

Ağır allerjik astımlı hastalarda anti-IgE (omalizumab) tedavisi: Gerçek yaşam verileri

Sevim BAVBEK¹, Ömür AYDIN¹, Seçil KEPİL ÖZDEMİR¹, İnsu YILMAZ¹, Gülfem E. ÇELİK¹, Yavuz Selim DEMİREL¹, Dilşad MUNGAN¹, Betül SİN¹, Nazmiye KURŞUN², Zeynep MİSİRLİGİL¹

¹ Ankara Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Klinik İmmünoloji ve Allerji Bilim Dalı, Ankara,

² Ankara Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Biyoistatistik Anabilim Dalı, Ankara.

ÖZET

Ağır allerjik astımlı hastalarda anti-IgE (omalizumab) tedavisi: Gerçek yaşam verileri

Omalizumab, allerjik, ağır astımlı hastalarda etkili olduğu klinik araştırmalar ile gösterilmiş biyolojik bir ajandır. Bu çalışmada, allerjik ağır astımlı hastalarda; omalizumab tedavisinin gerçek yaşam koşullarında kullanımının etkinliğinin ve güvenliğinin retrospektif olarak değerlendirilmesi amaçlandı. Değerlendirmeye 11 kadın, 7 erkek toplam 18 hasta alındı. Ortalama \pm SD olarak; yaş: 41.8 ± 11.2 yıl, total IgE: 255.1 ± 197.3 kU/L, hastalık süresi: 12.8 ± 9.4 yıldır. Sekiz hastada tek başına akar, yedi hastada akar + diğer inhalan allerjen, üç hastada ise sadece diğer allerjen duyarlılığı vardı. Ortalama omalizumab kullanma süresi (ay \pm SD): 15.1 ± 8.6 (min-maks 1-29), dozu; beşer hastada ayda bir 150 mg, ve 300 mg, üç hastada 300 mg, dört hastada 375 mg bir hastada 225 mg, 15 günde bir olarak verildi. Hastaların tedaviden bir yıl önceki değerlendirmeleri ile tedavi başlangıcından şu anda buldukları nokta karşılaştırıldığında; sistemik steroid dozunda %83 (14.7 ± 14.6 vs. 3.2 ± 8 mg), diğer astım ilaçları sayısında %28 (3.6 ± 1.3 vs. 2.5 ± 1.3) azalma görüldü ($p < 0.05$). FEV₁ değerleri (53.5 ± 21.2 vs. 64.5 ± 23.5) arasında fark yoktu. Benzer şekilde atak sayısı (20 ± 57.6 vs. 0.4 ± 0.7), acil servis başvurusu (16.5 ± 46.1 vs. 0.4 ± 1.2) ve hastane yatışı sayısında (2.1 ± 2.6 vs. 0.1 ± 0.3) sırasıyla %93, %95 ve %86 azalma görüldü ($p < 0.05$). Hastaların astım kontrol testi puanları tedavi başlangıcına göre %94 (10.4 ± 3.4 vs. 20.4 ± 5.7) oranında arttı ($p < 0.05$). Hastaların tedaviye yanıtları; 15 hastada çok iyi-iyi (%88) olarak değerlendirildi. On bir (%64.8) hasta beklentilerinin karşılandığını, 3 (%17.6) hasta karşılanmaya yakın olduğunu, 3 (%17.6) hasta ise karşılanmadığını belirtti. Sadece bir hastada lokal yan etki görüldü. Sonuç olarak verilerimiz omalizumabın ağır allerjik astımlı hastalarda gerçek yaşam koşullarında da etkili ve güvenilir olduğunu göstermiştir.

Anahtar Kelimeler: Astım, omalizumab, anti-IgE, allerjik astım, ağır astım.

Yazışma Adresi (Address for Correspondence):

Dr. Sevim BAVBEK, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Klinik İmmünoloji ve Allerji Bilim Dalı, ANKARA - TÜRKİYE

e-mail: bavbek@medicine.ankara.edu.tr

SUMMARY

Therapy with omalizumab in patients with severe persistent allergic asthma: a real life data in Turkey

Sevim BAVBEK¹, Ömür AYDIN¹, Seçil KEPİL ÖZDEMİR¹, İnsu YILMAZ¹, Gülfem E. ÇELİK¹,
Yavuz Selim DEMİREL¹, Dilşad MUNGAN¹, Betül SİN¹, Nazmiye KURŞUN², Zeynep MISIRLIGİL¹

¹ Division of Clinic Immunology and Allergy, Department of Chest Diseases, Faculty of Medicine, Ankara University, Ankara, Turkey,

² Department of Biostatistics, Faculty of Medicine, Ankara University, Ankara, Turkey.

