

Astma ve Allerjik Rinitte Monoklonal Anti-IgE Antikor Tedavisi

MONOCLONAL ANTI-IgE ANTIBODY TREATMENT FOR ASTHMA AND ALLERGIC RHINITIS

Ali KOKULUDAĞ*

*Doç.Dr., Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları AD, İmmünoloji BD, İZMİR

Özet

IgE allerjik astma dahil allerjik hastalıklarda önemli bir mediatördür. IgE allerjik hastalıkların karakteristik klinik semptomlarına yol açan inflamatuvar mediatörlerin salınımını tetikler. Dolaşımdaki IgE seviyeleri astmalı hastalarda semptom şiddeti, bronşial aşırı duyarlılık, ve acil servise başvurma ile paralellik gösterir. Astmanın olası bir tedavisi olarak IgE seviyelerini azaltmak için değişik stratejiler geliştirilmiştir. Onlardan biri anti-IgE monoklonal antikorlarıdır. RhuMAb-E25 rekombinan, humanize monoklonal anti-IgE antikorudur. Anti-IgE dolaşımdaki IgE'ye bağlanır ve IgE'nin mast hücrelerine bağlanmasını ve mediatör salınımını inhibe eder. Anti-IgE serum serbest IgE konsantrasyonlarını doza bağımlı olarak azaltır. Dolaşımdaki bazofillerin üzerindeki yüksek affiniteli IgE reseptörlerinin sayısını azaltır. Astmalı hastalarda yapılan klinik çalışmalar, RhuMAb-E25'in inhale allerjenlere karşı erken ve geç yanıtları zayıflattığını göstermiştir. RhuMAb-E25 astma semptomlarını anlamlı olarak azaltır. Klinik etkinliği allerjik rinitli hastalarda da gösterilmiştir. RhuMAb-E25 iyi tolere edilir. Anti-IgE tedavisi oral kortikosteroid ihtiyacı olan şiddetli astmalı hastalarda oral kortikosteroidlerin dozunun azaltılmasını veya kesilmesini sağlayabilir. Sonuç olarak, anti-IgE antikoru allerjik astmanın tedavisinde faydalı olabilir.

Anahtar Kelimeler: Astma, monoklonal anti-IgE antikor

T Klin Allerji Astım 2001, 3:27-33

Summary

IgE is an important mediator of allergic diseases, including allergic asthma. IgE triggers release of inflammatory mediators which lead to the characteristic clinical symptoms of allergic diseases. The levels of circulating IgE correlate with symptom severity, bronchial hyperresponsiveness and risk of emergency room admissions in patients with asthma. Several strategies for decreasing IgE have been developed as a possible treatment for asthma. One of them is anti-IgE monoclonal antibodies. RhuMAb-E25 is a recombinant, humanized, monoclonal anti-IgE antibody. Anti-IgE binds to circulating IgE and inhibits the binding of IgE to mast cells and mediator release. Anti-IgE decreases serum free IgE concentrations in a dose-dependent manner. RhuMAb-E25 reduces the number of high-affinity IgE receptors on circulating basophils. Clinical studies in subjects with asthma have shown that RhuMAb-E25 attenuates both the early and late phase responses to inhaled allergens. RhuMAb-E25 significantly reduces the symptoms of asthma. Its clinical efficacy is also shown in patients with allergic rhinitis. RhuMAb-E25 is well tolerated. Anti-IgE treatment may allow the dose of oral corticosteroids to be reduced or the drug to be discontinued in patients with severe asthma who require oral corticosteroids. In conclusion, anti-IgE antibody may be a useful treatment for allergic asthma

Key Words: Asthma, monoclonal anti-IgE antibody

T Klin J Allergy-Asthma 2001, 3:27-33

Astma, bronşial hiperreaktivite ve reversibl bronş obstrüksiyonu ile sonuçlanan kronik hava yolu inflamasyonu ile karakterlidir. Başta inhaler steroidler olmak üzere anti-inflamatuvar ilaçlar ast-

ma tedavisinin temelini oluşturur. Inhale steroidlerin erken ve daha yaygın kullanımı, anti-lökotrienlerin kullanılmaya başlanması ile astma tedavisinde son 10 yılda önemli gelişmeler olmuştur. Hafif astma birçok hastada düşük doz inhale steroid ile kontrol altına alınabilir, orta derecede şiddetli astma inhale uzun etkili beta-2 agonist veya düşük doz teofilin ilavesi ile kontrol altına alınabilir. Buna karşılık şiddetli astma, uzun süreli kullanımında şiddetli yan etkileri olan oral steroid te-

