

AİD

TÜRKİYE  
ULUSAL ALLERJİ  
VE KLİNİK İMMÜNOLOJİ DERNEĞİ


AĞIR ASTIM  
SEMPOZYUMU

# ANTI IL-5

Adolesan olgu

LEYLA PUR OZYIGIT

# VAKA

- 16 y 
- Ağır allerjik astım
- İnhalasyon yüksek doz kortikosteroid/LABA
- Semptomatik...
- Sık atak

# ADOLESAN-**AĞIR** ASTIM

Ayırıcı  
tanı

- Bronşiektazi
- Fungal Bronşit
- Silier Diskinezi
- Kistik Fibrozis

Ağır  
Astım

# VAKA

- 16 y ♀
- Ağır allerjik astım
- İnhalasyon yüksek doz kortikosteroid/LABA
- Semptomatik...
- Allerjik rinit (+)
  - Ağaçlar, çimen, köpek, kedi
  - Total IgE: 860 IU/mL

# VAKA

- 16 y ♀
- Ağır allerjik astım
- İnhalasyon yüksek doz kortikosteroid/LABA
- Semptomatik...
- Allerjik rinit (+)
  - Ağaçlar, çimen, köpek, kedi
  - Total IgE: 860 IU/mL
- Omalizumab

# VAKA

- 16 y ♀
- Ağır allerjik astım
- İnhalasyon yüksek doz kortikosteroid/LABA
- Semptomatik...
- Allerjik rinit (+)
- Omalizumab

# VAKA

- 16 y ♀
- Ağır allerjik astım
- İnhalasyon yüksek doz kortikosteroid/LABA
- Semptomatik...
- Allerjik rinit (+)
- Omalizumab
- ICS/LABA, montelukast, uzun etkili antikolinergik, intranasal steroid, antihistaminik

