

# Ağır Astımda Büyük Resimde Ig E

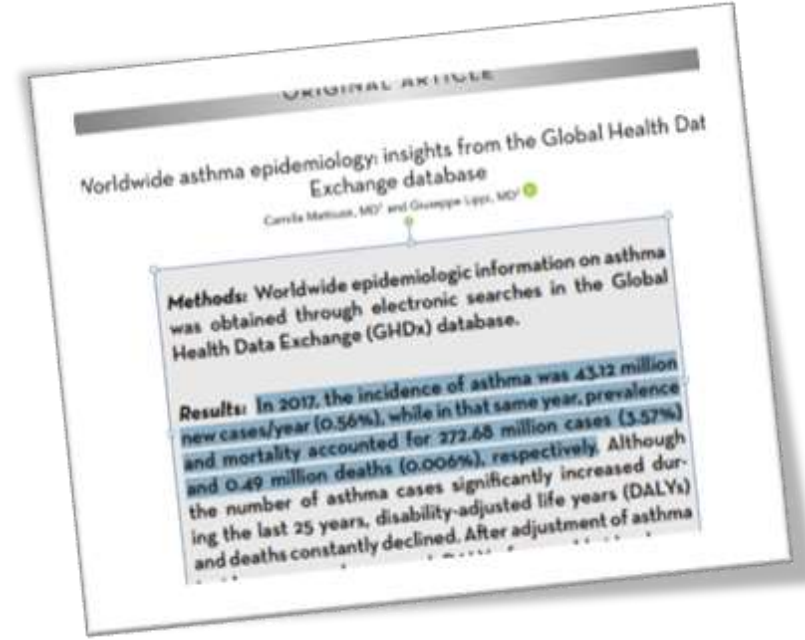
Doç. Dr. Tuğba Songül TAT  
*İç Hastalıkları & Alerji-İmmünoloji*  
*Gaziantep Medical Park Hastanesi*  
*Hasan Kalyoncu Üniversitesi*  
11.06.2022

# Ağır Astımda Büyük Resimde Ig E

- Sunum planı:
  - ✓ Astım neden önemli?
  - ✓ Ig E nedir?
  - ✓ Ağır astım nedir?
  - ✓ Ağır astımda Ig E & anti-Ig E

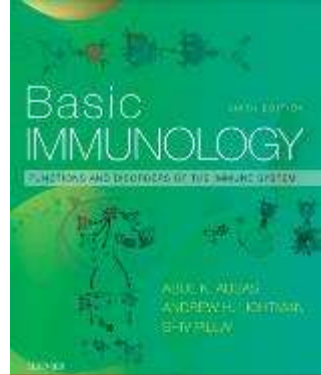
# Astım Neden Önemli?

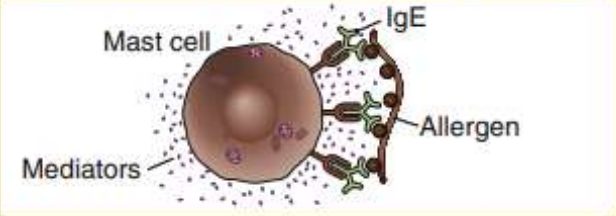
- ✓ Dünyada erişkinlerde astım prevalansı %2 – 5
- ✓ Türkiye’de astım prevalansı %5.1 - 7.5
- ✓ 2017 yılı → insidans; 43,12 milyon  
prevalans; 272.68 milyon  
mortalite; 0,49 milyon




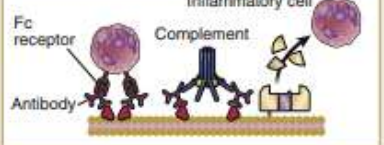
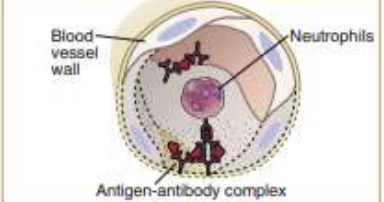

- ✈ Alerji-immünoloji için neden önemli?
- ✓ Astımlıların 2/3' ü (%70 lerde), ağır astımlıların 1/2' si allerjik
- ✓ Alerjik (veya atopik) astım% 60'ın üzerinde en sık görülen astım endotipi
- ✓ Atopik olmayan eozinofilik fenotip vakaların yaklaşık% 25-30'unu temsil eder

# Alerji nedir?



Type of hypersensitivity	Pathologic immune mechanisms	Mechanisms of tissue injury and disease
Immediate hypersensitivity (Type I)	Th2 cells, IgE antibody, mast cells, eosinophils 	Mast cell-derived mediators (vasoactive amines, lipid mediators, cytokines) Cytokine-mediated inflammation (eosinophils, neutrophils)

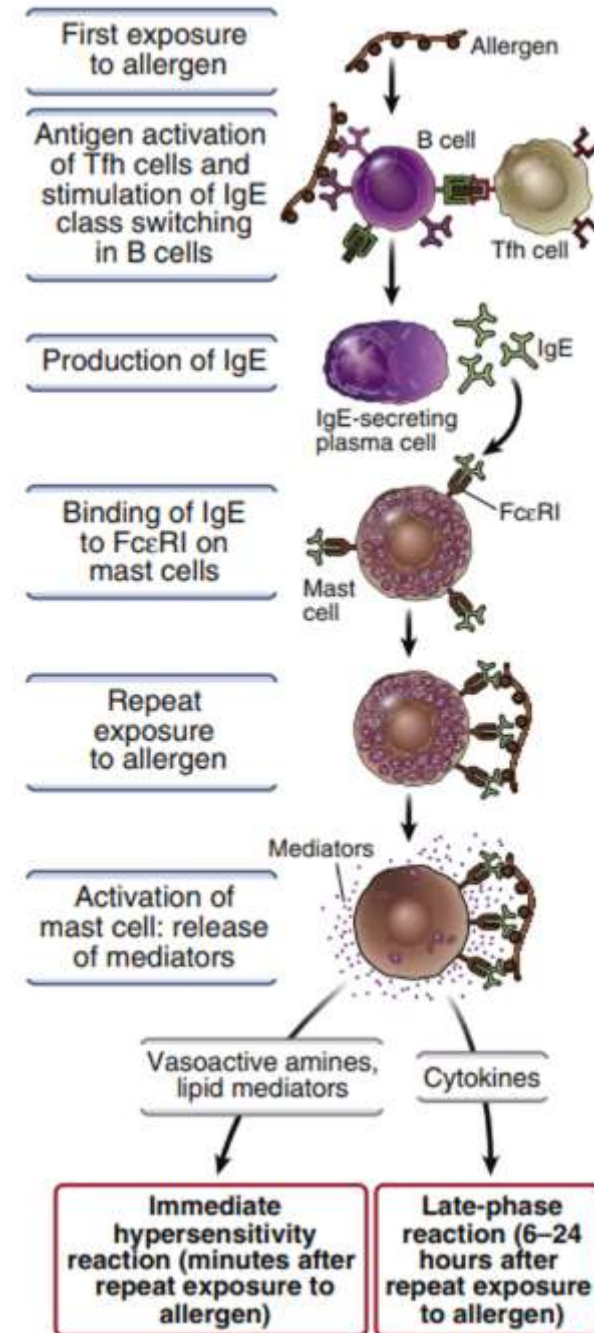
Tıp 1 hipersensitivite reaksiyonu

Type of hypersensitivity	Pathologic immune mechanisms	Mechanisms of tissue injury and disease
Immediate hypersensitivity (Type I)	Th2 cells, IgE antibody, mast cells, eosinophils 	Mast cell-derived mediators (vasoactive amines, lipid mediators, cytokines) Cytokine-mediated inflammation (eosinophils, neutrophils)
Antibody-mediated diseases (Type II)	IgM, IgG antibodies against cell surface or extracellular matrix antigens 	Complement- and Fc receptor-mediated recruitment and activation of leukocytes (neutrophils, macrophages) Opsonization and phagocytosis of cells Abnormalities in cellular function, e.g., hormone or neurotransmitter receptor signaling
Immune complex-mediated diseases (Type III)	Immune complexes of circulating antigens and IgM or IgG antibodies deposited in vascular basement membrane 	Complement- and Fc receptor-mediated recruitment and activation of leukocytes
T cell-mediated diseases (Type IV)	1. CD4 <sup>+</sup> T cells (cytokine-mediated inflammation) 2. CD8 <sup>+</sup> CTLs (T cell-mediated cytotoxicity) 	1. Macrophage activation, cytokine-mediated inflammation 2. Direct target cell lysis, cytokine-mediated inflammation