Geliş Tarihi: 25.10.2000

Yazışma Adresi: Dr.Ali KOKULUDAĞ
Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi
İç Hastalıkları AD, İmmünoloji BD
Bornova, İZMİR

davisinde etkili ilaçlar olan kortikosteroidlerin ve beta-2 agonistlerin astma semptomlarını azaltmalarına karşın IgE seviyelerini arttırdıkları saptanmıştır (5).

Astmada Anti-IgE Otoantikörleri

Atopik hastalığı olanlarda IgE'ye karşı otoantikörler saptanabilir. Doğal olarak görülen bu antikörler farklı spesifitelere ve biyolojik fonksiyonlara sahip heterojen bir grup oluştururlar. Bunlar bazofillerden mediatör salınımı, IgE'nin reseptörlerine bağlanması ve IgE yapımı üzerine inhibitör veya uyarıcı etkiler oluşturabilir (6,7). Bu anti-IgE otoantikörlerinin allerjik astmada koruyucu role sahip olduğu öne sürülmüştür (8). Yüksek titrede anti-IgE otoantikörlerine sahip hastalarda, astmanın daha az şiddetli olduğu, metakoline karşı bronşial hiperreaktivitenin daha az olduğu gösterilmiştir.

Astmada Anti-IgE Antikör Tedavisi

IgE antikörlerinin dokulardaki mast hücrelerin ve dolaşımdaki bazofillerin üzerindeki yüksek affiniteli IgE reseptörlerine bağlanması sonucu, başta histamin olmak üzere mediatörlerin salınımı, allerjik hastalıklarda semptomların oluşmasında çok önemlidir. Bu nedenle IgE miktarını azaltmaya yönelik tedavi yaklaşımları özellikle son yılların ilgi çeken bir konudur.

Astmada muhtemel bir tedavi olarak IgE seviyelerini azaltmak için anti-IgE antikör, IFN- γ , anti-IL-4 antikör, anti-IL-4R antikör ve soluble IL-4 reseptör kullanılması gibi değişik stratejiler geliştirilmiştir (9). Klinik çalışmaları yapılan anti-IgE monoklonal antikörleri RhuMab-E25 ve CGP56901'dir. Her ikisi de rekombinan DNA teknolojisi ile üretilen sıçan/insan kimerik anti-IgE antikörleridir. Ayrıca hastalarda koruyucu anti-IgE antikörlerinin oluşturulması için aktif immünizasyonda kullanılmak üzere peptid aşılmasının geliştirilmesi çalışmaları vardır (10).

RhuMab-E25

RhuMab-E25, dolaşımdaki IgE'nin yüksek affiniteli IgE reseptörüne (Fc ϵ RI) bağlanan Fc ϵ 3 parçasına yönelik rekombinan humanize monoklonal antikördür. Sıçanların insan IgE'si ile immünizasyonu sonucu geliştirilmiştir. İnsanda kul-

Astmada IgE'nin Rolü

Astma gelişimi ile atopi ve IgE arasında bağlantı olduğu bilinmekle birlikte, astmada IgE'nin rolü tam olarak anlaşılamamıştır. Hemen tüm astmalı hastalar, normalden daha yüksek serum IgE seviyelerine sahiptirler. Astma semptomları ile yüksek IgE seviyeleri arasında korelasyon vardır (1). Benzer korelasyon serum IgE seviyeleri ile bronşial hiperreaktivite ve acil servise başvurma arasında da vardır (2,3). IgE, allerjik astmalı hastalarda allerjenlerle reaksiyona giren esas antikördür. IgE aracılı mekanizmaları başlatan inhale allerjenler, astma semptomlarının önemli tetikleyicisidir ve hava yolu inflamasyonunun ve aşırı duyarlılığının önemli nedenidirler.