# ADOLESAN-**AĞIR** ASTIM

Ayırıcı  
tanı

- Bronşiektazi
- Fungal Bronşit
- Silier Diskinezi
- Kistik Fibrozis

Uyum

- Sigara / madde
- Allerjen maruziyeti
- İlaç kullanmama

Ağır  
Astım



# ADOLESAN-**AĞIR** ASTIM

Ayırıcı  
tanı

- Bronşiektazi
- Fungal Bronşit
- Silier Diskinezi
- Kistik Fibrozis

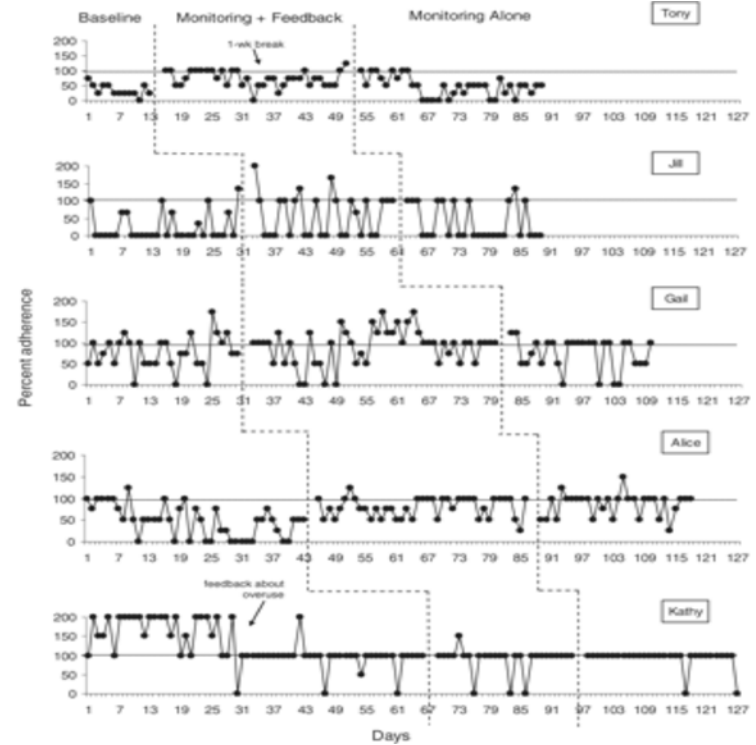
Uyum

- Sigara / madde
- Allerjen maruziyeti
- İlaç kullanmama

Ağır  
Astım

# ADOLESAN-**AĞIR** ASTIM İLAÇ UYUMU

- Adolesanlar
  - Kötü astım kontrolü için yüksek riskli grup
  - Ölüm oranı x2 (0-10 yaşa kıyasla)
- Adolesan ilaç uyumu
  - Okul hemşiresi
  - Yaşıt eğitimi
  - Objektif monitor cihazlar (MDILogII)
  - Objektif monitor cihazlar + geri bildirim



# ADOLESAN-**AĞIR** ASTİM İLAÇ UYUMU

- Uyum sorgulama
- Morisky-8

1) Bazen ilacınızı almayı unutur musunuz? Hayır Evet
2) İnsanlar bazen unutmanın dışındaki nedenlerle ilaçlarını almayı atlarlar. Geçen iki haftayı düşündüğünüzde, ilacınızı almadığınız herhangi bir gün(ler) var mıydı? Hayır Evet
3) Aldığınız zaman kötü hissetmeniz nedeniyle doktorunuza söylemeksizin ilacınızı almayı kesintiye uğrattığınız veya durdurduğunuz hiç oldu mu? Hayır Evet
4) Seyahat ettiğiniz veya evden ayrıldığınız zaman ilacınızı yanınızda taşımayı bazen unutur musunuz? Hayır Evet
5) Dün ilaçlarınızın hepsini aldınız mı? Hayır Evet
6) Belirtileriniz kontrol altında gibi hissettiğiniz zaman bazen ilacınızı almayı durdurur musunuz? Hayır Evet
7) Her gün ilaç almak bazı kişiler için gerçek bir zahmettir. Tedavi planına bağlı kalmak konusunda hiç sıkıntı hisseder misiniz? Hayır Evet
8) Tüm ilaçlarınızı almayı hatırlamakta ne kadar sık zorluk yaşarsınız? A B-E

A: Hiç/nadiren, B: Arada bir, C: Bazen, D: Genellikle, E: Her zaman.

# ADOLESAN-**AĞIR** ASTIM İLAÇ UYUMU

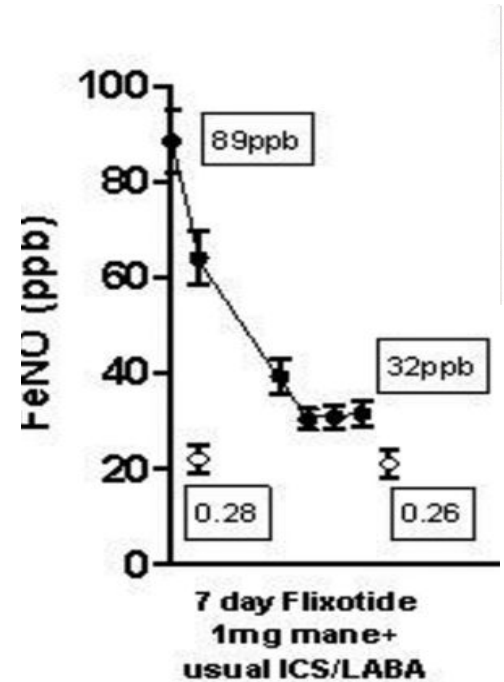
- Uyum sorgulama
- Morisky-8
- Reçeteleme sıklığı
- **FeNO süpresyon testi**

(-)

• Uyum (+), steroid cevaplılığı (-)

