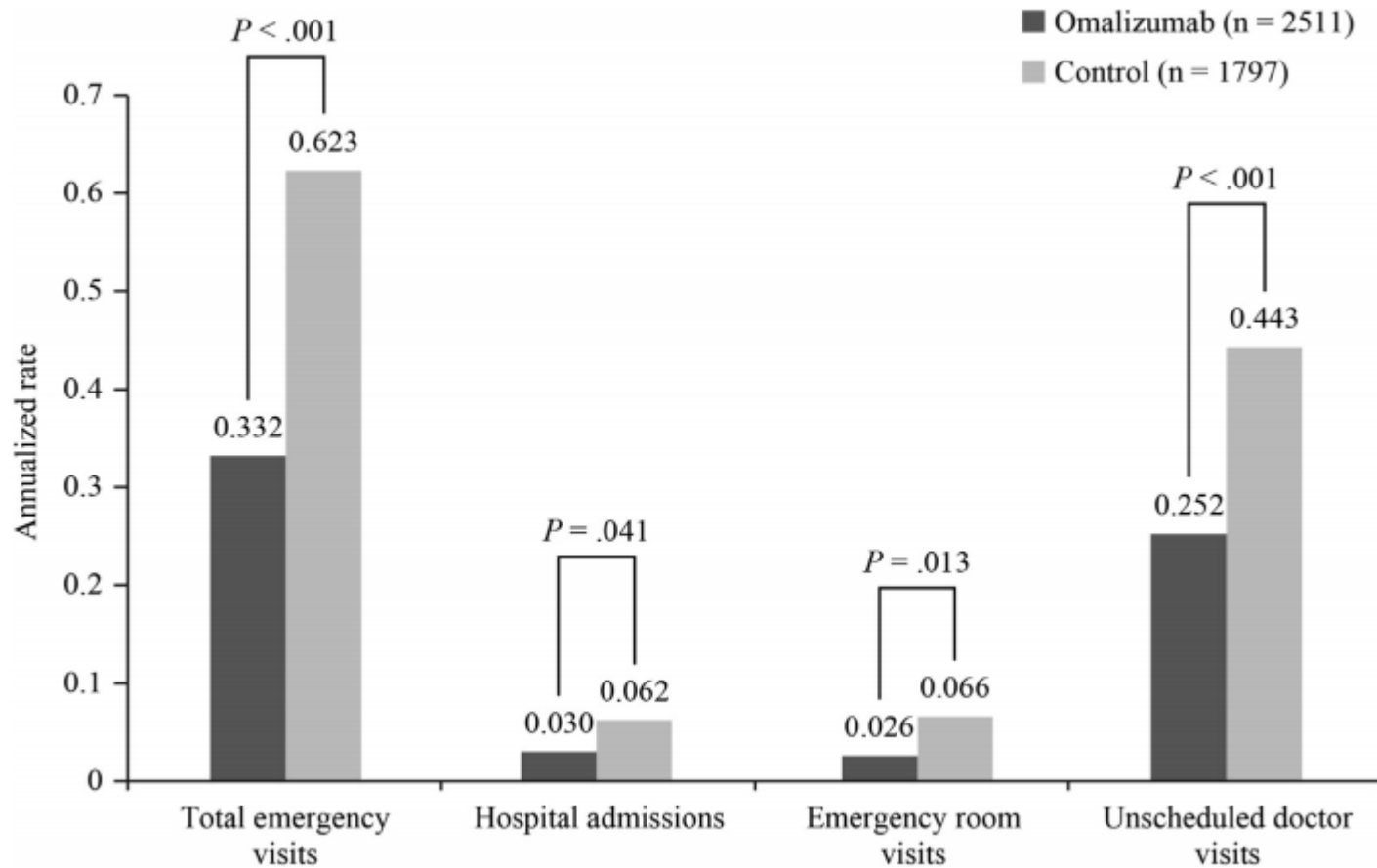
Orta/ağır alerjik astımlı çocuk, adölesan ve erişkinde



- Atak #, sonbaharda atak#
- Semptomlar
- Hastane yatışı
- Acil başvurusu
- Okul kaybı
- KEBA ihtiyacı
- İKS dozu