Allerjik reaksiyonlar, antijene maruz kaldıktan sonra dakikalar içinde görülen erken faz ve 2-8 saat sonra görülen geç faz ile karakterlidirler. IgE, allerjenlere yanıtın erken fazında önemli rol oynar. İn hale allerjenler, mast hücrelerin ve bazofillerin yüzeyindeki reseptörlere bağlı IgE antikörlerinin köprüleşmesini sağlayarak histamin, triptaz gibi önceden oluşmuş mediatörlerin salınmasına ve prostaglandinlerin, lökotrienlerin ve sitokinlerin yapımına ve salınmasına yol açar. Bu mediatörler erken astmatik yanıtta, hava yollarının obstrüksiyonu ile sonuçlanan mukozal ödeme ve bronş düz kas kontraksiyonuna yol açar.

Buna karşılık eosinofilik inflamasyon, spesifik ve non-spesifik hava yolu aşırı duyarlılığı ile karakterli geç astmatik fazda IgE'nin rolü daha az belirlidir. Hava yolu aşırı duyarlılığının oluşmasına IgE'nin de katkıda bulunduğu düşünülür. Astmada serum IgE konsantrasyonları ile hava yolu duyarlılığı arasında korelasyon vardır (2). Hayvan çalışmalarında, hava yolu aşırı duyarlılığının oluşmasında eosinofil birikimi yanında IgE'nin de gerekli olduğu gösterilmiştir (4). Ancak, astma te-

lanımı için humanize edilmiştir. Diğer bir deyişle, antikorun IgE'ye bağlanan değişken bölgesi sıçan orijinli iken, sabit bölgesi insan IgG1'inden oluşur. Böylece elde edilen antikor insaninkine %95'den fazla benzerdir. Serbest (bağlanmamış) IgE'ye bağlanarak kompleks oluşturur, IgG veya IgA ile kompleks oluşturmaz. IgE'nin hücre membranlarındaki reseptörlerine bağlanmasını önler. Böylece mast hücrelerinden ve bazofillerden mediatör salınımını inhibe eder. Hücreye bağlanmış olan IgE'ye bağlanmaz (11,12). Bu nedenle reseptörlere bağlı IgE'lerin köprüleşmesine ve bu yolla mast hücrelerinde degranülasyona yol açmaz (anafilaktojenik değildir). Allerjenlere maruz kalma ile başlayan IgE aracılı inflamasyon, RhuMAB-E25 ile allerjik yanıtın ilk basamaklarında bloke edilebilir. Bu nedenle anti-inflamatuvar etkisi özellikle yakın zamanda allerjene maruz kalan astmatiklerde belirgin olacaktır. Subkutan alınımindan 3-14 gün sonra pik serum konsantrasyonuna ulaşır. 1-4 haftalık yarı ömrü ile dolaşımdan yavaş olarak temizlenir (13). Serum serbest IgE seviyeleri doza ve tedaviden önceki IgE seviyelerine bağlı olarak hızla azalır.

Allerjik astmada hastanın semptomları allerjen spesifik IgE ile paralellik gösterir. Bu nedenle spesifik IgE seviyeleri ne kadar çok azaltılırsa semptomlardaki düzelme o kadar çok olacaktır. RhuMAB-E25 total IgE seviyelerini ve buna bağlı olarak spesifik IgE seviyelerini azaltır. IgE'nin tespit edilebilir en düşük seviyeye azaltılması için doz bireysel olarak, başlangıç IgE seviyelerine göre ayarlanmalıdır. Casale ve ark.ları, mililitredeki her internasyonel ünite için 0.005 mg/kg/hafta dozu önermişlerdir (14). RhuMAB-E25 tedavisinin bronş provakasyon testlerine etkili olabilmesi için, serum serbest IgE seviyeleri 40 ng/ml'nin altına düşmelidir (13).

Etkileri

(1) Serbest IgE'yi nötralize eder: Dolaşan serbest IgE'ye bağlanarak onun mast hücrelerinin yüzeyindeki reseptörlere bağlanmasını önler; böylece sinyal iletimini ve mast hücrelerinden inflamatuvar mediatörlerin salınımını önler.