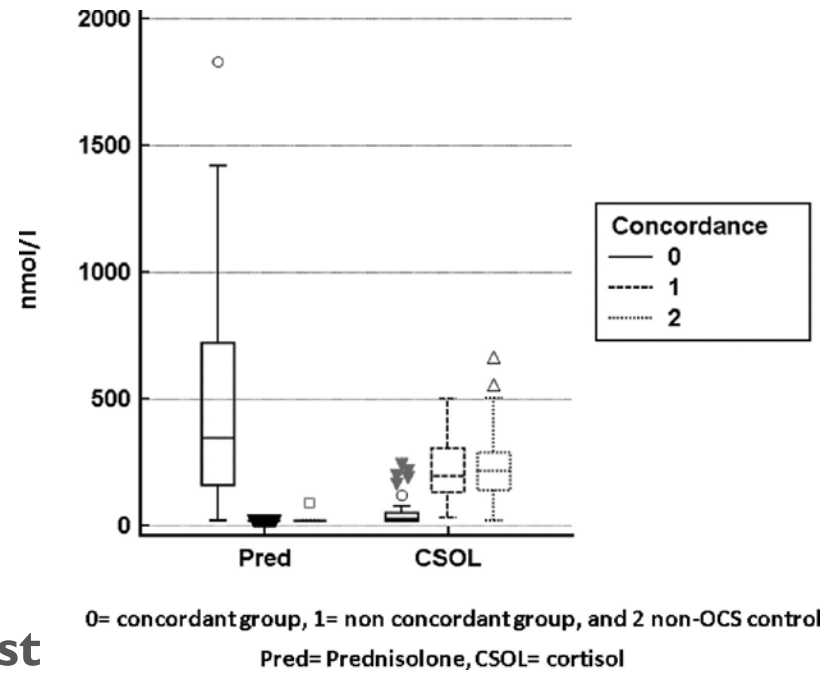
(+)

• Uyum (-), steroid cevaplılığı (+)



# ADOLESAN-**AĞIR** ASTIM İLAÇ UYUMU

- Uyum sorgulama
- Morisky-8
- Reçeteleme sıklığı
- FeNO süpresyon testi
  - Uyum
  - Steroid cevaplılığı
- **Prednizolon/Kortizol Spot Test**



# VAKA

- 16 y ♀
- Ağır allerjik astım
- İnhalasyon yüksek doz kortikosteroid/LABA
- Semptomatik...
- Omalizumab, ICS/LABA, montelukast, uzun etkili antikolinergik, intranasal steroid, antihistaminik
- Uyum:
  - Sözlü, FeNO, reçete bilgileri
  - Ev hayvanı önlemleri

# VAKA

- 16 y ♀
- Ağır allerjik astım
- İnhalasyon yüksek doz kortikosteroid/LABA
- Semptomatik...
- Omalizumab, ICS/LABA, montelukast, uzun etkili antikolinergik, intranasal steroid, antihistaminik
- ✓ Uyum
- Okul devamsızlığı, steroid kürleri

# VAKA

- 16 y ♀
- Ağır allerjik astım
- İnhalasyon yüksek doz kortikosteroid/LABA
- Semptomatik...
- Omalizumab, ICS/LABA, montelukast, uzun etkili antikolinergik, intranasal steroid, antihistaminik
- ✓ Uyum
- Okul devamsızlığı, steroid kürleri
- Eozinofil: 460 hücre/ml.