- SFT düzelir
- QoL yükselir



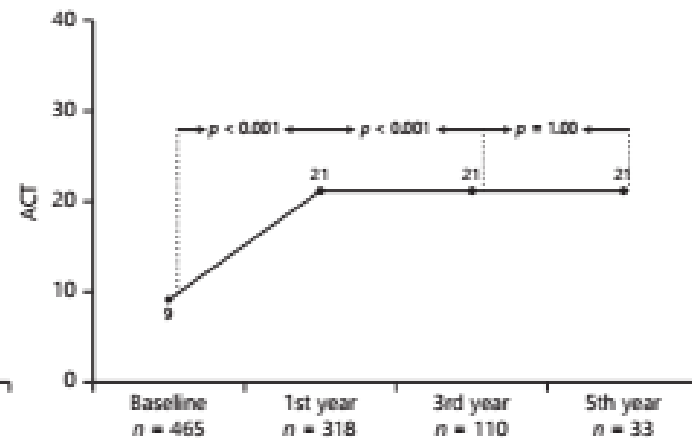
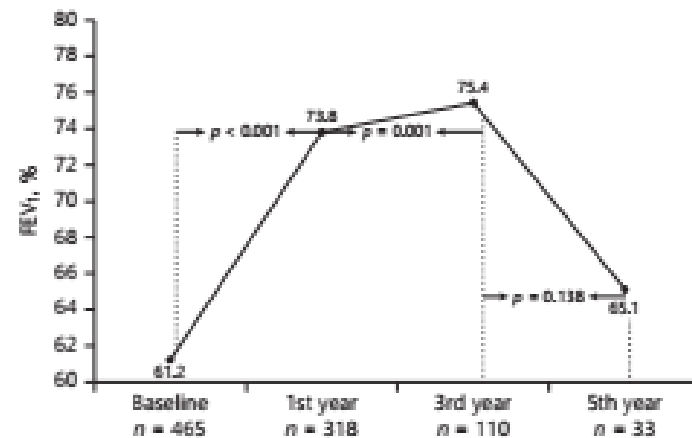
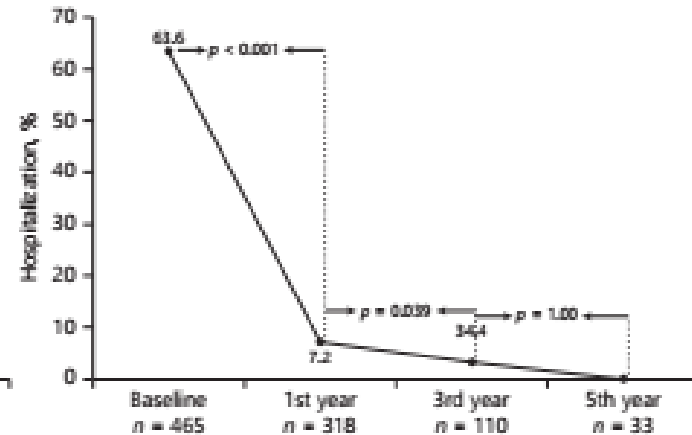
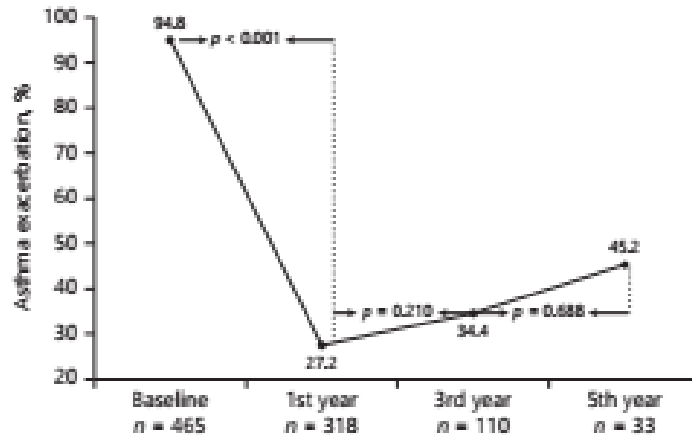
7 randomize kontrollü çalışma (n=4308)