(2) Serum IgE seviyelerini azaltır: Preklinik ve klinik çalışmalarda, RhuMAB-E25'in allerjik astmalı hastalarda serum serbest IgE seviyelerinde doza ve tedavi öncesi IgE seviyelerine bağlı olarak hızlı ve uzun süreli düşmeye yol açtığı gösteril-

miştir (13,15-18). Tedavinin 6. haftasından sonra bu azalma maksimuma ulaşmıştır. Ayrıca B hücrelerince IgE sentezinin inhibisyonu dolaşan IgE seviyelerinin düşük tutulmasına yardım eder (19).

(3) İn hale edilen allerjenlere karşı hem erken hem de geç yanıtları zayıflatır: RhuMAB-E25'in, inhale allerjenlere mast hücrelerinin aktivasyonu ile oluşan erken bronkokonstriktör yanıtı azalttığı gösterilmiştir (13,18). RhuMAB-E25 tedavisinin, erken faz yanıtını azaltmasının mekanizması, serbest IgE'nin mast hücrelerindeki ve bazofillerdeki reseptörlere bağlanmasının engellenmesi ile bu hücrelerin degranülasyonunun önlenmesidir (18). Allerjene yanıt üzerine olan etkisi en güçlü bronşial anti-inflamatuvar ajan olan inhale steroidlerinkinden daha fazladır (13).

Allerjen inhalasyonundan 6 saat sonra görülen, T hücrelerince yönetilen ve eosinofilik inflamasyon ile karakterli allerjene karşı geç yanıtı da etki edip, bronş konstrüksiyonunu, bronş hiperreaktivitesini ve indükte balgamda eosinofil miktarını azaltır (18). Bu bulgular, IgE'nin geç yanıtta önemli olduğunu ve rhuMAB-E25'in uzun süreli anti-inflamatuvar etkiye sahip olduğunu gösterir (13,18). RhuMAB-E25'in bronşial inflamasyon ile karakterli olan geç yanıtları da baskılaması nedeniyle, astmanın tedavisinde yeri olabileceği düşünülmüştür.

IgE, inflamatuvar yanıtlara, mast hücrelerindeki, bazofillerdeki, eosinofillerdeki, monositlerdeki, makrofajlardaki, trombositlerdeki, T hücrelerindeki yüksek ve düşük affiniteli reseptörlere bağlanarak aracılık eder (20). RhuMAB-E25'in geç faz yanıtlarını baskılamasının mekanizması, mast hücreleri ve bazofiller dışında, makrofajlar ve T hücreleri gibi diğer hücrelerde bulunan düşük affiniteli IgE reseptörlerini (CD23, FcεRII) inhibe etmesi olabilir. Sıçanlarda, anti-IgE antikorunun akciğerlerde allerjen ile uyarılan eosinofil birikimini ve Th2 hücrelerince sitokin yapımını, IgE-CD23 ile kolaylaştırılan T hücrelerine antijen sunumunu inhibe ederek baskıladığı gösterilmiştir (21).

(4) Bazofillerdeki ve mast hücrelerindeki yüksek affiniteli IgE Fc reseptörlerini (FcεRI) azaltır: RhuMAB-E25 dolaşımdaki bazofillerde yüksek affiniteli IgE reseptörlerinin miktarını azaltır. Muhtemelen doku mast hücrelerinde de benzer etki oluşturur. Tedavinin sonlandırılmasından sonra

miktarlar normale gelir (22). Bu bulgu, dolaşan IgE'nin yüksek affiniteli IgE reseptörlerinin ekspresyonunun regülasyonunda rol oynadığını gösterir. IgE, FcεRI ekspresyonunu artırır. Yüksek affiniteli IgE reseptörünün ekspresyonu ile serum IgE konsantrasyonları arasında korelasyon vardır (23).

(5) Deri testleri üzerine olan etkisi: RhuMAB-E25 tedavisi sırasında deri testlerinde anlamlı bir değişiklik saptanmamıştır (13,18). Bunun olası nedenleri; (a) deri ve hava yollarındaki IgE'nin kinetikleri farklı olabilir. (b) deri ve akciğer mast hücreleri nötral proteazlar, sitokinler açısından farklı fenotipe sahiptir. IgE reseptör miktarları da farklı olabilir. RhuMAB-E25 bu farklı mast hücre tiplerinde farklı etkiler oluşturabilir. (c) deriye uygulanan allerjen dozu akciğerlere verileden daha fazladır. Bu RhuMAB-E25'in etkisini maskeleyebilir. Buna karşılık yılboyu allerjik riniti olan 47 hastada yapılan bir çalışmada yüksek dozda RhuMAB-E25 kullanıldığında 182. günde deri testlerinde anlamlı baskılanma saptanmıştır (24). Yeterli dozda ve uzun süre kullanıldığında, deri testlerini etkilediği görülmektedir.