# NEDENLER

## ASTIM+ EOZİNOFİLİ

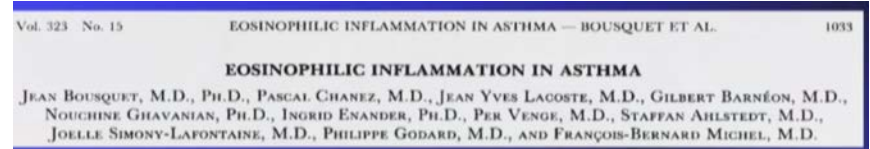
### Eozinofili



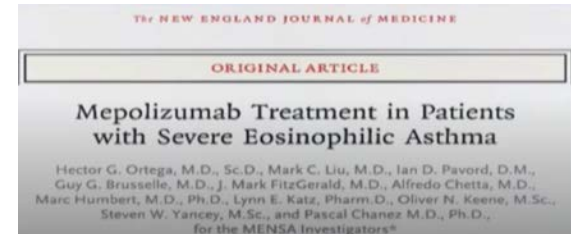
- >150 / $\mu$ L\* →FDA
- >300 / $\mu$ L\*\*→NICE
- >500 / $\mu$ L\*\*→Klinik başarı



### Hipereozinofili



NEJM 1990



NEJM 2014

\*<http://www.fda.gov/newsevents/newsroom/pressannouncements/ucm471031.htm>

\*\*Ortega HG et al. Lancet Respir Med. 2016.

# NEDENLER

## ASTİM+ EOZİNOFİLİ

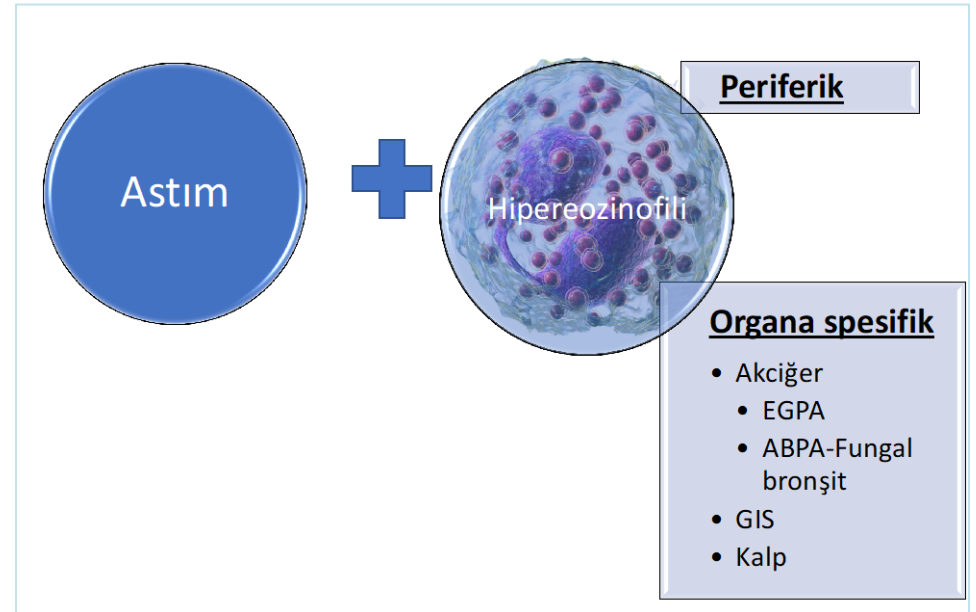
### Eozinofili



### Hipereozinofili

- >150 / $\mu$ L →FDA
- >300 / $\mu$ L →NICE
- >500 / $\mu$ L →Klinik başarı

1500/ $\mu$ L\*



\*Bousquet J et al. N Engl J Med. 1990.

# AĞIR EOZİNOFİLİK ASTIM

## Majör kriterler:

- Ağır astım tanısı
- Eozinofilik hastalık kanıtı ( $\geq 2$  kez balgamda eozinofili-persistan kan eozinofilisi)
- Sık atak ( $\geq 2$  kez/yıl)
- Astım kontrolünün sağlanması için aralıklı ya da sürekli oral steroid bağımlılığı

## Minör kriterler:

- Geç başlangıçlı astım
- Üst havayolu hastalığı (kronik rinosinüzit, genellikle nazal polipozis ile birlikte)
- Sık atak ( $\geq 2$  kez )
- Diğer biyobelirteçler (FeNO, periostin, dipeptidyl peptidase-4)
- Fiks havayolu obstrüksiyonu
- Hava hapsi (mukus tıkaçlar)

# VAKA

- 16 y ♀
- Ağır allerjik astım
- İnhalasyon yüksek doz kortikosteroid/LABA
- Semptomatik...
- Omalizumab, ICS/LABA, montelukast, Spiriva, intranasal steroid, antihistaminik
- ✓ Uyum
- Okul devamsızlığı, steroid kürleri
- Eozinofil: 460 hücre/ml.

