

2005-2006 Yıllarında Uluslararası Allerji Dergilerinde Yayınlanan Makalelerden Seçmeler

E. ALYAMAÇ DİZDAR*, C. SAÇKESEN*

* Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Allerji ve Astım Ünitesi, ANKARA

1. **Humbert M, Beasley R, Ayres J, Slavin R, Hébert J, Bousquet J, Beeh KM, Ramos S, Canonica GW, Hedgcock S, Fox H, Blogg M, Surrey K. 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.**

Astımlı hastaların %5'i ağır astım grubundadır. GINA 2002 dördüncü basamak astım tedavi planına göre yeterince kontrol altına alınamayan ağır persistan astımlı hastalar, tedavisi zor hasta grubunu oluşturmaktadır. Omalizumab, allerjik solunum yolu hastalıklarında kullanılması önerilen monoklonal anti-IgE antikorudur. Bu çalışmada, tedavisi zor olan astımlılara sistemik steroid tedavisi gerektiren as-

tım atakları sırasında omalizumab verilerek ilacın etkisi araştırılmıştır. Oniki-yetmişbeş yaş arası yüksek doz inhale steroid ve uzun etkili β_2 -agonist tedavisine rağmen semptomları yeterince kontrol altında olmayan, akciğer fonksiyon testleri düşük, yakın zamanda astım atağı geçirmiş hastalar çalışmaya dahil edilmiştir. Çok merkezli, çift-kör, plasebo kontrollü, paralel grup bu çalışmada randomizasyon sonrasında 419 hastanın analiz sonuçları değerlendirilmiştir. Birinci grup 28 hafta süresince omalizumab tedavisi alırken, ikinci gruba plasebo verilmiştir. Yirmisekiz hafta süreyle omalizumab tedavisi alan grupta (0.68) plasebo grubuna (0.91) göre astım atak hızı anlamlı olarak düşük saptanmıştır ($p=0.042$). Omalizumab ciddi astım atak hızını (0.24 vs. 0.48, $p=0.002$) ve acil servis başvuru

hızını (0.24 vs. 0.4, $p=0.038$) anlamlı olarak azaltmıştır. Astım ilişkili hayat kalitesi, sabah ölçülen zorlu ekspiratuar akım hızları ve astım semptom skorlarında da omalizumab tedavisi ile istatistiksel olarak anlamlı düzelme tespit edilmiştir. Yan etki insidansı gruplar arasında benzerdi. Sonuçta yüksek doz inhale steroid ve uzun etkili β_2 -agonist tedavi ile yeterince kontrol altına alınamayan ağır persistan astımlı hastalarda omalizumab tedavisinin astım atak hızını, ağır astım atağını ve acil servis başvurularını anlamlı olarak azalttığı gösterilmiştir. En uygun tedaviye rağmen şikayetleri devam eden, yeterli kontrol sağlanamayan ağır astım vakalarında omalizumab tedavisinin gündeme getirilmesi ve hastanın almakta olduğu tedaviye eklenmesi etkili olabilir.

2. Zeiger RS, Szefer SJ, Phillips BR, Schatz M, Martinez FD, Chinchilli VM, Lemanske RF Jr, Strunk RC, Larsen G, Spahn JD, Bacharier LB, Bloomberg GR, Guilbert TW, Heldt G, Morgan WJ, Moss MH, Sorkness CA, Taussig LM. **Childhood Asthma Research and Education Network of the National Heart, Lung, and Blood Institute. Response profiles to fluticasone and montelukast in mild-to-moderate persistent childhood asthma. J Allergy Clin Immunol 2006; 117:45-52.**