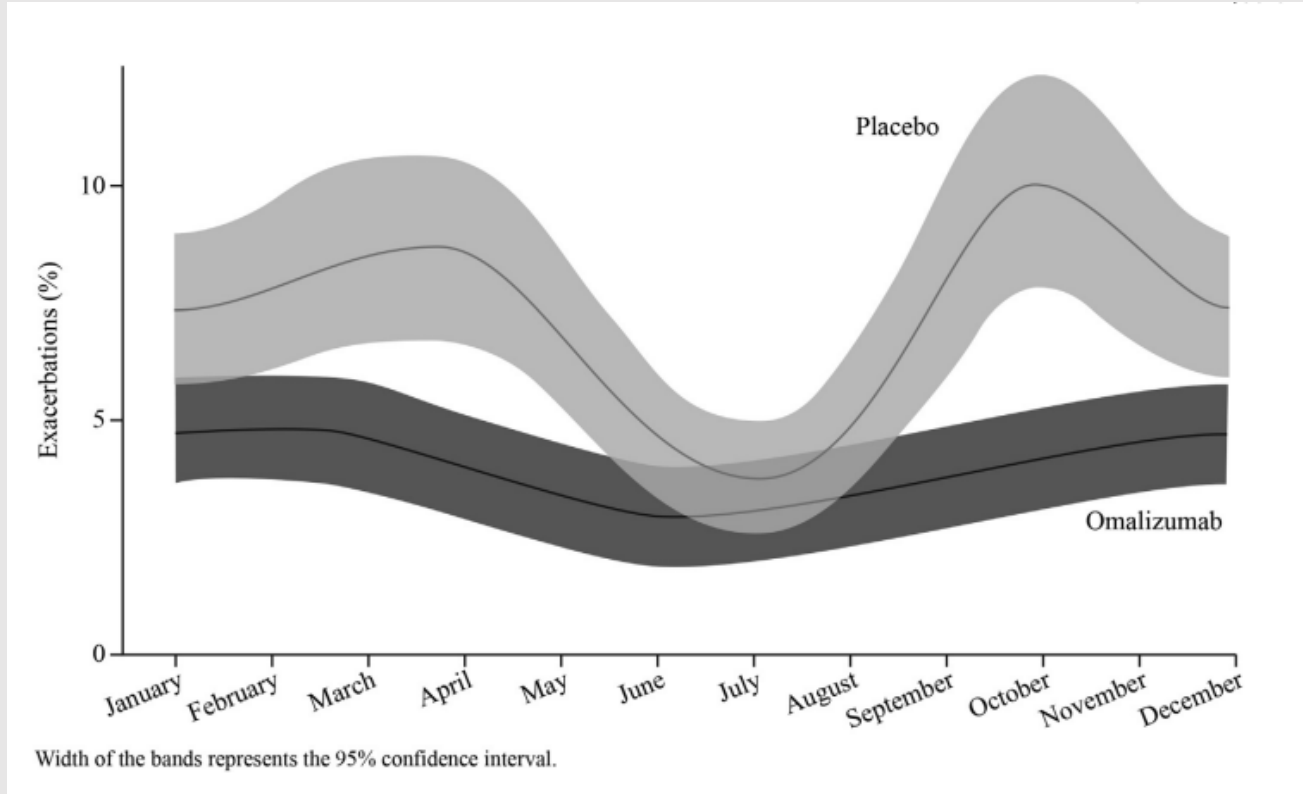
Anti-IgE Etkinlik

n=476

DO:%9



RT of Anti-IgE for Asthma in inner City Children

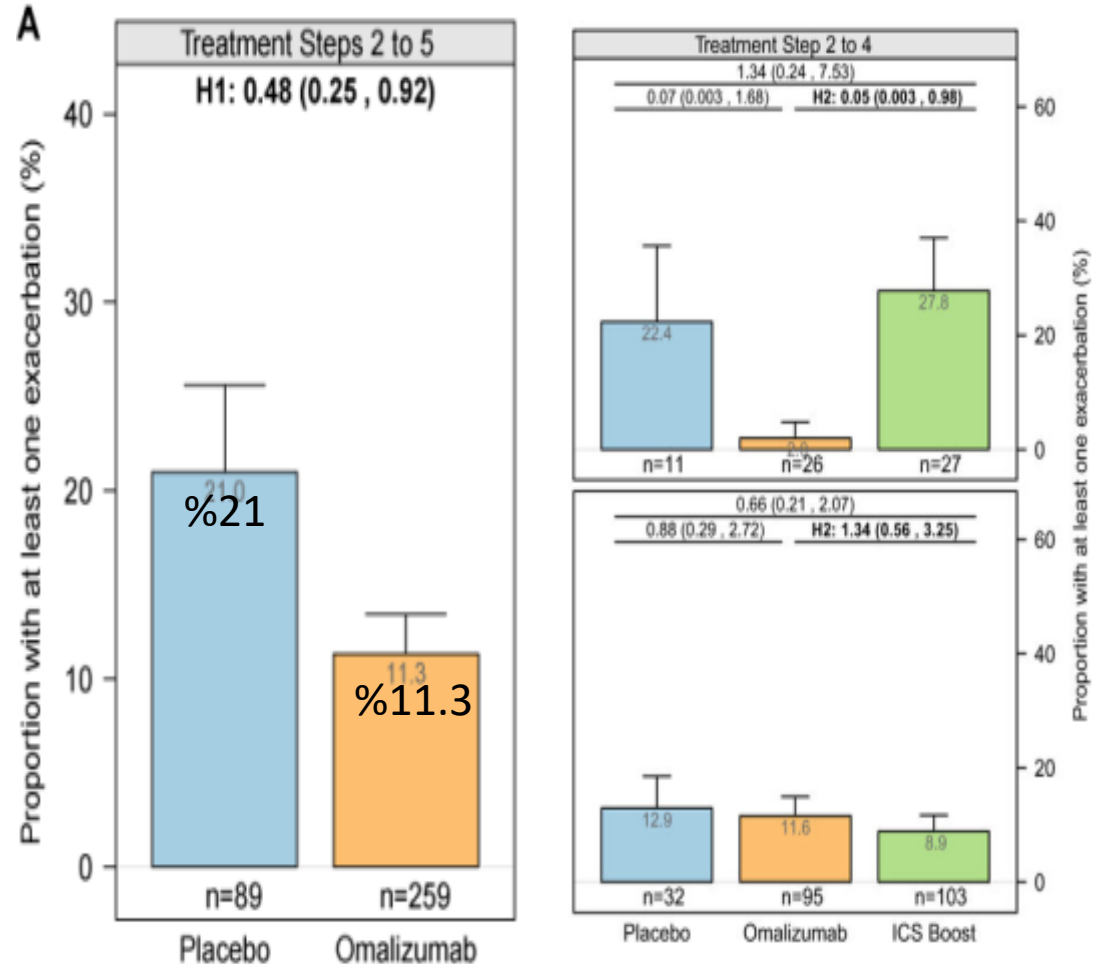


- n=41, 6-20 yaş, persistan AA, DBPC 60 hafta anti-IgE,
- Atak geçirenler: %30.3 vs %48.8 ($p < 0.001$)
- Mevsimsel artışlar ortadan kalkmış
- Anti-IgE grubunda İKS ($p < 0.001$) ve LABA ($p = 0.03$) dozu düşmüş



Preseasonal Treatment anti-IgE vs ICS boost to prevent fall asthma exacerbations

- n=478
- 6-17 yaş
- ≥ 1 atak/19 ay içinde
- 4-6 hf -3 ay
- ICS boost: x2/maks 1000 mcg FP
- 4-6 hf önce başlanan tdv sonbahar ataklarını azaltmakta etkili.





Anti-IgE

Tedavi yanıtını öngöören faktörler

- 16. haftada değerlendirme (%61 öngörü)*
- Ağır astım olması
 - FEV1 \leq %65
 - Acil başvurusu
 - Yüksek doz İKS gereksinimi
- Tip-2 inflamasyon göstergelerinin yüksekliği
 - FeNO
 - Eozinofili (>260 hücre/ μ L)
 - Periostin