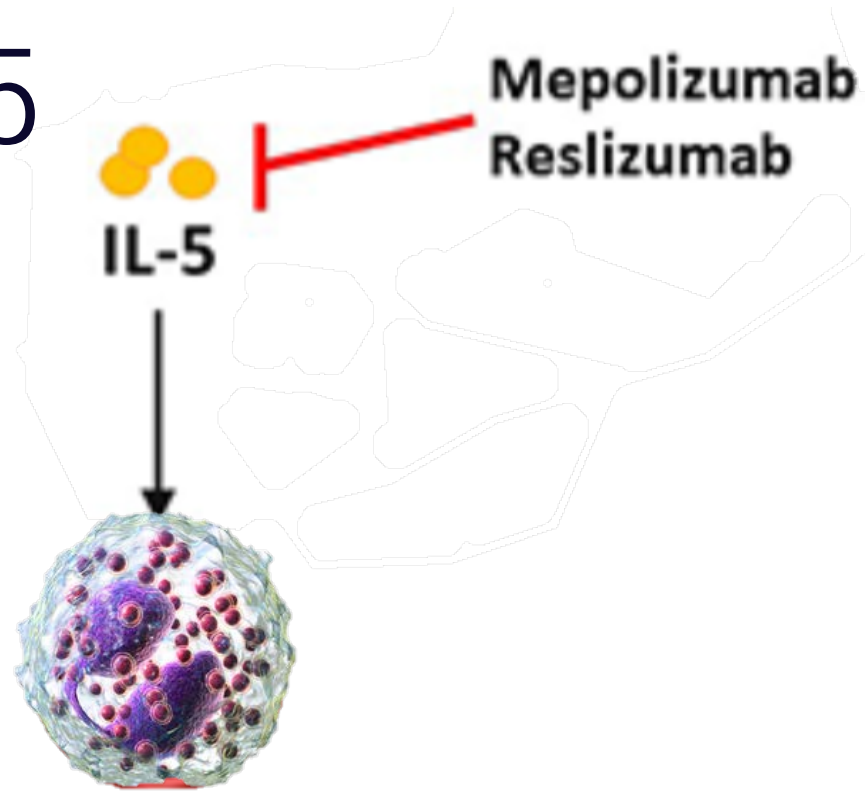
# VAKA

- 16 y ♀
- Ağır allerjik astım
- İnhalasyon yüksek doz kortikosteroid/LABA
- Semptomatik...
- Omalizumab, ICS/LABA, montelukast, Spiriva, intranasal steroid, antihistaminik
- ✓ Uyum
- Okul devamsızlığı, steroid kürleri
- Eozinofilik astım