# Tip 1 HSR

- Alerjenin tanınması
- Th2 ve IL-4/IL-13 üreten hücre uyarımı
- Ig E üretimi
- Ig E → Mast hücresi FcεR1 bağlanması
- Alerjenle sonraki temas
- Mast hücre degranülasyonu
- Hipersensitivite reaksiyonu




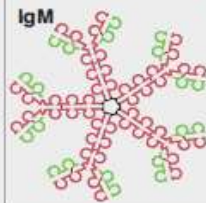
25.07.2022

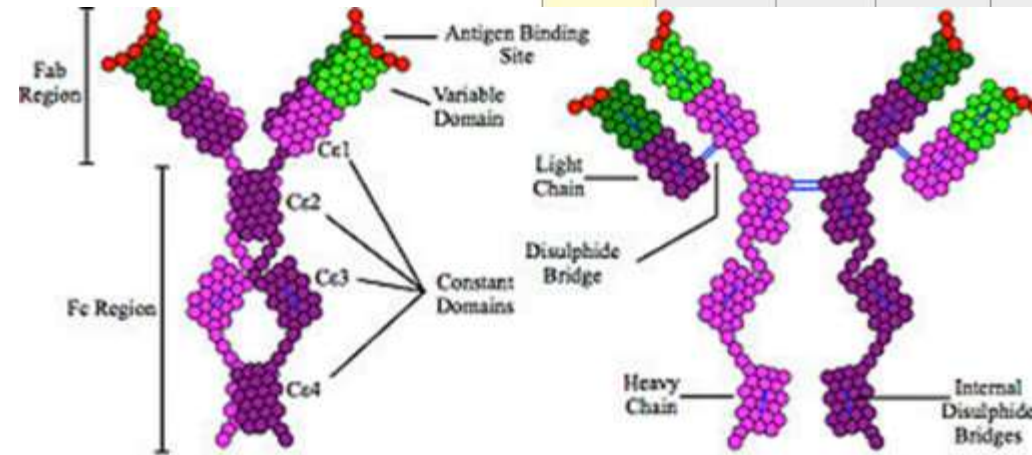




# Ig E

- IgE molekülünün boyutu yaklaşık 190 kDa'dır
- Yapısal olarak iki ağır ve iki hafif zincirli
- Ağır zincirlerinde sadece 3 sabit alana sahip olan IgG'nin aksine, ağır zincirler 4 sabit alandan (Ce1–4) oluşur
- Serbest halde yarı ömrü ortalama 2 gün
- Ce2–3 bölgesi, bu reseptörlere bağlanan kısım
- Bağlı halde yarı ömrü daha uzun

Isotype of antibody	Subtypes	H chain	Plasma concentr. (mg/mL)	Plasma half-life (days)	Secreted form	Functions
IgA	IgA1,2	$\alpha$ (1 or 2)	3.5	6	Monomer, dimer 	Mucosal immunity
IgD	None	$\delta$	Trace		None	Naive B cell antigen receptor
IgE	None	$\epsilon$	0.05	2	Monomer 	Mast cell activation (immediate hypersensitivity) Defense against helminthic parasites
IgG	IgG1-4	$\gamma$ (1,2,3 or 4)	13.5	23	Monomer 	Opsonization, complement activation, antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity, neonatal immunity, feedback inhibition of B cells
IgM	None	$\mu$	1.5	5	Pentamer 	Naive B cell antigen receptor, complement activation

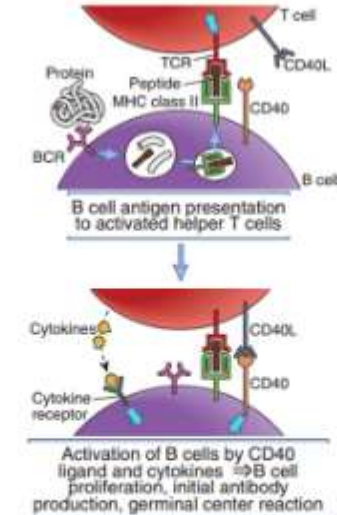
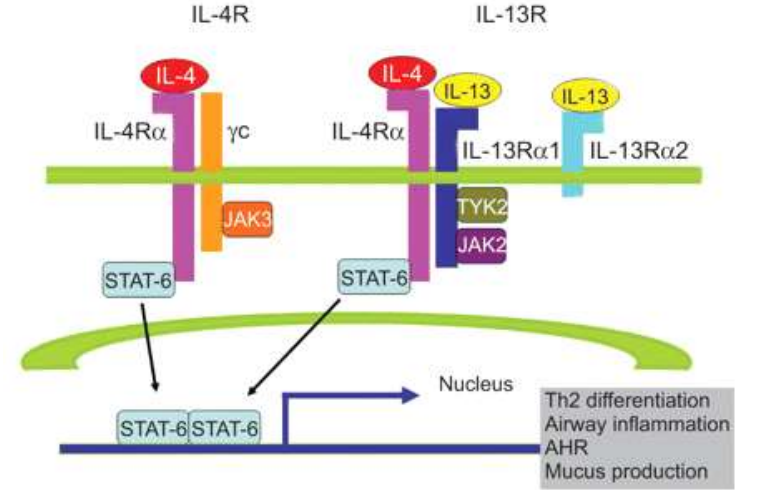


**antibodies.** This table summarizes some important features basis of their heavy (H) chains; each isotype may contain either the secreted forms of these antibodies. Note that IgA consists of two heavy chains, called IgG1, IgG2, IgG3, and IgG4. (IgG subclasses are by are called IgG1, IgG2a, IgG2b, IgG2c, and IgG3.) The plasma



# Ig E

- ✓ diğer immüoglobulinler gibi, antijenik bir uyarana yanıt olarak B hücreleri ve plazma hücreleri (genellikle) tarafından üretilir
- ✓ IL-4 ve IL-13'ün varlığı, diğer izotiplerden IgE'ye geçiş yapan immüoglobulin sınıfına neden olur
- ✓ Bu iki sitokin, JAK3 ve sinyal STAT6 aracılık edilen bir sinyal kaskadı başlatmak için B hücrelerinin yüzeyindeki reseptörlerle etkileşime girer
- ✓ IgE'ye sınıf geçişinin gerçekleşmesi için ikinci bir sinyal gereklidir ve bu, B-hücresindeki CD40'ın T-hücresi üzerindeki CD40-ligandı ile etkileşime girmesini içerir.
- ✓ IgE, alerjene özgü B hücreleri tarafından üretildiğinde, dolaşıma salınır.



**FIGURE 7-9 Mechanisms of helper T cell-mediated activation of B lymphocytes.** Helper T cells recognize peptide antigens presented by B cells and costimulators (e.g., B7 molecules, not shown) on the B cells. The helper T cells are activated to express CD40 ligand (CD40L) and secrete cytokines, both of which bind to their receptors on the same B cells and activate the B cells. BCR, B cell receptor; TCR, T cell receptor.