Bousquet J, Chest 2004;125:1378

Bousquet J, Respir Med 2007;101:1483

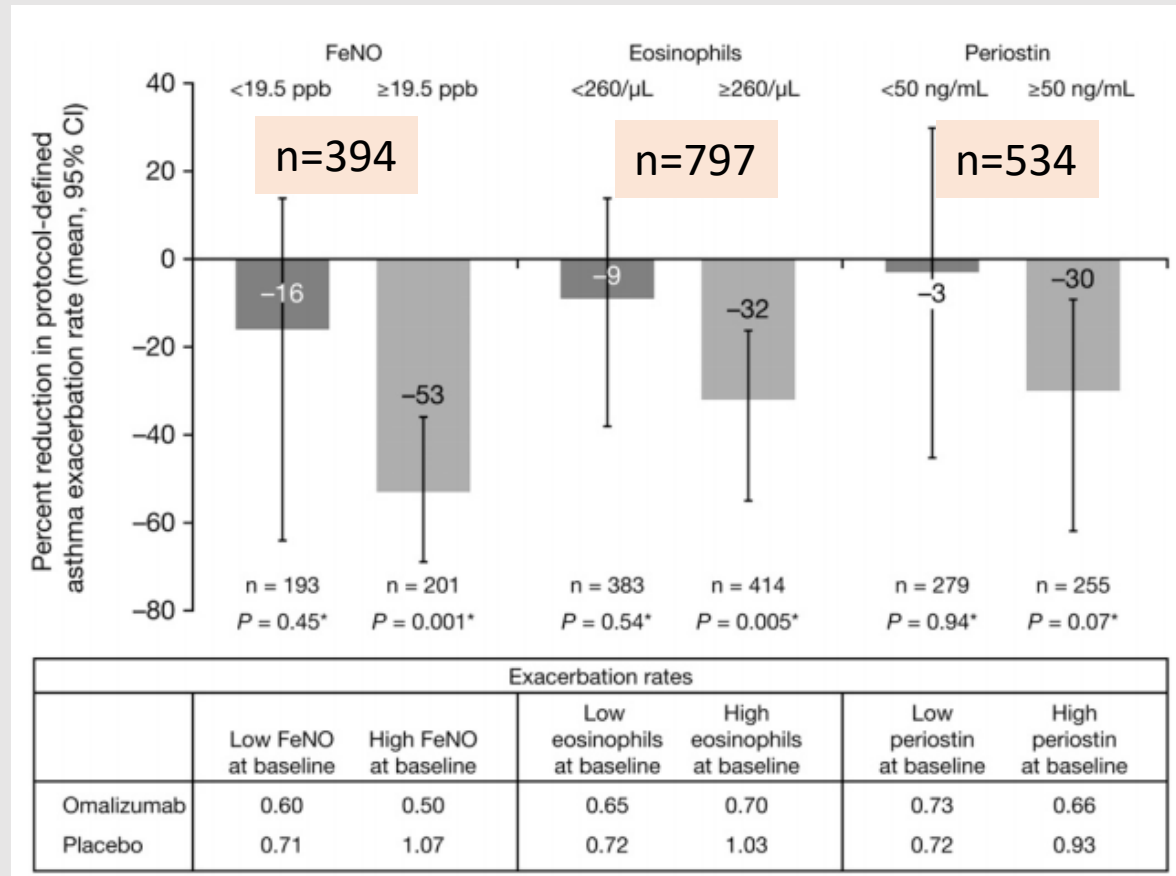
Hannania NA; AM J Crit Care Med, 2013;187:804