Omalizumab is a biologic agent, which has been shown to be effective in clinical trials in allergic, severe asthmatics. The aim of this study was to evaluate the clinical, functional effectiveness, and side effects of omalizumab in real-life conditions respectively. A total of 18 patients (female/male: 11/7) were included to the study. The mean \pm SD age, total IgE, disease duration were 41.8 ± 11.2 years, 255.1 ± 197.3 kU/L, 12.8 ± 9.4 years, respectively. Eight patients had isolated mite, seven patients had mite + other inhalant allergen, three patients had only other allergen sensitivity. Mean duration of omalizumab treatment (months \pm SD) was 15.1 ± 8.6 (min-max 1-29) months. Omalizumab dose was 150 mg/month in five patients, 300 mg/month in five, 300 mg/15 days in three, 375 mg/15 days in four, 225 mg/15 days in one patient. Data at the date of last visit were compared with one year prior to omalizumab treatment. Mean systemic steroid dose reduced by 83% (14.7 ± 14.6 vs. 3.2 ± 8 mg), number of other asthma medications reduced by 28% (3.6 ± 1.3 vs. 2.5 ± 1.3) ($p < 0.05$). FEV₁% values (53.5 ± 21.2 vs. 64.5 ± 23.5) did not significantly change. Mean numbers of exacerbations (20 ± 57.6 vs. 0.4 ± 0.7), emergency visits (16.5 ± 46.1 vs. 0.4 ± 1.2), hospitalizations (2.1 ± 2.6 vs. 0.1 ± 0.3) decreased by 93%, 95%, 86%, respectively ($p < 0.05$). ACT scores increased by 94% (10.4 ± 3.4 vs. 20.4 ± 5.7) ($p < 0.05$). Fifteen patients (88%) were stated as responsive to treatment with omalizumab. Eleven patients (64.8%) stated that their expectations are met, three patients (17.6%) stated that their expectations are close to being met, three patients (17.6%) stated that their expectations are not met. A local side effect was seen in one patient. In conclusion, our data has shown that omalizumab is effective, and safe in severe allergic asthmatics under real-life conditions.

Key Words: Asthma, omalizumab, anti-IgE, allergic asthma, severe asthma.

Astım dünyada 300 milyondan fazla insanı etkileyen, hem ekonomik hem de sosyal ağır sonuçları olan bir hastalıktır. Hafif-orta astımlı hastalarda hastalık; inhale kortikosteroidler (İKS) ve uzun etkili β_2 -agonistler (LABA) ile kontrol altına alınabilirken bir grup ağır persistan astımlı hastada bu ilaçlara rağmen hastalığın kontrol altına alınmadığı görülmektedir (1,2). Bu hastalar sık atak geçirerek, bu nedenle sık acil servise başvurma ve hastaneye yatma durumunda kalan bu nedenle de hem yaşam kaliteleri bozulmuş hem de ülke ekonomisine yükü de fazla olan hastalardır (3,4).

Allerjik astım, IgE aracılı immün mekanizmaların başlattığı bronş mukozasının kronik inflamasyonu ile karakterli bir hastalıktır. IgE'ye karşı geliştirilen bir monoklonal antikor olan omalizumab, allerjik inflamasyonun çeşitli aşamalarına etki ederek belirgin antiinflamatuvar etki göstermiştir.

(5-8). Omalizumab ile yapılan randomize kontrollü klinik araştırmalar, astımın yüksek doz İKS + LABA ve diğer kontrol edici ilaçlar ile kontrol altına alınmadığı yani, astım için küresel girişim (Global Initiative for Asthma; GINA) 5. basamak-taki allerjik ağır astımlı hastalarda bu tedavinin etkili olduğunu ortaya koymuştur (9-12). Çok merkezli, 14 ülkeden 108 merkezden 12-75 yaş arası 419 hastanın katıldığı bir çalışmada (Investigation of omalizumab in severe asthma treatment: INNOVATE), omalizumabın etkisi, yüksek doz İKS (>1000 μ gBDP/gün) + LABA kullanımına rağmen yakınmaları süren, solunum fonksiyonları bozulmuş ciddi persistan astımlı hastalarda değerlendirilmiştir (13). Omalizumab alan hasta grubunda plaseboya göre klinik olarak anlamlı atak sayısında %29, ciddi astım atağı sayısında %50, acile başvuru oranında %44 azalma görülmüştür. Bu veriler ve acil servise başvurma

sayısının anlamlı olarak azaldığı, buna karşın yaşam kalitesinin, semptom skorlarının, ekspiratuar tepe akımı (Peak expiratory flow; PEF) değerlerinin anlamlı düzeldiği bulunmuştur. Hem araştırmacılar hem de hastalar omalizumabı plasebodan daha etkin bulmuşlardır.

Omalizumabın astım kontrolünü sağlamadaki etkisi şu ana kadar yapılmış yedi randomize kontrollü klinik çalışma esas alınarak, çoğu ağır persistan astımlı 4308 hasta üzerinden değerlendirilmiştir. INNOVATE çalışmasında olduğu gibi bu analizde de; omalizumabın astım atağını %38, acil başvuruyu %47 oranında azalttığı ve bu azalmanın hasta yaşı, cinsi, serum IgE düzeyi, dozun 2-4 hafta arayla verilmesi gibi parametrelerden bağımsız olduğu görülmüştür. Tüm bu sonuçlar omalizumabın ciddi persistan astımlı ve almakta olduğu tedavi ile hastalığının kontrol altına alınamadığı hastalar için önemli bir seçenek olabileceğine işaret etmiştir (14). Ayrıca bu randomize kontrollü çalışmalar omalizumabın, allerjik astıma eşlik eden orta-ağır persistan allerjik rinitli hastalarda, nazo-oküler semptom skorları, antihistaminik kullanma ihtiyacı ve yaşam kalitesi üzerinde anlamlı düzelmeler yarattığını göstermiştir (15,16). Omalizumab ile yapılan bu klinik çalışmalarda ilacın iyi tolere edildiği ve yan etkilerin sıklığı ve ciddiyeti açısından plasebodan farklı olmadığı görülmüştür (17).