# Ig E reseptörleri

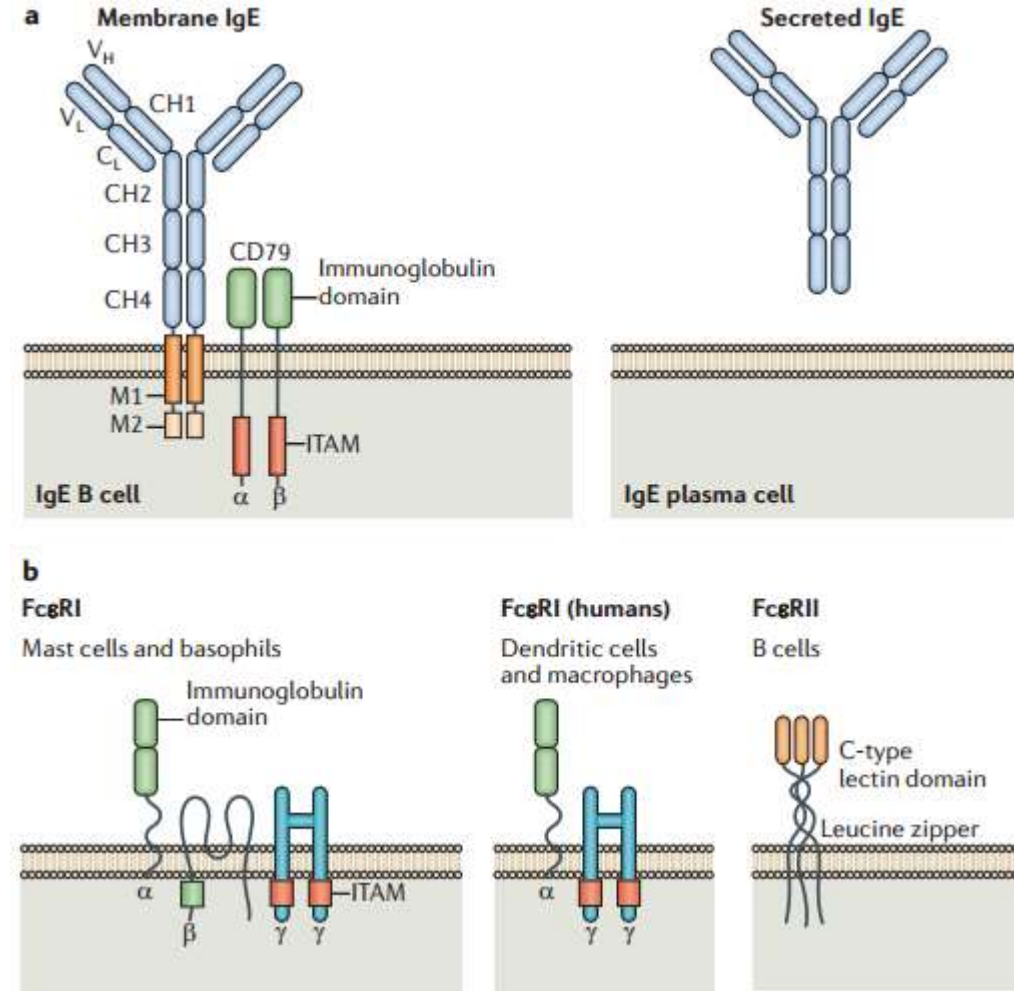
- FcεRI → yüksek afiniteli reseptör

- Mast ve basofil üzerine
- Tetramerik yapıda →  $\alpha\beta\gamma_2$
- Tip 1 HSR den sorumlu

- FcεRII (CD23)

trimer →  $\alpha\gamma_2$ ,

monositler, dendritik hücreler, eozinofiller ve trombositler gibi diğer hücrelerde





# Tip 1 HSR

Alerjen+ FcεRI' çapraz bağlama

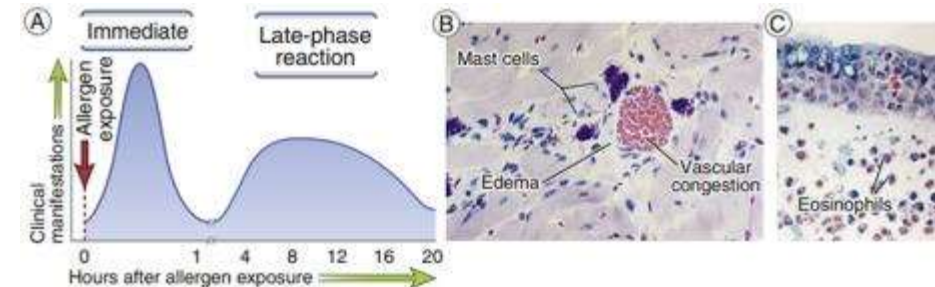
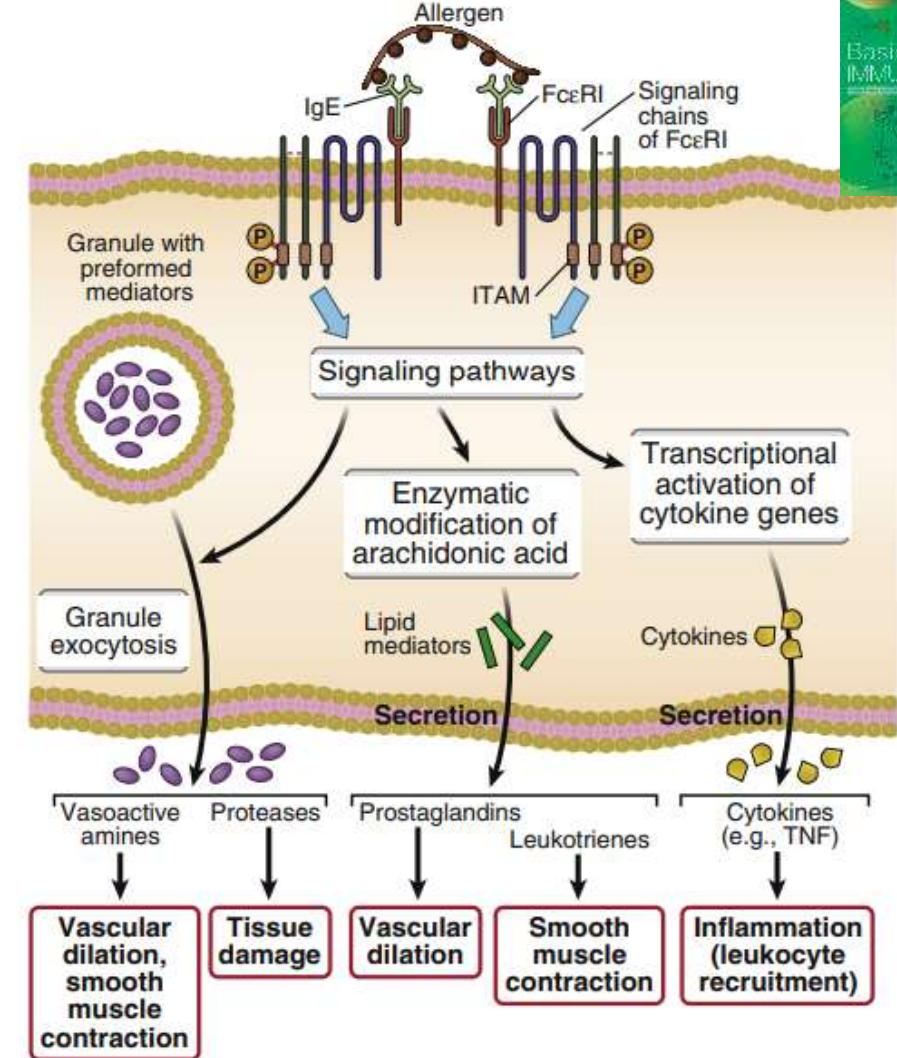
(FcεRIβ ve FcεRIγ üzerindeki) immünoresptör tirozin bazlı aktivasyon motifleri (ITAM'ler)