Astmada Anti-IgE Antikoru İle Yapılan Deneysel Çalışmalar

Deney hayvanlarında ilk enjeksiyondan sonra serum serbest IgE seviyelerini hızla düşürmüştür (25). Serbest IgE seviyeleri azalırken, RhuMAB-E25 ve IgE komplekslerinden oluşan serum total IgE konsantrasyonu giderek artar ve bir platoya ulaşır (25,26). Bu kompleksler IgE reseptörlerine bağlanmadığından kompleks içindeki IgE'nin biyolojik aktivitesi yoktur. Bu kompleksler makrofajlardaki Fcγ reseptörleri ile etkileşim sonucunda retikuloendotelial sistemde temizlenir. Bu küçük moleküler ağırlıklı kompleksler komplemanı fikse etmez ve glomerullerde birikmez, immünopatolojik risk taşımaz (25).

Anti-IgE antikoru duyarlı sıçanlarda IgE seviyelerini azaltırken, antijenle uyarılan bronkokonstrüksiyonu, bronşial aşırı duyarlılığı ve akciğerlerde eozinofil birikimini inhibe eder (27). Başka bir çalışmada, anti-IgE antikorusunun doku eozinofilisi ve hava yolu aşırı duyarlılığı ile birlikte, IgE taşıyan hücrelerin birikimini de azalttığı saptanmıştır (4). Bu bulgu allerjik reaksiyonlarda hava

yolu aşırı duyarlılığının oluşmasında eozinofil birikimi yanında IgE'nin de gerekli olduğunu gösterir.

Ev tozu akarı allerjeni ile immünize edilen sıçanlarda, antijen uyarısından önce verilen anti-IgE, serum IgE seviyelerini düşürmüş, akciğerlere eozinofil girişini ve IL-4 ve IL-5 yapımını inhibe etmiştir. IFN-γ yapımını etkilememiştir (21). Bu çalışmada IgE aracılı mekanizmaların, antijen sunan hücrelerdeki FcεRII'e bağlı antijen-IgE komplekslerinin T hücrelerine antijen sunumunu kolaylaştırarak Th2 yanıtlarının uyarılmasında ve daha sonra hava yollarında eozinofil birikiminde önemli olduğu öne sürülmüştür. Anti-IgE antikoru bu yolu inhibe ederek ve Th2 sitokin yapımını ve eozinofil birikimini baskılamaktadır.

Klinik Çalışmalar

Fahy ve ark.ları, 19 allerjik astmalı hastada 9 kez, 0.5 mg/kg/hafta dozunda intravenöz infüzyon olarak verilen RhuMAB-E25'in, inhale allerjenlere karşı erken ve geç yanıt üzerine etkisini çift kör plasebo kontrollü bir çalışma ile araştırmışlardır (18). RhuMAB-E25 tedavisi ile serum IgE seviyeleri azalmış, erken astmatik yanıt oluşturmak için gerekli allerjen dozu artmış, erken ve geç yanıt sırasında FEV₁'deki ortalama maksimal düşüş azalmıştır. Allerjik astmatik olgularda inhale allerjenlere karşı erken ve geç yanıt baskıladığı ve bu nedenle allerjik astmanın tedavisinde faydalı olabileceği sonucuna varılmıştır. Ayrıca bu bulgular, allerjen uyarısına karşı oluşan erken ve geç faz yanıtlarında IgE'in katkıda bulunduğu düşüncesini desteklemektedir. Ancak bu çalışmada semptomlar ve PEF üzerine anlamlı etki bulunmamıştır. Allerjenlere karşı deri yanıtları azalmamıştır.