Anti-IgE

Tedavi yanıtını öngören faktörler

- 12-75 yaş
- RDBPC
- 48 hafta
- Primer P: Atak#





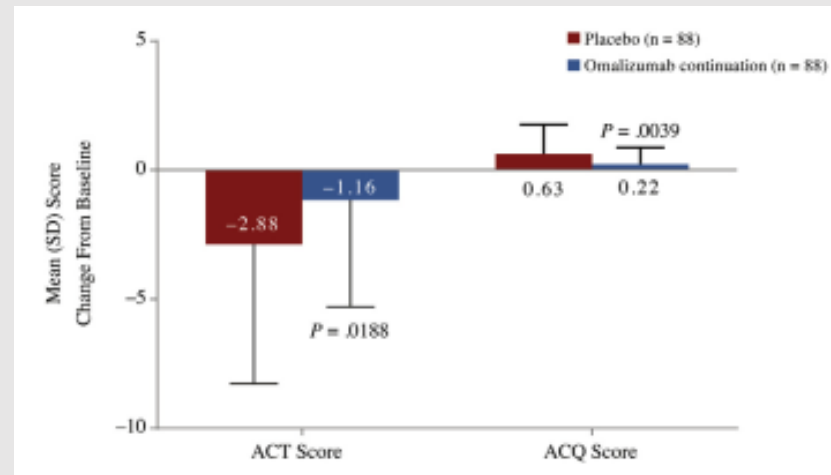
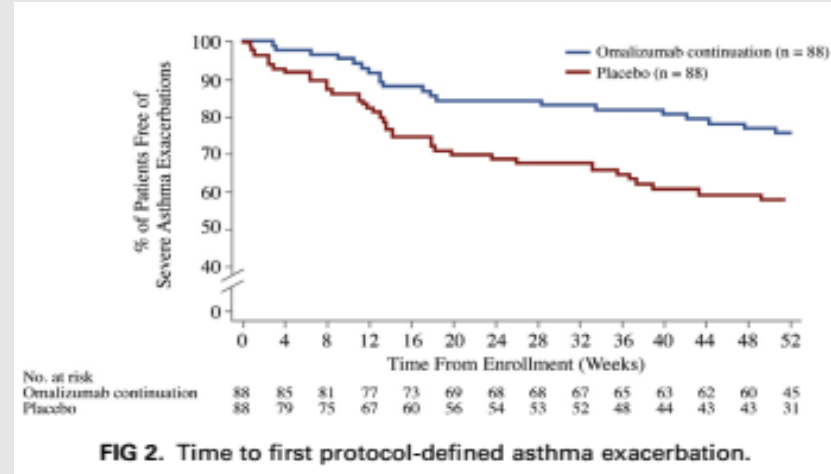
Anti-IgE Tedavi süresi

- Önerilen tedavi süresi >1 yıl
- n=61, yaş: 40.7 (Tdv süresi: ort: 22.7±13.1 ay, 2.5-59.5ay)
- Astım kontrolü bozulmuş:
 - <1 yıl: %69.2
 - 1-2 yıl: %59.1
 - >2yıl: %46.1
- Astım kontrolü daha geç bozulan grup
 - Tedavi yanıtı iyi olanlar
 - Yaşı daha büyük olanlar
 - >3.5 yıl: ilk 6 ay kontrol kaybı görülmemiş