Mediatörler salınımı

alerjene özgü Ig E konsantrasyonu

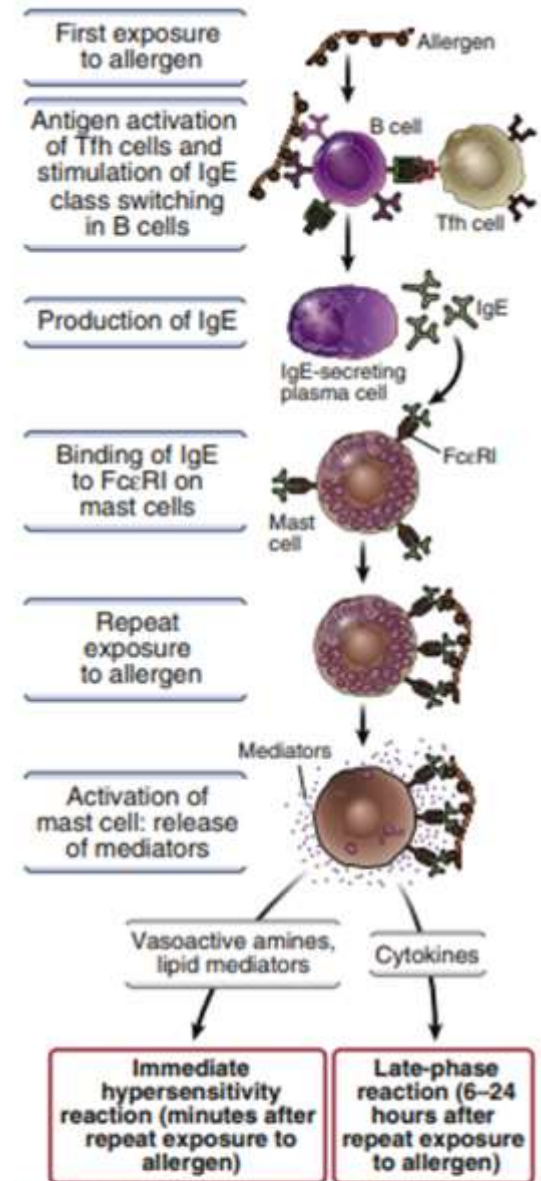
Ig E afinitesi

alerjene özgü Ig E'nin total Ig E'ye oranı

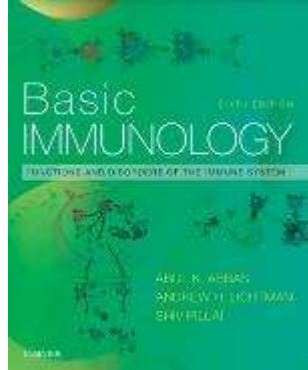


Syndrome	Therapy	Mechanism of action
Anaphylaxis	Epinephrine	Causes vascular smooth muscle cell contraction, increases cardiac output (to counter shock), and inhibits bronchial smooth muscle cell contraction
Asthma	Corticosteroids	Reduce inflammation
	Leukotriene antagonists	Relax bronchial smooth muscle and reduce inflammation
Various allergic diseases	Beta adrenergic receptor antagonists	Relax bronchial smooth muscles
	Desensitization (repeated administration of low doses of allergens)	Unknown; may inhibit IgE production and increase production of other Ig isotypes; may induce T cell tolerance
	Anti-IgE antibody	Neutralizes and eliminates IgE
	Antihistamines	Block actions of histamine on vessels and smooth muscles
	Cromolyn	Inhibits mast cell degranulation
	Antibodies that block cytokines and their receptors: anti-IL-5 and anti-IL-5R (asthma), anti-IL-4R (atopic dermatitis)	Block actions of cytokines

25.07.2022



**Fig. 11.2** The sequence of events in immediate hypersensitivity. Immediate hypersensitivity reactions are initiated by the introduction of an allergen, which stimulates Th2 and IL-4/IL-13-producing T<sub>H</sub> cells and immunoglobulin E (IgE) production. IgE binds to Fc receptors (FcεRI) on mast cells, and subsequent exposure to the allergen activates the mast cells to secrete the mediators that are responsible for the pathologic reactions of immediate hypersensitivity.



# Astım Neden Önemli?

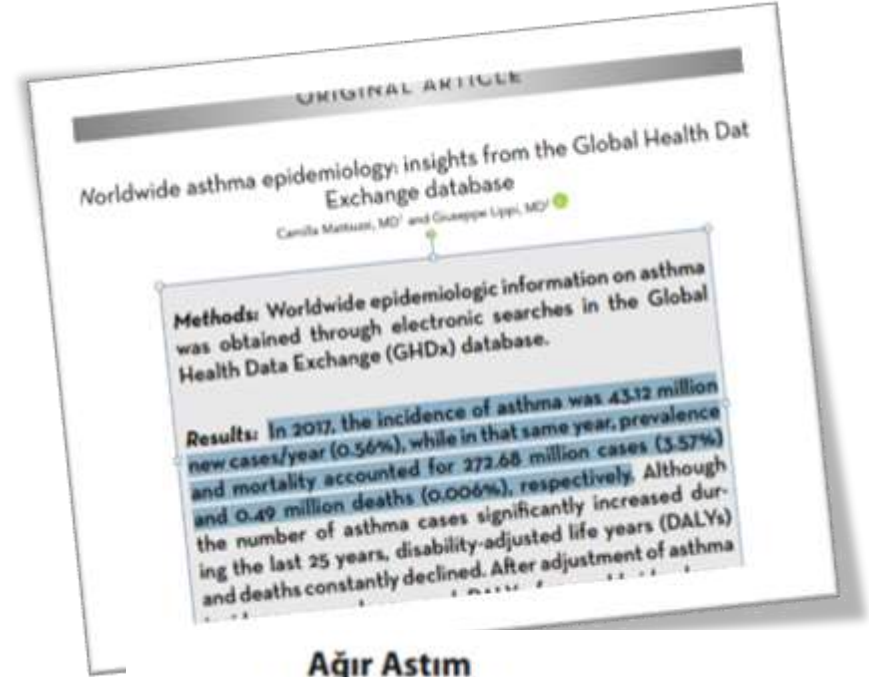
- ✓ Dünyada erişkinlerde astım prevalansı %2 – 5
- ✓ Türkiye’de astım prevalansı %5.1 - 7.5
- ✓ 2017 yılı → insidans; 43,12 milyon

prevelans; 272.68 milyon

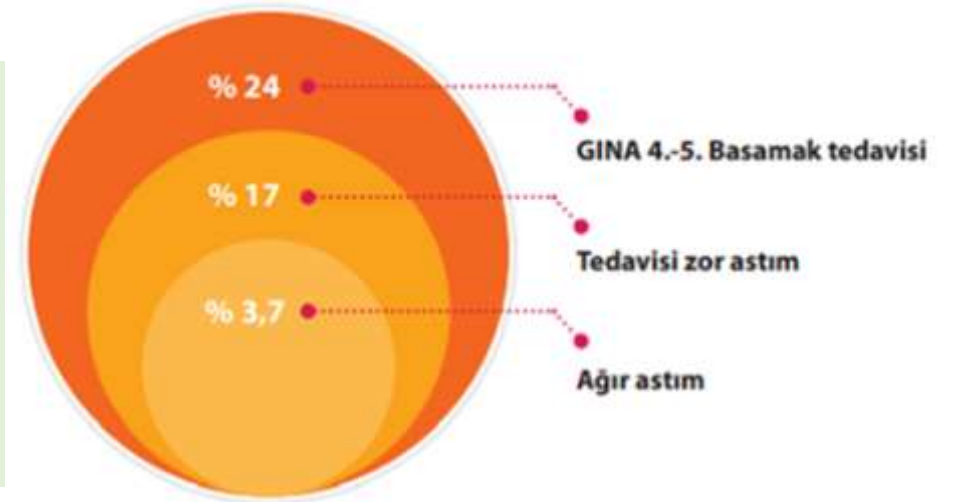
mortalite; 0,49 milyon

## ✈ Alerji-immünoloji için neden önemli?

- ✓ Astımlıların 2/3’ ü (%70 lerde), ağır astımlıların 1/2’ si allerjik
- ✓ Alerjik (veya atopik) astım % 60’ın üzerinde en sık görülen astım endotipi
- ✓ Atopik olmayan eozinofilik fenotip vakaların yaklaşık % 25-30’unu temsil eder



## Ağır Astım Epidemiyolojisi





# Astım tedavisinde hedef;

- Uzun süreçte astım tedavisinin amacı  
*günlük semptom kontrolü sağlamak*  
*hastalık ile ilişkili ortaya çıkacak*  
*gelecek risklerden korumaktır.*

Gelecek risklerden korunma:

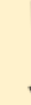
*atakların azaltılması / önlenmesi,*  
**(MORTALİTE !)**  
*persistan hava akımı kısıtlanmasına*  
*gidişin önlenmesi,*  
*ilaç kullanımının yan etki yönünden*  
*güvenli sınırlarda tutulması*

Kaliteli yaşam;

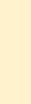
semptomlar kontrol altında (oral steroidsiz)



atak yok



hastaneye yatış yok



**astım nedenli ölüm yok**

# Astımda kavramlar (tanımlar)

Astım ağırlığı;

geriye dönük olarak semptomları ve atakları kontrol altında tutabilen minimum ilaç gereksinimine göre sınıflandırılmaktadır

En uygun basamakta en az 3 aydır kontrol altında olan hastada eğer astım kontrolü

Basamak 1-2 tedavisi ile (örneğin; düşük doz İKS, LTRA, vb) sağlanabiliyorsa **“hafif astım”**

Basamak 3 tedavisi ile (örneğin; düşük doz İKS+LABA) sağlanabiliyorsa **“orta astım”**

Basamak 4-5 tedavisi ile (örneğin; orta-yüksek doz İKS+LABA ve ek diğer ilaçlar) sağlanabiliyor, ya da bu tedavilere rağmen astım kontrol altına alınamıyorsa **“ağır astım”**



## Ağır Astım? Kontrol Altına Alınamamış Astım ?

Tedavisine rağmen semptomları devam eden ve sık atak geçiren bir hastada

***ağır astım mı ?***

***kontrol altına alınamamış astım mı ?***

olduğuna karar vermek önemlidir.