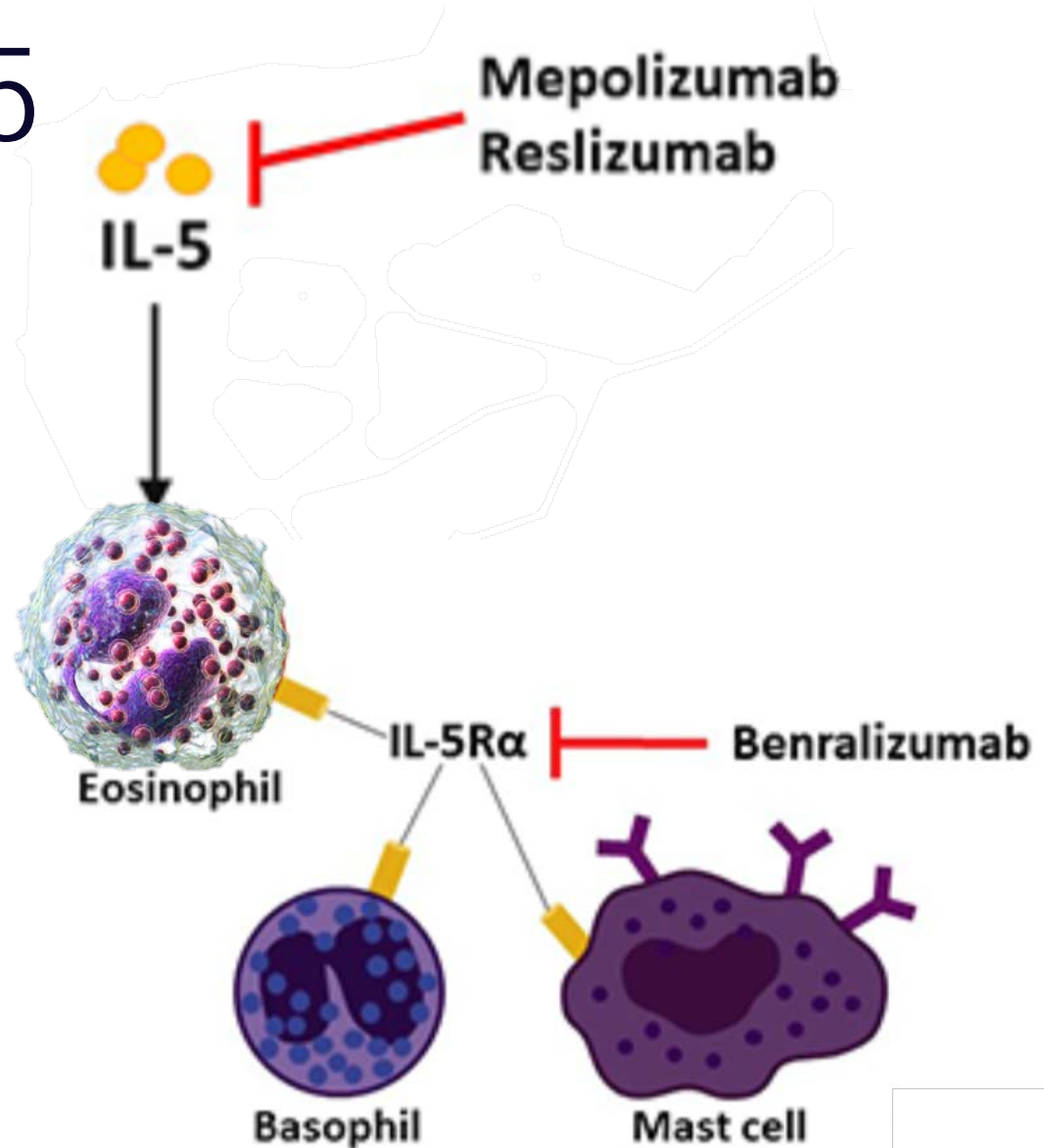
# VAKA

- 16 y ♀
- Ağır allerjik astım
- İnhalasyon yüksek doz kortikosteroid/LABA
- Semptomatik...
- Omalizumab, ICS/LABA, montelukast, Spiriva, intranasal steroid, antihistaminik
- ✓ Uyum
- Okul devamsızlığı, steroid kürleri
- Eozinofilik astım → Anti IL-5