Çocukluk çağı astım araştırma ve eğitim programı (CAMP) ile hafif-orta persistan astımı olan çocuklarda inhale kortikosteroidlerle uzun dönem tedavinin güvenli olduğu ve nedokromil ile plaseboya göre üstün olduğu gösterilmiştir. Böylece persistan astımı olan çocuklarda ilk tercih olan inhale kortikosteroidlerin (ICS) tedavideki yeri desteklenmiştir. Ancak çocukluk astımında monoterapi olarak ICS ve lökotrien reseptör antagonisti (LTRA) kullanımını karşılaştıran çalışmalara ihtiyaç vardır. Okul çocukluğu döneminde kontrol edici astım ilaç önerileri oluşturabilmek için veri gerekmektedir. Bu çalışmada, astımlı çocukların ICS ve LTRA kullanımının astım tedavisindeki etkinliğinin karşılaştırılması planlanmıştır. Çok-merkezli, çift-kör, çapraz olarak tasarlanmış 16 hafta süreli bu çalışmada hafif-orta persistan astım tanımlı 6-17 yaş arası, sadece gerek-

tikçe bronkodilatör kullanan 144 çocuk değerlendirmeye alınmıştır. Sekiz hafta süresince hastalar aktif tedavi ilacı olarak flutikazon propionat (günde iki kez 100 µg) veya montelukast (yaşa göre 5-10 mg) ve alternatif ilaç için plasebo kullanmıştır. Alınan kontrol edici ilaçlara verilen klinik, pulmoner ve inflamatuvar cevaplar değerlendirilmiştir. Her iki ilaç ile klinik astım kontrol ölçülerinin çoğunda düzelme sağlanmıştır. Ancak flutikazon tedavisi ile klinik değerlendirme sonuçları (astımın kontrol altında olduğu günler, astım kontrol anketi, albuterol kullanımı), pulmoner cevaplar (FEV₁/FVC, PEF değişkenliği, sabahki PEF değeri, empedans ölçümleri) ve inflamatuvar göstergelerde [ekshale nitrik oksit (NO) ölçümü] istatistiksel olarak anlamlı düzelme sağlanmıştır. Ekshale NO değeri, astım kontrol günlerinin tahmini ve flutikazon ile montelukast tedavilerinin cevap farkının göstergesiydi. İn hale kortikosteroid kullanımı ile elde edilen daha iyi klinik ve inflamatuvar yanıtlar steroidlerin çocuklarda hafif-orta persistan astımda tedavide ilk tercih olarak kullanılmasını destekler nitelikteydi. Tedavi etkinliğinin bir göstergesi olan ekshale NO ölçümü ilaca yanıt veren hastaların belirlenmesinde yardımcı olabilir.

3. Berry MA, Hargadon B, Shelley M, Parker D, Shaw DE, Green RH, Bradding P, Brightling CE, Wardlaw AJ, Pavord ID. **Evidence of a Role of Tumor Necrosis**

Factor-alpha in Refractory Asthma. N Engl J Med 2006;354:697-708.

Ölüm hızları ve komplikasyonlar refrakter astımlı hastalarda daha yüksektir ve bu hastalar için tedavi seçenekleri sınırlıdır. Yapılan çalışmalarda, astımlı hastaların hava yollarından alınan lavaj örneklerinde tümör nekroz faktör (TNF)-α'nın artmış konsantrasyonlarda bulunduğu ve mast hücreleri tarafından fazla miktarda eksprese edildiği gösterilmiştir. Başka bir çalışmada da refrakter astımlı hastalarda, çözünür rekombinant TNF-α reseptör antagonisti olan etanersept tedavisi ile hava yolu aşırı cevabında düzelme sağlandığı gösterilmiştir. TNF-α antagonistlerinin geliştirilmesi bu sitokinin refrakter astımdaki rolünün araştırılmasını mümkün kılmaktadır. Bu çalışmada 10 refrakter astımlı hasta, 10 hafif-orta astımlı hasta ve 10 sağlıklı kontrolde periferik kan monositlerinde TNF-α aktivitesi ölçülmüştür. Bunun yanı sıra çift-kör, plasebo kontrollü, çapraz tasarlanmış pilot bir çalışmada, refrakter astımlı hastalara haftada iki kez 25 mg etanersept tedavisi verilerek ilacın etkisi araştırılmıştır. Kontrol grubu ve hafif-orta astımlı hasta grubu ile karşılaştırıldığında, refrakter astımlı hastalarda membrana bağlı TNF-α, TNF-α reseptör, periferik kan monositleri tarafından yapılan TNF-α dönüştürücü enzim ekspresyonunda artış olduğu görülmüştür. Klinik çalışmada plasebo ile kıyaslandığında 10 haftalık eta-