## Kontrolsüz astım

Aşağıdakilerden biri veya ikisinin birden olması demektir:

**Zayıf semptom kontrolü** (sık gündüz semptomu veya kurtarıcı kullanımı; aktivite kısıtlanması; gece astım nedeniyle uyanma veya AKT <20 veya AKA >1.5)

**En az 3 gün oral kortikosteroid gerektiren sık atak** (yilda 2 veya daha fazla) veya  
**Hastaneye yatışla sonlanan ağır atak** (yilda 1 veya daha fazla)

# Zor astım (bu hastaların zor tedavi edilmesine yol açan durumlar)

4-5. basamak tedaviye (orta veya yüksek doz İKS ye ilave olarak ikinci bir kontrol edici ilaç; idame OKS) rağmen kontrol altına alınamayan veya semptom kontrolünü sağlamak ve atak riskini azaltmak için bu basamakta tedavi gereken astımdır.

- 1. Astım tanısı yanlış olabilir
- 2. Tedavi uyumsuzluğu
- 3. İnhaler teknik uygun olmaması
- 4. Komorbid hastalıkların olması
- 5. Sigara
- 6. Çevresel ve mesleki maruziyet

Tüm bu nedenler tekrar gözden geçirilip düzeltildikten sonra yüksek doz tedavi ile hasta kontrol altına alınamıyorsa bu hastalar “**ağır astım**” olarak değerlendirilebilir

## Kontrolsüz astım hastasının değerlendirme algoritması



Astım tanı ve tedavi rehberi-2020 güncellemesi

# Ağır astım

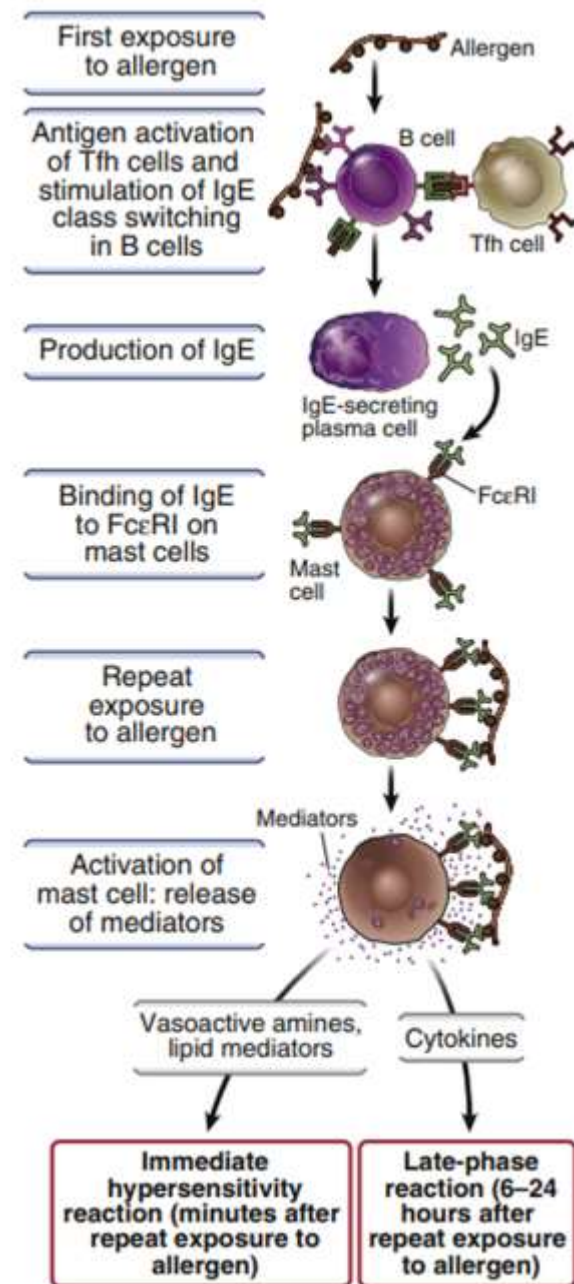
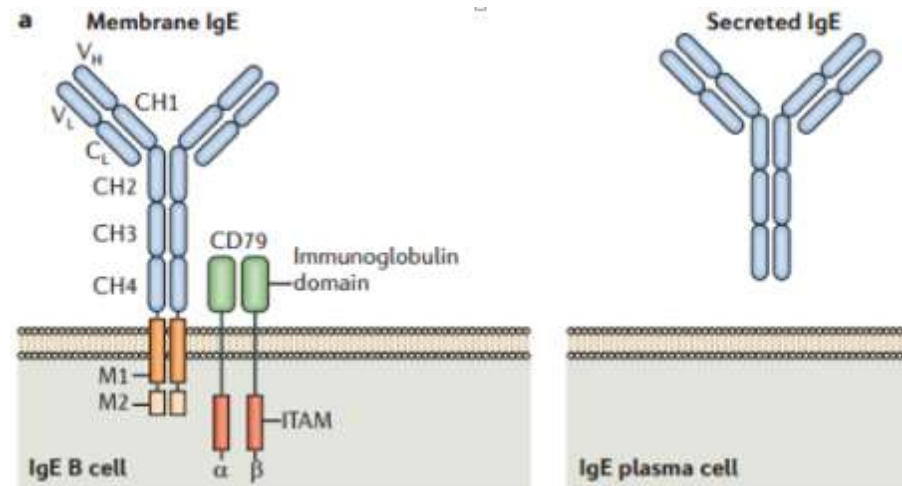
Uygun olan en yüksek dozda ilaç uygulanmasına,

Hastanın uyumunun tam ve inhaler tekniğinin doğru olmasına,

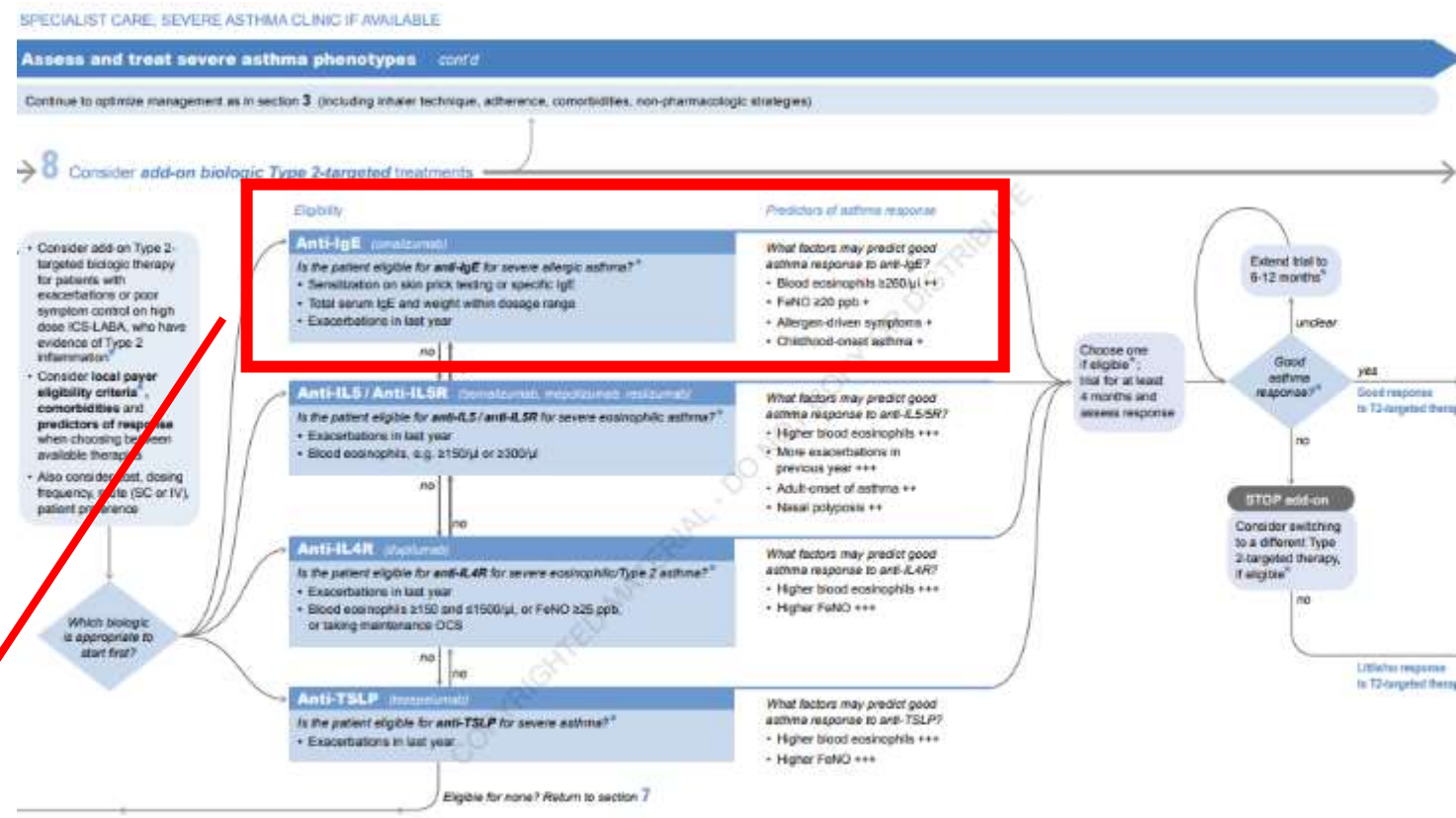
Komorbid durumların tedavi edilmesine ve

Çevresel, mesleki temasın ortadan kalkmasına rağmen ***kontrol altına alınamayan*** veya bu koşullar altında ilaç dozu düşürüldüğünde ***kontrolü bozulan*** astım grubudur.