Omalizumab 2003 yılında kullanım onayı aldıktan sonra sadece klinik çalışmalarda değil aynı zamanda tüm dünyada hastalığın mevcut tedavilerle kontrol altına alınamadığı yaklaşık 70.000 allerjik, orta-ağır veya ağır astımlı hasta da kullanılmıştır. Randomize kontrollü araştırmalar iyi seçilmiş hastalarda klinik kullanım için oldukça iyi sonuçlar sağlamış olmasına karşın ilacın gerçek yaşamda kullanımının etkinliği ve güvenilirlik profili merak edilen konulardan biridir. Bu sorulara yanıt sağlamak amacı ile son yıllarda ilacın bu şekilde kullanımı ile ilgili yani gerçek yaşamda (real life) kullanımı ile ilgili gözlemsel çalışma sonuçları yayınlanmaya başlanmıştır (18,19).

Omalizumab, ülkemizde 2008 yılında Avrupa Birliği ülkelerindeki endikasyonlara uygun hasta gruplarında ruhsat ve kullanım onayı almıştır. Bu

tarihten itibaren Sağlık Bakanlığı'nca belirlenen endikasyonlara uygun olarak hastalarımıza omalizumab uygulanmaya başlanmış ve bu bağlamda kliniğimizin belirli sayıda hasta deneyimi olmuştur. Gerçek yaşam verilerini paylaşma açısından bu çalışmada, kliniğimizde 2006-2010 yılları arasında omalizumab uygulanan hastalarımıza ait verilerinin sunulması ve özellikle etkinlik ve güvenlik açısından sonuçlarının değerlendirilmesi hedeflendi.

MATERYAL VE METOD

Hasta seçimi

Değerlendirmeye alınan astımlı hastaların omalizumab (Xolair, Novartis, Pharma AG, Basel, İsviçre) kullanımı için uygunluğu Sağlık Bakanlığı'nca aşağıda belirlenen kriterler temel alınarak belirlenmiştir. Bunlar:

- 1- Klinik ve fonksiyonel parametrelerle astım tanısı almış
- 2- Hastalığın İKS + LABA ve/veya lökotrien reseptör antagonisti (LTRA), uzun etkili teofilin ile iyi kontrol edilemediği ağır persistan astımlı hastalar,
- 3- Serum IgE düzeyi: 30-700 IU/mL arasında
- 4- Perennial allerjen duyarlılığının cilt testi ve/veya spesifik IgE ölçümü ile gösterilmesi.
- 5-> 12 yaş
- 6-< 150 kg olması,

Bu kriterlere göre hastalara omalizumab verilmesi planlandı.

İlaç Uygulaması

Omalizumab dozu başlangıç IgE düzeyi ve hastanın kilosuna göre daha önceki çalışmalarda belirlenerek standardize hale getirilmiş tablo üzerinden hesaplandı ve subkütan enjeksiyon olarak 2-4 hafta ara ile önerilen protokole göre hazırlanarak uygulandı. Her bir subkütan enjeksiyon 150 mg' ı aşmadı ve bu nedenle bazı hastalarda birden fazla enjeksiyon gerekti. Enjeksiyon sonrası hasta tarafından ilacın tolere edildiği ve herhangi bir reaksiyona yol açmadığından emin olmak için ilk üç enjeksiyon sonrası iki saat, daha sonra 30 dakika klinikte gözlemde tutuldu.

Verilerin Toplanması

Her omalizumab hastası için başlangıçta ve sonraki enjeksiyonlarda

- Demografik ve hastalık verileri,
- Kullanmakta olduğu astım ilaçları,
- Solunum fonksiyonları, astım kontrol testi (AKT),
- Sistemik steroid gerektiren astım atağı, acile başvuru, hastaneye yatış,
- Omalizumab dozu ve uygulama sıklığı,
- Omalizumab ilişkili yan etkiler,
- Tedaviden beklentiler, verileri toplandı. Bu veriler; Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulunun ve hastaların yazılı onayı ile retrospektif değerlendirme olarak bu çalışmada kullanıldı. Çalışmada hastaların önce 16 haftadaki sonuçları daha sonra da şu anda buldukları noktadaki sonuçları değerlendirildi. Tüm grubun omalizumab başlamadan bir yıl önceki ortalama atak, acil başvuru ve hastaneye yatış sayıları hasta öyküsü/hastane kayıtları dikkate alınarak tespit edildi ve bu sayılar aynı parametrelerin tedavi boyunca gözlenen sayıları ile karşılaştırıldı. Hastaların buldukları noktadaki omalizumab tedavisine yanıtları; hastanın semptomları, ilaç ihtiyacı, solunum fonksiyon testi sonuçları, atak, acile başvuru, hastaneye yatış gibi hastalığın kontrol altında olmadığını gösteren parametreler dikkate alınarak hastayı izleyen en az üç doktorun birlikte değerlendirmesi ile “çok iyi, iyi, orta ve tedaviye yanıtız” olarak sınıflandı. Bunlardan çok iyi ve iyi olarak sınıflananlar “tedaviye yanıtız” kabul edildi, diğerleri “tedaviye yanıtız” olarak kabul edildi. Ayrıca hastalara tedavi başlangıcında tedaviden beklentileri soruldu ve çalışmanın değerlendirildiği zamanda bunlara ne kadar yaklaştıklarını; beklenti hedefime “tam olarak ulaştım, ulaşmaya yakınım ve ulaşamadım” seçenekleri üzerinden değerlendirmeleri istendi.