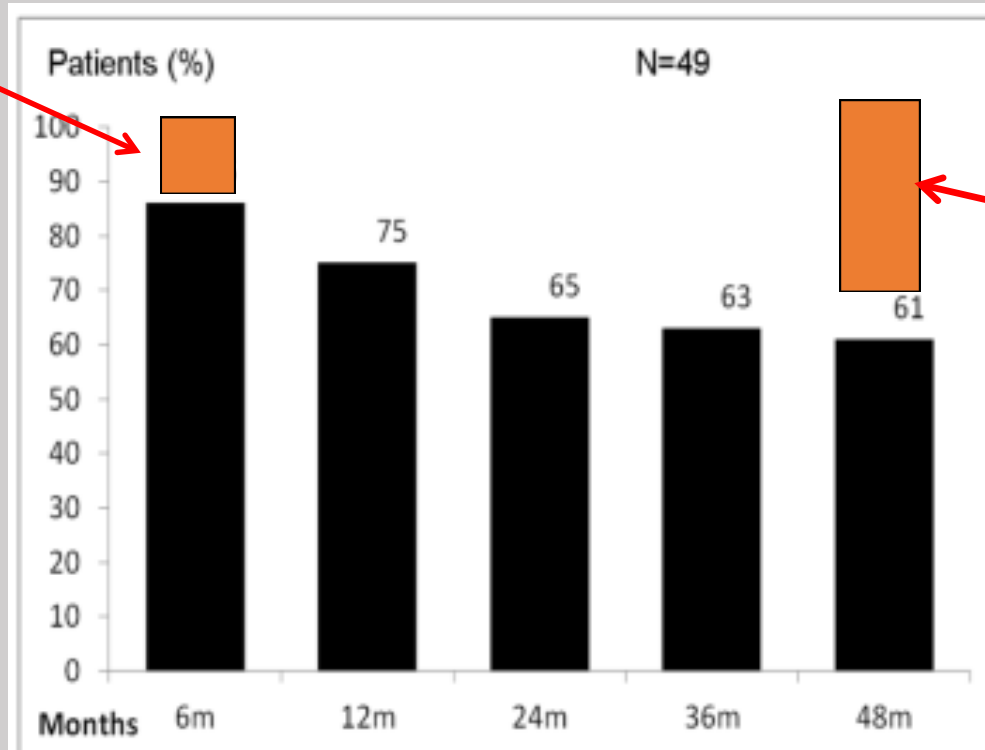
Anti-IgE Tedavi süresi

- 5 yıl anti-IgE tdv →
- 4hf ara/52 hf izlem
- Plasebo (74)/ Omali (78)
 - 1→ İlk ağır atak
 - 2→ Ağır atağa kdr geçen süre
- Atak geçirmeyenler:
om=59 (%67) vs pl=42(%47.7)
(CI: %95 5.0-33.6%)
- ACT/ACQ

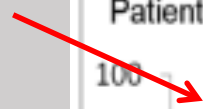




Anti-IgE Tedavi süresi



%14



%40

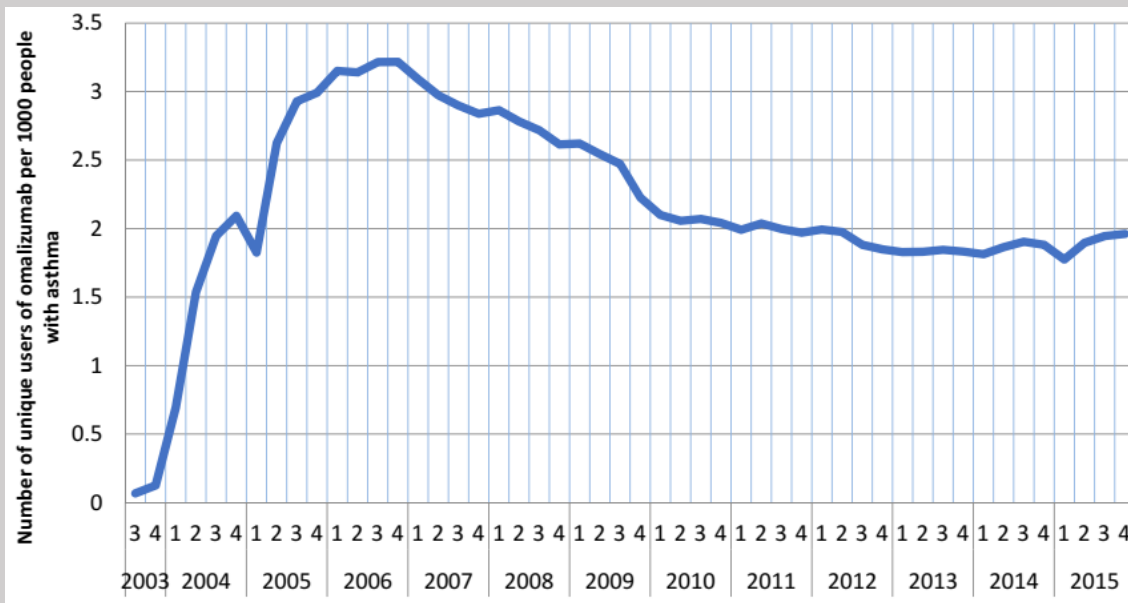


6-11 yaş:%13
12-17 yaş:%10
>18 yaş:%70

Figure 1 Number of asthmatics (%) who remained controlled over the 4-year follow-up.

Trends in Omalizumab Utilization for Asthma: Evidence of Suboptimal Patient Selection

Molly M. Jeffery, PhD^{a,b}, Nilay D. Shah, PhD^{a,b}, Pinar Karaca-Mandic, PhD^c, Joseph S. Ross, MD, MHS^{d,e,f}, and Matthew A. Rank, MD^{b,g} Rochester and Minneapolis, Minn; New Haven, Conn; and Scottsdale, Ariz



- OM (n=7675 / 3399)
- OM kullanımı düşük (%5-10: Kontrolsüz)
- %75.5: Ad. düşük; %48.6: Ad çok düşük
- Hasta seçimi daha dikkatli yapılmalı!