*\*\*\*İnhaler teknik ve hastanın uyumu düzeldiğinde belirgin iyileşme gösteren olgular ağır astım olarak sınıflandırılmaz.*



# Ağır Astım Tedavisi



- ✓ Astımlıların 2/3' ü (%70 lerde), ağır astımlıların 1/2' si allerjik
- ✓ Alerjik (veya atopik) astım% 60'ın üzerinde en sık görülen astım endotipi
- ✓ Atopik olmayan eozinofilik fenotip vakaların yaklaşık% 25-30'unu temsil eder

## Eligibility

### Anti-IgE (omalizumab)

Is the patient eligible for anti-IgE for severe allergic asthma?\*

- Sensitization on skin prick testing or specific IgE
- Total serum IgE and weight within dosage range
- Exacerbations in last year

## Predictors of asthma response

What factors may predict good asthma response to anti-IgE?

- Blood eosinophils  $\geq 260/\mu\text{L}$  ++
- FeNO  $\geq 20$  ppb +
- Allergen-driven symptoms +
- Childhood-onset asthma +

Type 2 airway inflammation. Go to section 10



# Ağır Astımda Anti Ig E

## IgE aracılı alerjik hastalıkları için tedaviler

	Therapy	Type	Mechanism	Phase	References
Serum IgE neutralization	Immuno adsorption	Plasma-pheresis	Removal of Ig and immune complex from blood	Marketed	Schmidt [23]
	Omalizumab	Monoclonal antibody	Bind Cε3 domain in heavy chain Fc of free IgE	Marketed	Chang [32]
	CMAB007	Biosimilar of omalizumab	Bind Cε3 domain in heavy chain Fc of free IgE	Phase III Local license	Bo Zhou [37]
	Ligelizumab	Monoclonal antibody	Target Cε3 domain of IgE	Phase II NCT01703312	Gauvreau [38]
	MEDI4212	Monoclonal antibody	Bind Cε3/Cε4 domain of IgE	Phase I NCT01544348	Sheldon [41]
	Recombinant ScFv	Single-chain antibody	Identify IgE, IgE-bound cells, and IgE-secreting cells	Preclinical	Lupinek [43]
IgE-effector cells	Anti-FcεRI Fab-conjugated celastrol-loaded micelles	Polymer	Prevent IgE interaction with mast cells, and kill mast cells	Preclinical	Peng [48]
	CTLA4Fcε	Fusion protein	Bind IgE receptors, FcεRI and FcεRII/CD23	Preclinical	Perez-Witzke [51]
IgE + B cells	Quilizumab	Monoclonal antibody	Target CεmX of IgE <sup>+</sup> B cells	Phase II NCT01582503	Harris [59]
	Bsc-IgE/CD3	Monoclonal antibody	Eliminate IgE <sup>+</sup> target cells by redirected T cells	Preclinical	Talay [61]
	XmAb7195	Monoclonal antibody	Form complex with B cell IgE receptors and FcγRII β	Phase I NCT02148744	Chu [66]



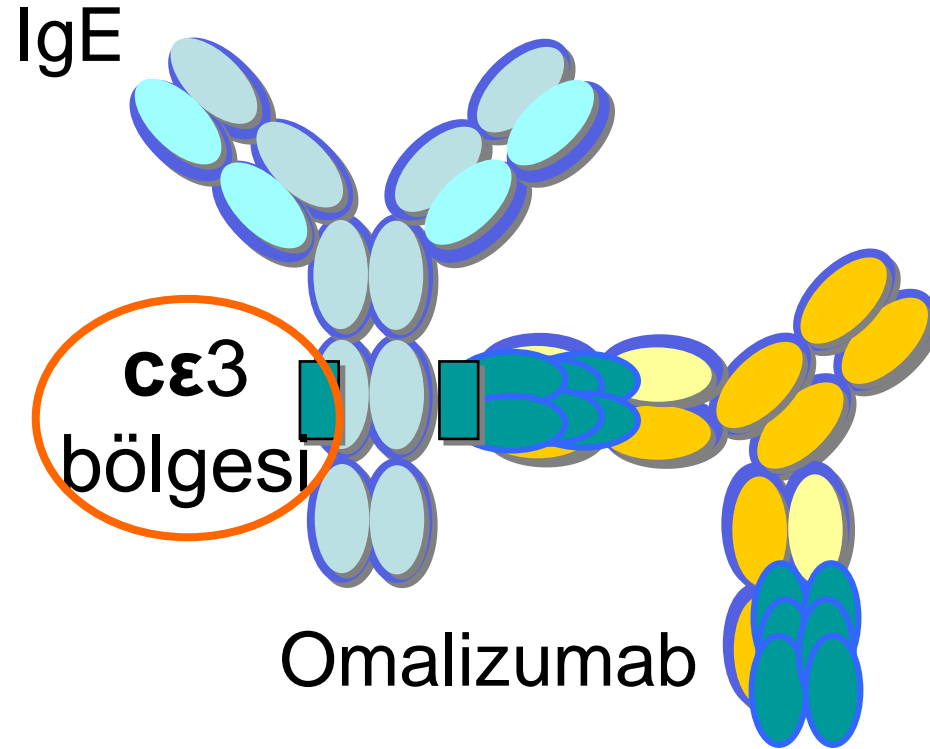
Sonuç

**Ligelizumab, plasebo veya omalizumab üzerinde üstünlük gösteremedi.** Ligelizumab, yüksek afiniteli FcεRI'ye IgE bağlanmasını inhibe etmede omalizumabdan daha güçlü olmasına rağmen, iki bileşik arasında FcεRI ve FcεRII/CD23'e göre farklı IgE bloke etme özellikleri vardır. Bu nedenle, veriler, farklı IgE aracılı hastalıklar için farklı anti-IgE antikorlarının seçici olarak etkili olabileceğini düşündürmektedir.

- Hu, Jiayun, et al. "Anti-IgE therapy for IgE-mediated allergic diseases: from neutralizing IgE antibodies to eliminating IgE+ B cells." *Clinical and translational allergy* 8.1 (2018): 1-8.