İstatistiksel Analiz

Çalışmanın istatistiksel analizleri “Statistical Package for Social Sciences; (SPSS)” 15.0 bilgisayar programında yapıldı. Tanımlayıcı istatistikler ortalama \pm Standart deviasyon (SD), median ve

n(%) olarak verildi. Kategorik veriler ki-kare testi ile değerlendirildi. İncelenen parametrelerin başlangıç, 16. hafta ve hastaların buldukları noktadaki değerlerini karşılaştırmak için Friedman test kullanıldı. Gruplar arası farklılığın test edilmesi için Multiple Comparisons Test kullanıldı. İstatistiksel olarak 0.05’ten küçük p değeri anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Hasta Verileri

Kliniğimizde 2006-2010 yılları arasında 18 allerjik ağır astımlı hastaya (K/E: 11/7; yaş: 41.8 \pm 11.2 yıl:) omalizumab ile tedavi başlandı. Hastaların total IgE değerleri 255.1 \pm 197.3 kU/L, hastalık süresi ise 12.8 \pm 9.4 idi. Hastaların sekizi sadece ev tozu akarı duyarlı iken, üç hasta mantar, lateks, polen, kedi, köpek allerjeninden oluşan diğer allerjenlere, yedi hasta ise ev tozu akarı ile birlikte yukarıda bahsedilen diğer allerjenlere duyarlı idi (Tablo 1). Ortalama omalizumab kullanma süresi (ay \pm SD): 15.1 \pm 8.6 (min-max: 1-29 ay) idi. Omalizumab dozları; beşer hastada ayda bir uygulama ile 150 mg ve 300 mg, üç hastada 15 günde bir 300 mg, dört hastada 15 günde bir 375 mg, bir hastada ise 15 günde bir 225 mg idi. Tedavide 12 ayını tamamlayan 12 hasta mevcuttu.

Tedavinin devam etmediği hastalar: Bir hasta tedavinin 13. ayında trafik kazası sonucu, diğeri 16. ayında düşme nedeniyle öldü. Elimizdeki bu veriler omalizumab ile bu ölümler arasındaki ilişkiyi açıklamak için yeterli değildir. Bir hasta bir ay tedavi aldıktan sonra yurtdışına gittiği için takipten çıktı. Bir hastamız kliniğimizde 22 ay izlendikten sonra yaşadığı yer ve kliniğimiz arasındaki uzaklık nedeniyle baka bir kliniğin takibine verildi. İki hastada ise sırayla 12 ve 28 ay süreyle omalizumab kullandıktan sonra Sosyal Güvenlik Kurumu nedeni geri ödeme güçlükleri nedeniyle tedavi kesildi.

Çalışmanın başlangıcındaki ortalama FEV₁ değeri %53.5 \pm 21.2 (1784.1 \pm 683 mL) idi. Başlangıçta 12 hasta İKS + LABA + LTRA + sistemik steroid, 4 hasta İKS + LABA + LTRA, 2 hasta da İKS + LABA + LTRA + uzun etkili teofilin içeren tedavi kullanmaktaydı. Bu tedavilere ek olarak bir hasta nazal steroid, üç hasta oral antihistami-

Tablo 1. Hastaların demografik ve hastalık özellikleri.

Hasta sayısı (n)	18
Cinsiyet (Kadın, n, %)	11(61%)
Yaş (Ortalama ± SD, yıl) (min-maks.)	41.8 ± 11.2 (20-57)
Kilo (Ortalama ± SD, kg) (min-maks.)	73.5 ± 15.1 (47-100)
Total-IgE (Ortalama ± SD, kU/L) (min-maks.)	255.1 ± 197.3 (49-650)
Hastalık süresi (Ortalama ± SD, yıl) (min-maks.)	12.8 ± 9.4 (5-42)
Başlangıç FEV ₁ (Ortalama ± SD, %) (Ortalama ± SD, mL)	55 ± 20.8 1784.1 ± 683
Cilt testi	(n)
Ev tozu akarı	8
Ev tozu akarı + diğer inhalan allerjenler	7
Diğer inhalan allerjenler	3
Ek allerjik hastalık	(n)
Allerjik rinit	13
İlaç allerjisi	5
Nazal polip	5
Kronik ürtiker	3
Gıda allerjisi	2
Lateks allerjisi	2
Arı venomu allerjisi	2
Omalizumab dozu	(n)
150 mg/ayda bir	5
300 mg/ayda bir	5
375 mg/15 günde bir	4
300 mg/15 günde bir	3
225 mg/15 günde bir	1
Omalizumab tedavi süresi (Ortalama ± SD, ay), (min-maks)	15.1 ± 8.6 (1-29)

SD: Standart deviasyon.

nik ve dört hasta da hem nazal steroid hem de oral antihistaminik tedavi almaktaydı.

Omalizumabın Klinik Etkinliğinin Değerlendirilmesi

Tedavi öncesi ve sonrası 16. hafta sonuçlarının karşılaştırılması: Hastaların omalizumab ile te-

davi öncesi bir yıl ile bu tedavinin 16. haftasındaki ve bu değerlendirmenin yapıldığı noktadaki değerleri Tablo 2’de gösterilmiştir. Sonuçlar tedavinin birinci ayında ayrılan hasta dışında tutularak kalan 17 hasta üzerinden değerlendirildi. Hastaların tedavinin 16. haftasındaki; ortalama sistemik steroid dozu, ortalama atak sayısı, ortalama acil servis başvurusu sayısı, tedavi öncesi değerlerine göre sırasıyla %77, %72, %54 azaldı ($p < 0.05$) (Şekil 1). Toplam 6 hastanın kullanmakta olduğu sistemik steroid ilacı 16. haftanın sonunda tamamen kesildi. Son ayın değerlendirmesini kapsayan AKT puanları başlangıca göre %97 artış gösterdi ($p < 0.05$). Ancak tedavi öncesi değerleri ile tedavinin 16. haftasındaki; hastane yatışı sayısı, kullandığı diğer astım ilaçları sayısı ve %FEV₁ değerleri arasında istatistiksel açıdan fark yoktu.