nersept tedavisi ile FEV₁'de %20'lik azalmaya neden olan metakolin konsantrasyonunda artış, hastaların astım ilişkili hayat kalitesi skorlarında iyileşme, bronkodilatör sonrası FEV₁ değerinde 0.32 L artış saptanmıştır. Sonuçta refrakter astımı olan hastalarda TNF- α aksında artmış aktivite görülmüştür. Ancak bu çalışmada tedavi sürelerinin kısa olması ve çalışmanın az sayıda hasta ile yapılması, astım şiddeti daha az olan hastalarda benzer çalışmalara gereksinim olduğunu göstermektedir.

4. Nelson HS, Weiss ST, Bleeker ER, Yancey SW, Dorinsky PM. SMART Study Group. The Salmeterol Multicenter Asthma Research Trial: A comparison of usual pharmacotherapy for asthma or usual pharmacotherapy plus salmeterol. Chest 2006;129:15-26.

Yapılan çalışmalar, son yıllarda astım ilişkili ölümlerde artış olduğunu göstermektedir. Astım ilişkili ölümlerde gereksiz β_2 -agonist kullanımı, ye-

tersiz kontrol edici ilaç alımı, hava kirliliği, hastalık şiddeti, cinsiyet, yaş, madde bağımlılığı, etnik köken gibi nedenler risk faktörü olarak suçlanmaktadır. 1990'lı yıllarda İngiltere'de yapılan randomize kontrollü bir çalışmada, günde iki defa salmeterol alan hasta grubunda astım ilişkili ölümlerin daha yüksek olduğu görülmüştür. Bu çalışmada ise normal astım tedavisine eklenen salmeterol ksinafoat veya plasebo tedavilerinin güvenilirliği kıyaslanmıştır. Yirmisekiz hafta süreli randomize, çift-kör, plasebo kontrollü, gözlemsel bir çalışma planlanmıştır. Çalışma doktoru tarafından astım olduğu belirlenmiş, uzun etkili β_2 -agonist kullanmayan 12 yaş üzeri hastalar çalışmaya dahil edilmiştir. Hastalara günde iki kez 42 μ g salmeterol (ölçülü doz inhaler ile) veya plasebo verilmiştir. Yirmialtınüçyüzelli beş hastanın ara analizleri sonrasında Afrika kökenli Amerikalı hastalardaki bulgular nedeniyle çalışma sonlandırılmıştır. Araştırmanın bi-

rincil hedefi olan solunum ilişkili ölümler veya hayatı tehdit eden olaylar salmeterol ve plasebo grupları arasında farklılık göstermemiştir (50 vs. 36; rölatif risk (RR)= 1.40; %95 GA 0.91-2.14). Ancak solunum ve astım ilişkili ölümler, astım ilişkili ölüm veya hayatı tehdit eden olay birlikteliği salmeterol alan hastalarda az farklı da olsa anlamlı bir artış göstermiştir. Bu farklılık Afrika kökenli Amerikalı hasta alt grubunda belirgindir. Sonuç olarak tüm popülasyon göz önüne alındığında tedavi grupları arasında anlamlı fark yokken, salmeterol alan grupta solunum ve astım ilişkili ölümler veya astım ilişkili ölüm veya hayatı tehdit eden olaylar beraber olarak istatistiksel anlamlı artış göstermiştir. Alt grup analizleri, riskin Afrika kökenli Amerikalılar'da beyaz ırka kıyasla daha fazla olduğunu göstermiştir. Bu risk artışının tedavi etkisi, genetik faktörler, hasta tutumu ile ilişkili olup olmadığı konusu ise henüz bilinmeyenler arasındadır.