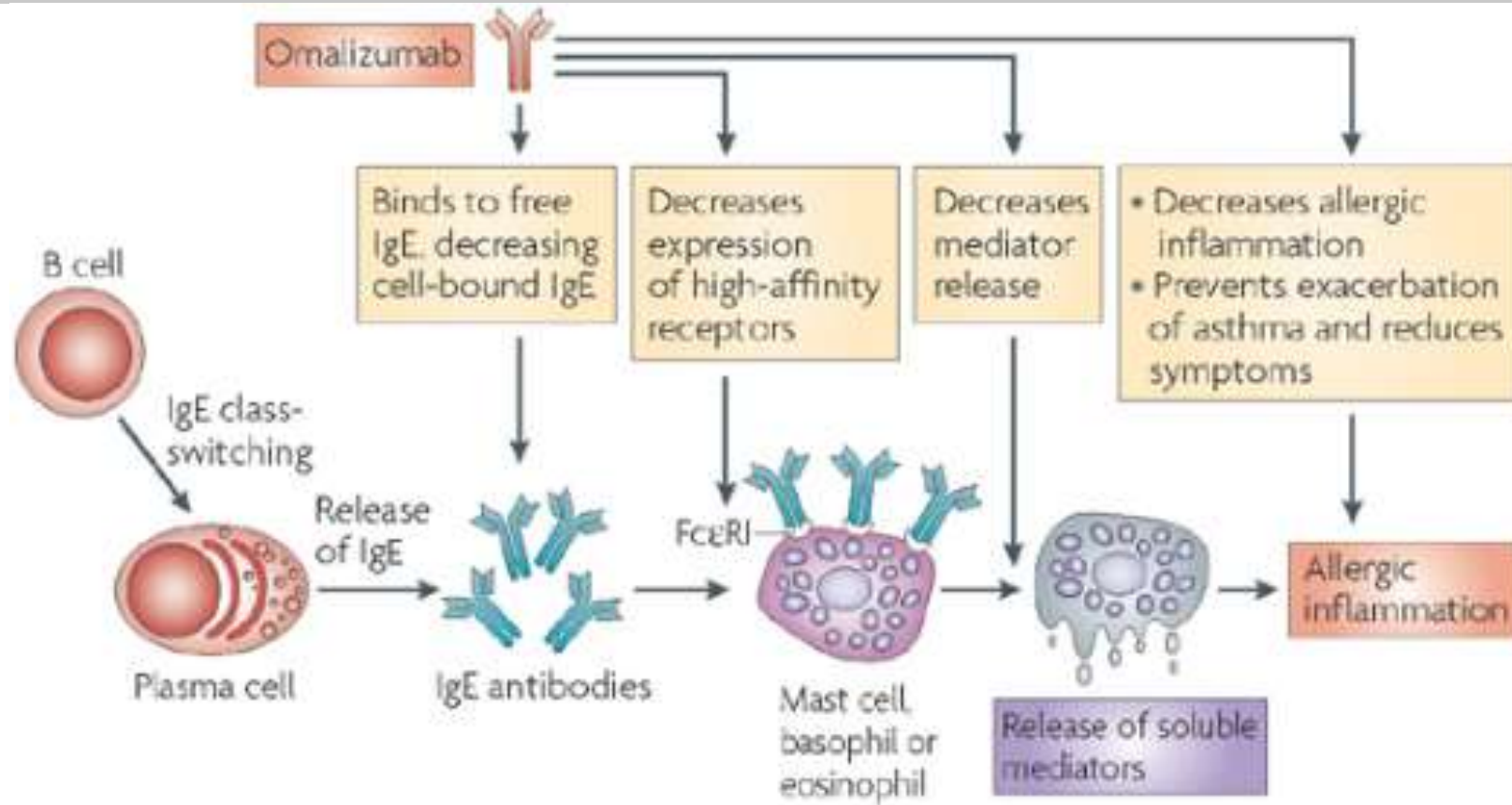
# OMALİZUMAB ETKİ MEKANİZMASI

Allerjen türünden bağımsız olarak serumdaki serbest IgE'yi bağlar, herhangi bir allerjen türüne spesifik değildir.



- Omalizumab, bir **humanize monoklonal antikordur**.
- IgE'ya karşı geliştirilmiş IgG yapısında bir antikordur: **Anti-IgE**
- Rekombinant DNA teknolojisiyle üretilir: **Biyoteknoloji ürünü**
- % 95 insan, % 5 mürin kökenli yapılardan oluşmaktadır.
- Yıkımı RES de olmakta

# Omalizumab Etki Mekanizması



# SGK saėlık uygulama tebliėleri:

## ***Omalizumab;***

12 yaş ve üzeri hastalarda ağır persistan alerjik astımlı ve  
vücut ağırlığı 20-150 kg olan,  
yüksek doz kortikosteroid ve uzun etkili beta 2 agonist ve/veya  
lökotrien reseptör antagonisti tedavisine rağmen yanıt alınamayan,  
ev tozu akarı, kedi köpek tüyü, hamamböceği ve mold sporları gibi en az bir preñial alerjene duyarlı olduğu gösterilmiş (cilt testleri  
veya spesifik IgE pozitifliėi ile)  
serum Ig Edüzeyinin 30-1500 IU/ml olduğu belirlenen durumlarda,  
  
alerji, göğüs hastalıkları ve klinik immunoloji uzman hekimlerinden en az ikisinin yer aldığı  
16 hafta süreli sağlık kurulu raporuna dayanılarak bu hekimlerce reğetelenir.  
16 haftanın sonunda tedaviden cevap alınması halinde bu durumun belirtileceği  
1 yıl süreli yeni sağlık kurulu raporu düzenlenerek yine bu hekimlerce reğetelenir.

# İlaç başlarken etki kadar, yan etki de önemli !!!

- Omalizumab: 2002 FDA onayı  
2005 EMA onayı  
2008 Türkiye'de geri  
ödeme







# Şimdi söylediklerimizi kanıta dayalı olarak çalışmalarla belirtelim

## **Patoloji:**

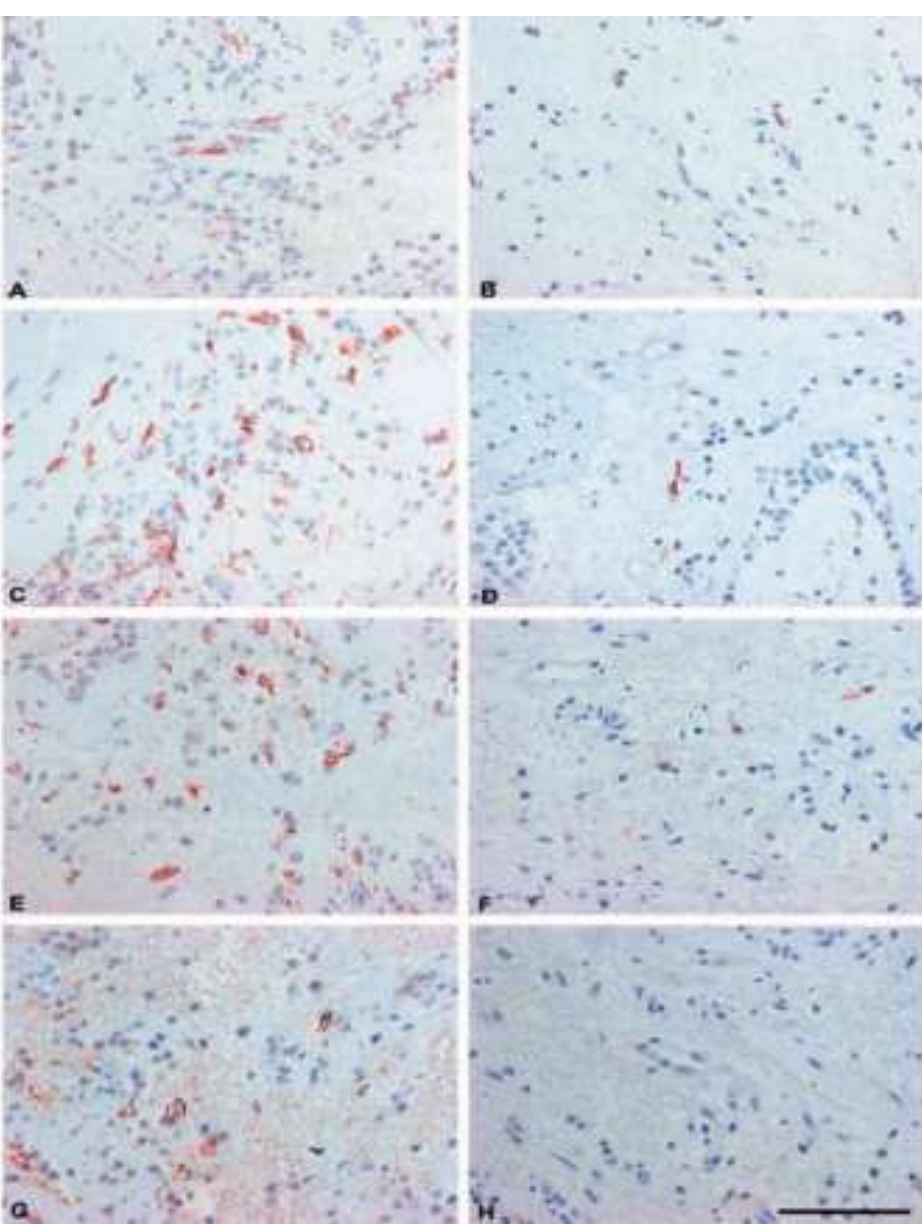
*Effects of Anti-IgE Omalizumab on Inflammation in Asthma*

## **Gerçek yaşam meta-analiz:**

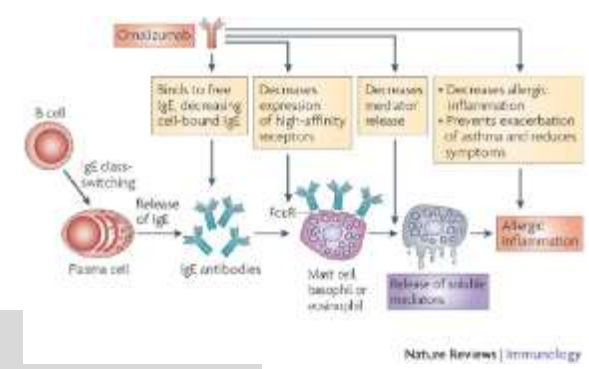
*Real-World Effectiveness of Omalizumab in Severe Allergic Asthma: A Meta-Analysis of Observational Studies*

## **Eosinofil sayısı & Anti Ig E tedavisi:**

*Omalizumab effectiveness in patients with severe allergic asthma according to blood eosinophil count: the STELLAIR study*



**Figure 2.** Immunohistochemical staining of bronchial biopsies before (left) and after (right) 16 weeks of treatment with omalizumab. Representative sections from one subject show pre- and post-treatment eosinophil staining with antibody against eosinophil cationic protein (ECP) (A and B), cell surface immunoglobulin E (IgE) (C and D), high-affinity IgE receptor (E and F) and interleukin-4 (IL-4) (G and H). Note the cytoplasmic granule-associated staining for ECP and the cell surface, ring-staining pattern obtained with antibodies for IgE, the IgE receptor, and IL-4. The latter is identified with antibody 3H4. Scale bar: 100  $\mu$ m.