Tedavi öncesi ve sonrası son buldukları noktanın karşılaştırılması: Hastaların tedavi öncesi bir yıl ile omalizumab tedavi başlangıcından bu değerlendirmenin yapıldığı ana kadar geçen zaman dilimi (ortalama tedavinin 15. ayı) karşılaştırıldığında; ortalama sistemik steroid dozunda %83, diğer astım ilaçları sayısında %28 azalma görülürken ($p < 0.05$), ortalama %FEV₁ değerleri arasında istatistiksel açıdan fark yoktu. Tedavinin 5. ayında 1 hastanın daha sistemik steroidi tamamen kesilerek buldukları noktada sistemik steroidi tamamen kesilen hasta sayısı yediye ulaştı. Atak sayısında, acil servis başvurusu sayısında ve hastane yatışı sayısında sırasıyla %93, %95 ve %86 oranında azalma görüldü ($p < 0.05$) (Şekil 1). Hastaların AKT puanları da tedavi başlangıcına göre %94 oranında artış gösterdi ($p < 0.05$).

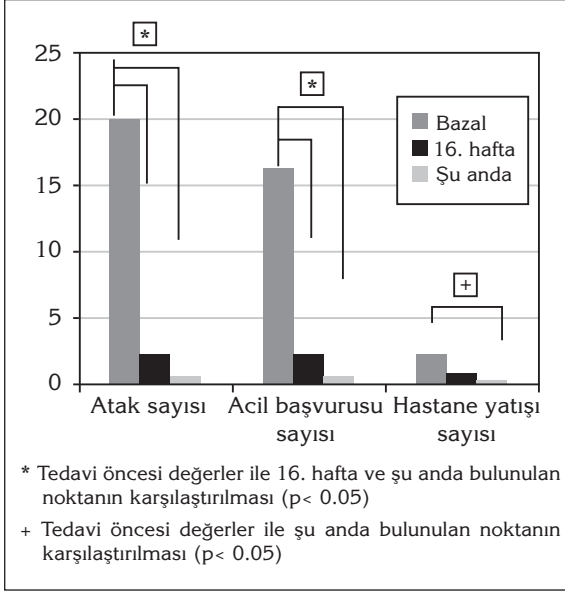
Hastalar ilk düzelen semptom olarak; 13 hasta nefes darlığı, iki hasta hırıltı, bir hasta ürtiker, bir hasta da öksürük yakınmasının 1-12 ay gibi bir süre içinde (ortalama 2.7 ± 2.7 ay) düzeldiğini ifade etti. Bunların dışında dört hastanın rinit yakınması, iki hastanın ürtikeri ve bir hastanın da gıda allerjisinin tedavi sonunda düzeldiği izlendi.

Takip eden doktorlar tarafından hastaların şu andaki tedaviye yanıtları; 9 (%53) hastada çok iyi, 6 (%35) hastada iyi, toplam çok iyi-iyi oranı (%88), 1 (%6) hastada orta, 1 (%6) hasta yanıt-sız olarak değerlendirildi (Şekil 2). Düşme sonu-

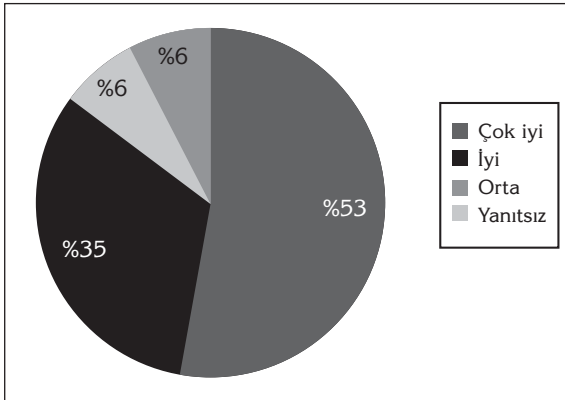
Tablo 2. Hastaların tedavi öncesi bir yıl, tedavinin 16. haftası ve bu değerlendirilmenin yapıldığı noktadaki değerleri.

Parametre	Tedavi öncesi bir yıl	Tedavinin 16. haftası	Bu değerlendirilmenin yapıldığı nokta	Tedavi öncesi bir yıl ile 16. hafta karşılaştırması (p)	Tedavi öncesi bir yıl ile değerlendirilmenin yapıldığı noktanın karşılaştırması (p)
Sistemik steroid dozu, mg Ortalama \pm SD, (median)	14.7 \pm 14.6 (10)	3.3 \pm 5 (0)	3.2 \pm 8 (0)	p< 0.05	p< 0.01
Inhale steroid dozu beklometazon eş değeri, (μ g/gün), Ortalama \pm SD (median)	2300 \pm 840.8 (2000)	2164 \pm 707.9 (2000)	2023 \pm 591.1 (2000)	p> 0.05	p> 0.05
Diğer astım ilaçları sayısı Ortalama \pm SD, (median)	3.6 \pm 1.3 (3)	3.3 \pm 1.4 (3)	2.5 \pm 1.3 (2)	p> 0.05	p< 0.05
Atak sayısı Ortalama \pm SD, (median)	20 \pm 57.6 (4.5)	2.1 \pm 3.2 (0)	0.4 \pm 0.7 (0)	p< 0.01	p< 0.01
Acil servis başvurusu sayısı Ortalama \pm SD, (median)	16.5 \pm 4 (4)	2.2 \pm 3.1 (2)	0.4 \pm 1.2 (0)	p< 0.05	p< 0.01
Hastaneye yatış sayısı Ortalama \pm SD, (median)	2.1 \pm 2.6 (2)	0.7 \pm 1 (0)	0.1 \pm 0.3 (0)	p> 0.05	p< 0.01
FEV ₁ , % Ortalama \pm SD, (median)	53.5 \pm 21.2 (55.5)	64.6 \pm 21.9 (68)	64.5 \pm 23.5 (66.5)	p> 0.05	p> 0.05
AKT puanı Ortalama \pm SD, (median)	10.4 \pm 3.4 (11)	18.4 \pm 5.6 (21)	20.4 \pm 5.7 (22.5)	p< 0.05	p< 0.01

SD: Standart deviasyon, AKT: Astım kontrol testi.