# ANTI-IL-5






# ANTI-IL-5






# ANTI-IL-5

İçerik	Mekanizma	Önemli noktalar
<p>Mepolizumab</p> 	<p>IgG1 humanize monoklonal antikor IL-5'e yüksek spesifisite ve affinite ile bağlanır.</p>	<p>İlk anti IL-5 FDA (2015) &amp; EMA onaylı SC &gt;12y 100mg, 4 haftada bir, SC</p>
<p>Reslizumab</p> 	<p>IgG4 humanize monoklonal antikor Dolaşan IL-5'e yüksek affinite ile bağlanır.</p>	<p>FDA onaylı (Mart 2016) Eozinofil &gt;400/ul. &gt;18y. 3mg/kg, 4 haftada bir, IV uygulama- 20-50 dakika</p>
<p>Benralizumab</p> 	<p>IL-5 Reseptörü <math>\alpha</math> zincirine bağlanma Eozinofil ve bazofillerin antikor bağımlı hücrel sitotoksitesini indükler</p>	<p>Kan eozinofil ve bazofillerini azaltır. Kemik iliğinde eozinofil prekürsörlerini azaltır &gt;12 y SC</p>

# ANTI-IL-5


İçerik	Mekanizma	Önemli noktalar
Mepolizumab 	IgG1 humanize monoklonal antikor IL-5'e yüksek spesifisite ve affinite ile bağlanır.	İlk anti IL-5 FDA (2015) & EMA onaylı SC >12y 100mg, 4 haftada bir, SC,

## 'HİPEREOZİNOFİLİK PERSİSTAN ASTİM'-ICD (J45)+HİKAYE

- 1.>12 yaş (tam doldurmuş olmalı)
- 2.Son bir yıl içinde >300 hücre/ $\mu$ l eozinofil / uzun süreli sistemik steroid kullanımı ve steroid tedavisi altında >150 hücre/ $\mu$ l eozinofil
- 3.En az 6 aydır düzenli sistemik steroid kullanımına rağmen **kontrollü/ kontrolsüz astım**
- 3.En az 1 yıldır düzenli yüksek doz ICS+LABA+3. kontrol edici ilaç kullanımına rağmen **kontrollsüz** astım (son bir yıl içinde en az 2 ağır alevlenme)

•4 aylık rapor → 3 aylık ilaç → 4. ay değerlendirme

# ANTI-IL-5

İçerik	Mekanizma	Önemli noktalar
<p>Mepolizumab</p> 	<p>IgG1 humanize monoklonal antikor IL-5'e yüksek spesifisite ve affinite ile bağlanır.</p>	<p>İlk anti IL-5 FDA (2015) &amp; EMA onaylı SC &gt;12y 100mg, 4 haftada bir, SC,</p>

Öncesi: Parazit serolojisi (?)

Enjeksiyon sırasında:

The patient should remain for one hour after the first mepolizumab injection in an area under direct staff observation. For subsequent doses an observation period of 30 minutes is required.

GB Yanıtlılık (MENSA-DREAM-SIRIUS):

- Son bir yılda 4 veya daha fazla atağı olan hastalar için, atak sayısında %50 ve daha fazla azalma
- Sistemik steroid ihtiyacında azalma

# VAKA

- 16 y ♀
- Ağır allerjik astım
- İnhalasyon yüksek doz kortikosteroid/LABA
- Semptomatik...
- Omalizumab, ICS/LABA, montelukast, Spiriva, intranasal steroid, antihistaminik
- ✓ Uyum
- Okul devamsızlığı, steroid kürleri
- Eozinofilik astım → Anti IL-5

# 736 Combination anti-IgE and anti-IL5 therapies in patients with severe persistent asthma and allergic bronchopulmonary aspergillosis (ABPA)



Jay Patel, MD, Andrew G. Ayars, MD, FAAAAI, Lahari Rampur, MD, Stephen Bronson, RN, and Matthew C. Altman, MD; University of Washington, Seattle, WA.