## Omalizumab öncesi ve 16 hafta sonra

**A,B: ECP Ab ile esosinofiller**

**C,D: Hücre yüzeyi Ig E**

**E,F: Yüksek afiniteli Ig e re.**

**G,H: IL-4**



## Omalizumab effectiveness in patients with severe allergic asthma according to blood eosinophil count: the STELLAIR study

Omalizumab yanıtı için öngörücü bir ölçü olarak tedavi öncesi kan eozinofil sayısının önemini belirleme

Retrospektif gerçek yaşam çalışması,  
Omalizumaba yanıt üç kriterle değerlendirilmiş  
doktor değerlendirmesi,  
yıllık alevlenme oranında  $\geq 40\%$  azalma ve  
her ikisinin kombinasyonu

Yanıt oranı, omalizumab başlangıcından önceki yılda ölçülen kan eozinofil sayısına göre hesaplandı.

872 hasta, 78 doktor (723 yetişkin (yaş  $\geq 18$  ) ve 149 reşit olmayan (6-17 yaş) Kan eozinofil sayısı yetişkinlerin %52.1'inde ve küçüklerin %73.8'inde  $\geq 300$

Doktor değerlendirmesine göre, yetişkinlerin %67,2'si ve küçüklerin %77.2'si yanıtla ve yetişkinlerin %71.1'i ve küçüklerin %78.5'i alevlenme oranında  $\geq 40\%$ 'lık bir azalmaya sahipti. Yetişkinlerde, birleşik kriterler için yanıt oranı kan eozinofilleri  $\geq 300$  (n=377) için %58.4 (%95 CI %53.2-63.4) ve kan eozinofiller  $< 300$  (n=346) için %58.1 (%95 CI %52.7-63.4) idi.

**Omalizumab etkinliği yüksek ve düşük eosinofil sayılarında benzer**

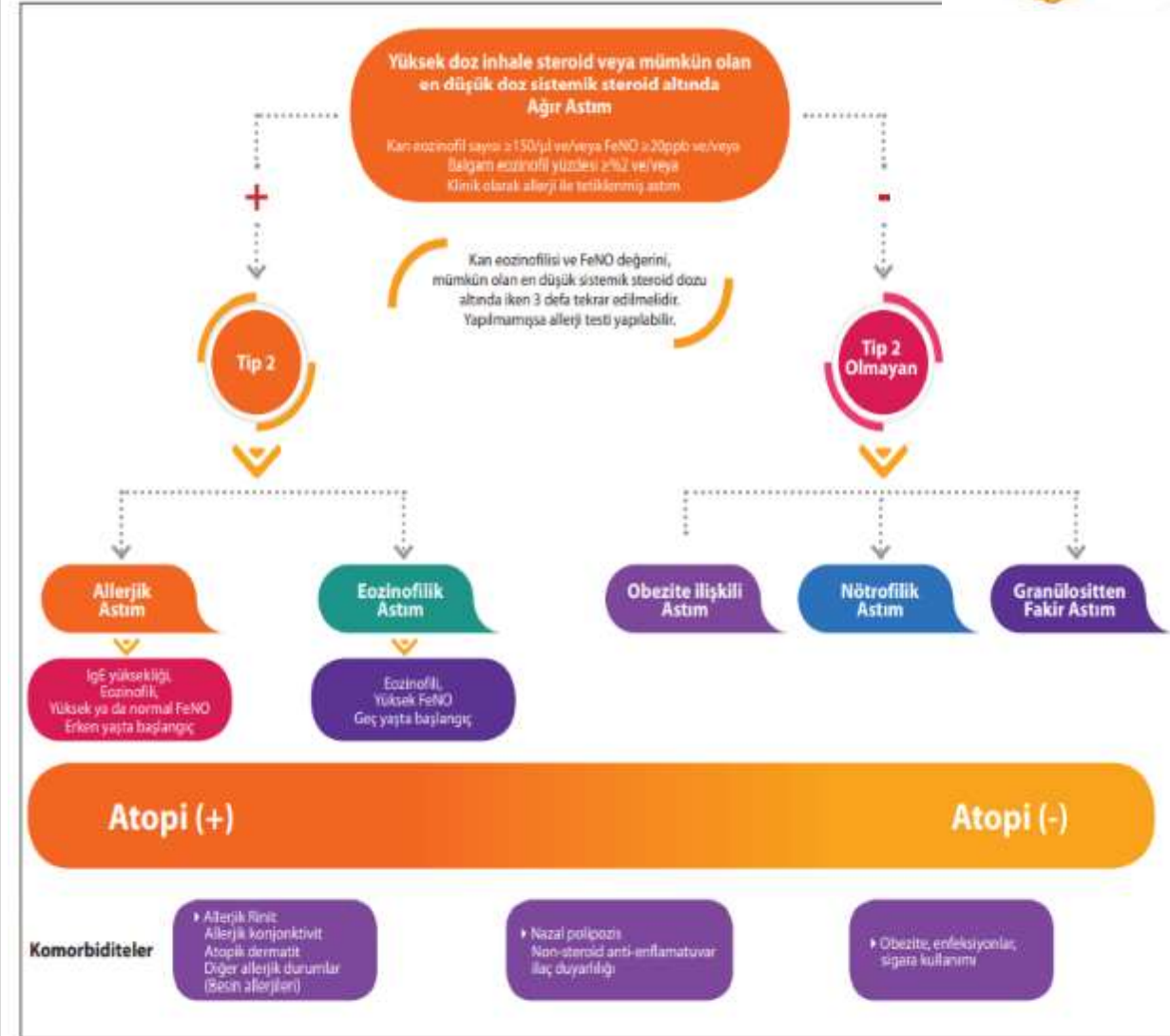




# Astım hastasındaki baskın mekanizmayı nasıl belirleriz?



- Şiddetli astımın yaklaşık % 50-80'si, Tip 2 inflamasyon ile ilişkili (IL-4, 5 ve 13)
- Tip 2 inflamasyonu değerlendirmek için ideal yöntem bilinmemektedir
- Balgam eozinofili ve balgamda T2 sitokin mRNA ölçümü hava yolu eozinofili için öngörülmekte ancak **zaman alıcı testler** ve **gözlemci bağımlıdır**
- Balgam eozinofili ve periferik kan eozinofil sayıları, FENO ve serum periostini arasında istatistiksel bir ilişki olduğu belirtilmiştir, ancak bu biyobelirteçlerin **balgam eozinofili öngörme doğruluğu kesin değil**
- **Kan eosinofil seviyesi → astım patogenezi belirleme için yeterli değil**
- ✓ Klinik uygulamada, astım semptomlarının sıklığı ve ciddiyeti eozinofil sayımı ile her zaman (özellikle de anti-IL-5 stratejisini belirlemek için) öngörücü belirteç olarak hastalık ile ilişkili **olmayabilir**
- ✓ Kan eozinofil benzer değerleri **hem anti-IgE hem de anti-IL-5 mAb'lerle** tedaviye yanıtın öngördürücüleridir
- ✓ Omalizumabın hem kanı hem de balgam eozinofillerini değil aynı zamanda bronş biyopsisinde doku eozinofil düzeylerini de azaltabileceğinin farkında olmak da önemlidir
- ✓ **Alerjen duyarlılığı, erken başlangıçlı astım, atopi özgeçmişi (ko-morbiditeler) önemli !**



Şekil 10.3. Ağır astımda Tip 2 ve Tip 2 olmayan endotipler.



*TEŞEKKÜRLER*