Şekil 1. Hastaların atak sayısı, acil başvurusu sayısı ve hastaneye yatış sayıları.



Şekil 2. Hastaların tedaviye yanıt oranları.

cu öldüğünü öğrendiğimiz hastada tedaviye yanıt iyi değildi. Sadece 1 (%6) hastada lokal yan etki görülürken, hiç sistemik yan etki izlenmedi. Hastaların tedaviden beklentileri Tablo 3'de özetlendi. Tedavinin değerlendirildiği son noktada 11 (%64.8) hasta beklentilerinin karşılandığını, 3 (%17.6) hasta karşılanmaya yakın olduğunu, 3 (%17.6) hasta ise karşılanmadığını belirtti.

TARTIŞMA

Omalizumab, randomize kontrollü çalışmalarda 5000' den fazla allerjik ağır astımlı hasta üzerinde kullanılmış ve etkili bulunmuştur (11-15). İlacın günlük hayatta karşılaştığımız, randomize kontrollü çalışmaların, çalışmaya alınma veya alınmama açısından sıkı kurallarına uymayan, klinik heterojenite gösteren hastalar üzerindeki etkisini değerlendirmek açısından gerçek hayatta kullanımı ile ilgili veriler sağlayan gözlemsel çalışmalar önem taşımaktadır.

Omalizumab 2003-2007 yılları arasında tüm dünyada yaklaşık olarak 68.000 orta-ağır astımlı hasta tarafından günlük pratikte kullanılmıştır. Şu ana kadar omalizumabın bu şekilde kullanımı ile ilişkili dört gözlemsel çok merkezli "gerçek yaşam" çalışması yayınlanmıştır. Bunlardan ilki Molimard ve arkadaşları tarafından bildirilen Fransız verileridir. Çalışmada veriler 147 hasta üzerinden değerlendirilmiş ve olguların %31.3'ünün omalizumab dozunu ya fazla ya da eksik olarak aldığı görülmüş ve olguların %19'u ki bunlar dozu yetersiz alan hastalar olmuştur, tedavi yetersizliği ge-

Tablo 3. Hastaların tedaviden beklentilerine ulaşma düzeyleri.

Hastaların beklentileri	n	Beklentiye ulaşma düzeyi		
		Tam olarak ulaştım (n)	Ulaşmaya yakınım (n)	Ulaşamadım (n)
Rahat yürüyebilmek, çalışabilmek	5	3	2	
Ev işlerini rahat yapabilmek	2	1	1	
Astım ataklarının azalması	1	1		
Alışveriş, spor yapabilmek	2	1		1
Kortizon ilacı dozunun azaltılması	3	2		1
Rahat nefes alabilmek	4	3		1
Köpeğini gezdirebilmek	1	1		

rekçesi ile çalışmadan çıkmıştır. En az beş aylık sonuçların verildiği çalışmada hastaların tedavi öncesi bir yılları ile karşılaştırıldığında; sistemik steroid gerektiren ataklarda %62, acil servis başvurularında %65 ve hastaneye yatışlarda %29 azalma olduğu gözlenmiştir (18). Ayrıca olguların %25'inde IKS kullanımında azalma veya kesilme, %48'inde oral steroid dozunda azalma veya kesilme gözlenmiştir.

İkinci gözlemsel çalışma Almanya'dan çok merkezli olarak omalizumab kullanan 280 hasta üzerinde yapılmıştır. 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 çok iyi-iyi olarak belirlemiştir ve sadece %7 oranında omalizumab ilişkili yan etki gözlenmiştir (19).

Üçüncü çalışma Belçika'da 158 hasta ile yapılmıştır. Sonuçların 16. hafta ve 52. haftada verildiği bu çalışmada 16. haftada olguların %82'sinin tedaviye yanıtı çok iyi-iyi olarak bulunmuş, astım yaşam kalite skoru anlamlı artmış ve olguların %91'inde atak hiç izlenmemiştir. Bu iyilik halinin 52. hafta verilerinde de sürdüğü bildirilmiştir (20).

Son olarak yine çok merkezli olarak İtalya'dan gerçek yaşam verileri yayınlanmıştır. Bir yıllık sonuçların 142 hasta üzerinden verildiği çalışmada diğer gerçek yaşam verilerinde olduğu gibi yıllık astım atak sayısı %78, acil başvuru %87 ve hastaneye yatışların %96 oranında azaldığı görülmüştür. Olguların %77'sinin tedaviye yanıtı çok iyi/iyi bulunmuştur (21).