- ABPA
  - IgE > 1000 U/mL
  - Eozinofil > 500 hücre/  $\mu$ l
  - Dört hasta kombinasyon tedavisi
  - Tekli monoklonal ile başarısızlık (steroid kesilmesi)
  - → anti-IgE ve anti-IL5
- Steroid kesilmesi

# VAKA

- 16 y ♀
- Ağır allerjik astım
- İnhalasyon yüksek doz kortikosteroid/LABA
- Semptomatik...
- Omalizumab, ICS/LABA, montelukast, Spiriva, intranasal steroid, antihistaminik
- Mepolizumab
  - Dört doz

# ANTI-IL-5-ADOLESANLAR

P71

MEPOLIZUMAB IN ADOLESCENTS WITH SEVERE EOSINOPHILIC ASTHMA NOT ELIGIBLE FOR OMALIZUMAB: ONE CENTRE'S EXPERIENCE

<sup>1</sup>E Weir, <sup>2</sup>JY Paton. <sup>1</sup>Royal Hospital for Children, Glasgow, UK; <sup>2</sup>School of Medicine, College of Medical, Veterinary and Life Sciences, University of Glasgow, Glasgow, UK


- Yedi Adolesan
  - (ortalama yaş 13.9)
- Ağır eozinofilik astım
  - (300 hücre/ $\mu$ l / FeNO>50ppb)
- Yüksek doz ICS/LABA
- Düşük AKT (10.4)
- Omalizumab için uygun değil
  - Alerjik reaksiyon (n=2),
  - Cevapsızlık (n=1),
  - Çok yüksek IgE (n=4)
- Dört defa aylık Mepolizumab

1. Eozinofil sayısında azalma
2. AKT skorlarında düzelme (10.4  $\rightarrow$  13.6)
3. PAQLQ'da artış (3.8  $\rightarrow$  4.4)
4. FeNO azaldı (-15  $\pm$  29)
5. Atak sıklığında azalma
6. FEV<sub>1</sub>'de değişiklik yok

# ANTI-IL-5-ADOLESANLAR

- MENSA (mepolizumab)
  - Atak sayısı
  - %4 adolesan
- SIRIUS (mepolizumab)
  - 20-24 haftadaki steroid miktarı
  - %2 adolesan
- Reslizumab → %5 adolesan her grupta
- Bazı ülkelerde yeterince güvenli bulunmuyor.
- 45 kilo altındaki adolesanlar için güvenilirlik çalışması yok!
- 6-11 yaş için: Kiloya göre 40 mg/100 mg

## Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Mepolizumab Administered Subcutaneously in Children

 The safety and scientific validity of this study is the responsibility of the study sponsor and investigators. Listing a study does not mean it has been evaluated by the U.S. Federal Government. Read our [disclaimer](#) for details.


ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02377427

Recruitment Status  Completed  
First Posted  March 3, 2015  
Results First Posted  November 29, 2017  
Last Update Posted  June 5, 2018



## Combination Omalizumab and Mepolizumab in an Adolescent with Severe Persistent Allergic Asthma

H. Phan<sup>1</sup>, P. P. Tongchinsub<sup>2</sup>, M. O. Daines<sup>3</sup>; <sup>1</sup>Pharmacy Practice & Science; Pediatrics, University of Arizona, Tucson, AZ, United States, <sup>2</sup>Internal Medicine, Allergy and Immunology, University of Arizona, Tucson, AZ, United States, <sup>3</sup>Pediatrics, Allergy and Immunology

- 16 y 
- Ağır allerjik astım
- İnhaler yüksek doz kortikosteroid/LABA
- Semptomatik...
- Omalizumab, ICS/LABA, montelukast, Spiriva, intranasal steroid, antihistaminik
- Mepolizumab
  - Spor yapabilme...

# SORULAR

## ANTI IL-5 VE ADOLESANLAR

- Uyum
- Hangi anti IL-5?
- Güvenlilik
- Switching/ Kombinasyon
- Maaliyet
  - Doğru hasta seçimi
  - Self administration
    - ✓ Omalizumab ✓
  - Anti-IL-5 ?



*Teşekkürler...*