Gerçek yaşam çalışmalarının tartışılan bir noktası bu çalışmalarda plasebonun olmamasıdır. Bu çalışmalarda verilerin karşılaştırması kontrol grubu yerine hastanın daha önceki yıllara ait verileri üzerinden yapılır (18-21). Biz de çalışmamızda aynı yöntemi kullanarak sonuçlarımızı, aynı hastanın omalizumab öncesi verileri ile karşılaştırarak elde ettik. Bu yöntem ile değerlendirmenin yapıldığı son noktada; astım atakları için %93, acil başvuruları için %95 ve hastaneye yatışlar için %86 azalma bulundu. İlk değerlendir-

menin yapıldığı 16. haftada da hastaneye yatışlar dışında aynı verilerde anlamlı azalmalar izlenmişti. Bu sayılarımız daha önce çeşitli Avrupa Ülkelerinden bildirilen gerçek yaşam verileri ile uyumlu idi. Gerçekte çeşitli ülkelerde ilaç kullanım pratiğinde farklılıklar nedeniyle "gerçek yaşam" verilerinde de farklılıklar beklenebilir. Bu nedenle ülkeler arasında direkt karşılaştırma yaparak kesin yargıya varmak doğru olmayabilir. Ancak yine de klinik çalışmalarda elde edilen sonuçların ülkelerin pratik uygulamalarında ne kadar geçerli olup olmadığını değerlendirmek adına önemlidir. Bu noktayı dikkate alarak kendi verilerimizi verirken diğer ülke verileri üzerinde yorum yapmaksızın karşılaştırma yapmayı tercih ettik.

Klinik çalışmalara katılan hastalar için tedaviden yarar gördüğüne karar verme aşamasında en uygun ölçeğin 16. haftada doktorun kararı olduğu ortaya çıkmıştır. Bu şekilde yapılan değerlendirmeler sonucu omalizumab tedavisi alan hastalarda tedaviye yanıt oranı yaklaşık %60 olarak belirlenmiştir (14-16,22). Ancak gerçek yaşam çalışmalarında bu oran %80'leri aşkın olarak bulunmuştur (18-21). Benzer şekilde bizim olgularımızın %88'i doktor değerlendirmesi ile tedaviye yanıtı olarak belirlenmiştir. Gerçek yaşam çalışmalarına katılan hastaların klinik çalışmalara katılan hastalara göre daha ağır astımlı, daha uzun hastalık süresi, daha yüksek IgE değerleri, daha çok oral steroid kullanımı gibi farklılıklarının olması bu yüksek tedavi yanıt oranları ile ilişkilendirilmiştir.

Omalizumab ile tedavinin steroid dozunu azaltıcı etkisi olduğu önce randomize kontrollü klinik çalışmalarda dikkati çekmiştir. Yedi klinik çalışmanın ortak değerlendirmesinde omalizumab alan hastalarda kurtarıcı steroid kullanım ihtiyacının anlamlı azaldığı görülmüştür (23). Benzer bulgular gerçek yaşam çalışmalarında da gözlenmiştir (18,19,24,25). İngiltere'de anket yöntemi ile omalizumab etkisinin 65 hasta üzerinde değerlendirildiği çalışmada hastaların %54.5'inde kullanılan oral steroid dozunda azalma, %24.2'sinde ise oral steroid kullanımının son bulunduğu ve kullanılan steroid dozunda bazal değere göre %49 azalma olduğu görülmüştür (24). Alman ve Fransız klinisyenlerce ortak olarak

gerçekleştirilen çok daha yeni bir çalışmada başlangıçtaki steroid dozu ile 16 haftadan sonra veriler toplandığı bir zaman diliminde yapılan değerlendirmede olguların %50.6'sında steroid dozunun azaltıldığı veya steroidin bırakıldığı görülmüştür (25). Hastaların atak ve hastaneye yatış oranlarında ise steroid dozundaki değişiklikten bağımsız olarak azalmalar dikkati çekmiştir. Bizim çalışmamızda da 12 olgu (%66.6) omalizumab tedavisine girişte oral steroid kullanıyorlardı. Çalışmanın değerlendirildiği noktada bunların 7 (%58)'sinin steroid almadıkları ve 5 (%42)'inin daha düşük dozda aldıkları görüldü. Aynı şekilde çalışma sonuçlarının değerlendirildiği noktada kullanılan oral steroid dozu ile başlangıçta kullanılan doz arasında anlamlı azalma (%83) gözlemlendi. Ek olarak astım için kullanılan ilaç kombinasyonlarının sayısı da anlamlı olarak azalmıştı. Hem sistemik steroid dozunda azalma hem de diğer astım ilaç sayılarında azalmaya karşın astım atakları, hastaneye yatışlar ve acil başvurularında azalma dikkat çekiciydi.

Çok merkezli gerçek yaşam çalışmalarından bazılarında doktorlara ek olarak hastalardan da tedavi yanıtlarını değerlendirmeleri istenmiştir (19-21). Biz çalışmamızda hastaların beklentilerini belirlemeyi ve tedavi sonrasında da bunlara ne kadar yaklaştıklarını değerlendirmeyi istedik. Şu ana kadar bildirilen gerçek yaşam çalışmalarında bu yönde bir değerlendirme yapılmamıştır. Hastaların, doktorun hastalığı kontrol altına almasıyla semptom kontrolü ve atak azalması gibi beklentileri ile örtüşmeyen ancak daha günlük hayata dair beklentileri olduğunu gözlemledik. Şu anda buldukları noktada hastalarımızın önemli bir bölümü bu hedeflere ulaştığını belirttiler.

Omalizumab tedavisi ile birlikte olan istenmeyen olaylar gerçek yaşam çalışmalarında da klinik çalışmalarda bildirildiği gibi; enjeksiyon yerinde lokal reaksiyonlar, viral infeksiyonlar, üst solunum yolu infeksiyonu, sinüzit, baş ağrısı ve farenjit gibi genel olarak hafif yan etkiler olarak bildirilmiş ve bunların görülme oranlarının plasebodan farksız olduğu görülmüştür (18,22). Biz de sadece bir hastamızda enjeksiyon yerinde geç lokal reaksiyon gördük ve bunun dışındaki omalizumab enjeksiyonları sorunsuz olarak sürdürüldü.

Sonuç olarak çalışmamızda; kullanımda olan tedaviler ile hastalığın kontrol altına alınmadığı bir grup astımlı hastada omalizumab, gerçek yaşam koşullarında da hastalığın kontrolünü sağlamada etkin ve güvenli bulunmuştur. Çalışmamızdaki hasta sayısı diğer gerçek yaşam çalışmalarındaki sayılardan daha azdır. Ancak bu çalışmaların tümü çok merkezli çalışmalardır ve bizim verilerimiz tek merkez verileridir. Bu nedenle sonuçlarımızın hasta sayısının azlığına karşılık ülkemizde "gerçek yaşam" verileri adına önemli olduğunu düşünüyoruz.

KAYNAKLAR

1. Burr ML, Wat D, Evans C, Dunstan FDJ, Doull IJM on behalf of the British Thoracic Society Research Committee. Asthma prevalence in 1973, 1988 and 2003. *Thorax* 2006; 61: 296-9.
2. Mathur SK, Busse WW. Asthma: diagnosis and management. *Med Clin N Am* 2006; 90: 39-60.
3. Bavbek S, Misirligil Z; Study Group. A breath for health: an exploratory study in severe asthma patients in Turkey. *Allergy* 2008; 63: 1218-27.
4. Celik GE, Bavbek S, Paşaoğlu G, et al. Direct medical cost of asthma in Ankara, Turkey. *Respiration* 2004; 71: 587-93.
5. Rolinck-Werninghaus C, Wahn U, Hamelmann E. Anti-IgE therapy in allergic asthma. *Curr Drug Targets-Inflam-Allergy* 2005; 4: 551-64.
6. Buhl R. Anti-IgE antibodies for the treatment of asthma. *Curr Opin Pulm Med* 2005; 11: 27-34.
7. Boulet LP, Chapman KR, Cote J, et al. Inhibitory effects of an anti-IgE antibody E25 on allergen-induced early asthmatic response. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 155: 1835-40.
8. Milgrom H, Fick RB Jr, Su JQ, et al. Treatment of allergic asthma with monoclonal anti-IgE antibody. *rhuMAB-E25 Study Group. N Engl J Med* 1999; 23; 341:1966-73.
9. Busse W, Corren J, Lanier BQ, et al. Omalizumab, anti-IgE recombinant humanized monoclonal antibody, for the treatment of severe allergic asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 108: 184-90.
10. Soler M, Matz J, Townley R, et al. The anti-IgE antibody omalizumab reduces exacerbations and steroid requirement in allergic asthmatics. *Eur Respir J* 2001; 18: 254-61.
11. Milgrom H, Berger W, Nayak A, et al. Treatment of childhood asthma with anti-immunglobulin E antibody (omalizumab). *Pediatrics* 2001; 108: 36-45.
12. Holgate S, Bousquet J, Wenzel S, et al. Efficacy of omalizumab, an anti-immunoglobulin E antibody, in patients

- with allergic asthma at high risk of serious asthma-related morbidity and mortality. *Curr Med Res Opin* 2001; 17: 233-40.
13. Humbert M, Beasley R, Ayres 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.
 14. Bousquet J, Cabrera P, Berkman N, et al. The effect of treatment with omalizumab, an anti-IgE antibody, on asthma exacerbations and emergency medical visits in patients with severe persistent asthma. *Allergy* 2005; 60: 302-8.
 15. Vignola AM, Humbert M, Bousquet J, 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.
 16. Ayres JG, Higgins B, Chilvers ER, et al. Efficacy and tolerability of anti-immunoglobulin E therapy with omalizumab in patients with poorly controlled (moderate-to-sever) allergic asthma. *Allergy* 2004; 59: 701-8.
 17. Corren J, Casale T, Lanier BQ. Omalizumab is well tolerated in adolescent/adult patients (> 12 years) with moderate to severe asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2005; 115: S75.
 18. 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.
 19. 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.
 20. Brusselle G, Michils A, Louis R, et al. "Real-life" effectiveness of omalizumab in patients with severe persistent allergic asthma: The PERSIST study. *Respir Med* 2009; 103: 1633-42.
 21. Cazzola M, Camiciottoli G, Bonavia M, et al. Italian real-life experience of omalizumab. *Respir Med* 2010; 104: 1410-6.
 22. Holgate ST, Djukanovic R, Casale T, Bousquet J. Anti-immunoglobulin E treatment with omalizumab in allergic diseases: an update on anti-inflammatory activity and clinical efficacy. *Clin Exp Allergy* 2005; 35: 408-16.
 23. Busse WW, Massanari M, Kianifard F, Geba GP. Effect of omalizumab on the need for rescue systemic corticosteroid treatment in patients with moderate-to-severe persistent IgE-mediated allergic asthma: a pooled analysis. *Curr Med Res Opin* 2007; 23: 2379-86.
 24. Niven R. A UK survey of oral corticosteroid use in patients treated with omalizumab. *Thorax* 2007; 62 (Suppl 3): A98, P91.
 25. Molimard M, Buhl R, Niven R, et al. Omalizumab reduces oral corticosteroid use in patients with severe allergic asthma: real-life data. *Respir Med* 2010; 104: 1381-5.