Boulet ve ark.larının plasebo kontrollü çift kör çalışmasında, 11 hafif allerjik astmalı hastada, RhuMAB-E25'in FEV₁'de %15 azalmaya yol açan allerjen dozu üzerine olan etkisi incelenmiştir (13). Hastalara RhuMAB-E25, 0, 7, 14, 28, 42, 56, 70. günlerde 1 mg/kg dozda, 5 dakikada intravenöz infüzyon şeklinde uygulanmıştır. Serum serbest IgE seviyeleri tedavi grubunda %89 azalırken, plasebo grubunda değişiklik olmamıştır. Allerjen ile oluşan spesifik erken astmatik yanıt üzerine belirgin inhibitör etkisi gösterilmiştir. Nonspesifik erken yanıt (metakolin PC20) hafifçe düzelmiş, ancak bu

düzelme son dozdan sonra istatistiksel olarak anlamlı olmuştur.

Milgrom ve ark.ları, inhale veya oral kortikosteroid almakta olan 317 orta ve şiddetli allerjik astması olan olguda RhuMAB-E25'in klinik etkinliğini plasebo kontrollü olarak araştırmıştır (28). 20 haftalık tedavinin ilk 12 haftasında kortikosteroid tedavisi devam ederken, yüksek doz (her ng/ml IgE için 5.8 µg/kg) veya düşük doz (her ng/ml IgE için 2.5 µg/kg) RhuMAB-E25'in her iki haftada bir intravenöz injeksiyonu astma semptomlarını ve astma ataklarını anlamlı derecede azaltmıştır. Hava yolu fonksiyonunda orta derecede artış ve bronkodilatör kullanma ihtiyacında azalma ile birlikte hastaların yaşam kalitesi gelişmiştir. Çalışmanın sonraki 8 haftasında RhuMAB-E25 tedavisi devam ederken, inhale veya oral kortikosteroid dozları azaltılmıştır. Yüksek doz ve düşük doz gruplarında plasebo grubuna göre, inhale ve oral kortikosteroid dozlarında daha fazla azaltmalar yapılabilmiş ve bu ilaçların kesilmesinde daha büyük oranlara ulaşılmıştır. Başlangıçta oral kortikosteroid kullanan 35 hastalık grupta, oral kortikosteroid gereksiniminde anlamlı bir azalma olmuş ve yüksek doz grubunda plasebo grubuna göre iki kat daha fazla hasta oral kortikosteroid kullanımını durdurabilmiştir. Kortikosteroid dozunda azalma olmasına karşın semptomlardaki düzelme 20. haftaya kadar devam etmiştir (28). Olguların PEF değerlerinde anlamlı düzelme olmuştur. Serum serbest IgE konsantrasyonları ilk dozdan sonra hızla (birinci günde, 1 saat içinde) azalmaya başlamış, 20 hafta sonra serum serbest IgE konsantrasyonları %95'den fazla azalmıştır. Total IgE konsantrasyonları ise zamanla artıp ve 21. günde platoya ulaşmıştır.

Fahy ve ark.ları RhuMAB-E25'in aerosol formunu, 33 hastada plasebo kontrollü olarak denemişlerdir (29). RhuMAB-E25'in direkt olarak hava yollarına aerosol şeklinde, günlük 1 veya 10 mg dozlarında, 8 hafta süreyle alınımı, dolaşımdaki IgE seviyelerini azaltmamış ve allerjen uyarısına erken yanıtı etkilememiştir. RhuMAB-E25 hasta serumunda tespit edilmiştir. Bir hastada RhuMAB-E25'e karşı IgG ve IgA antikorları gelişmiştir. Bu sonuçlar RhuMAB-E25'in sistemik olarak alınması gerektiğini ve aerosol yolun parenteral yoldan daha immünojenik olduğunu göstermektedir. Bu yolun etkisiz olmasının olası nedenleri, IgE'yi nötralize

edebilecek yeterli RhuMAB-E25 konsantasyonuna ulaşamaması veya bu yolun immünojenik olması nedeniyle RhuMAB-E25'i nötralize eden antikorların oluşması olabilir.

Tolerabilite

Fahy ve ark.larının çalışmasında RhuMAB-E25, iyi tolere edilmiş ve allerjik reaksiyonlar gözlenmemiştir (18). Boulet ve ark.larının çalışmasında bir hastada ilk dozdan sonra jeneralize ürtiker nedeniyle tedavi sonlandırılmıştır (13). Milgrom ve ark.larının çalışmasında hastaların 17'sinde (%5.3) tedavinin ilk gününde infüzyondan sonra 60 dakika içinde antihistaminiklerle tedavi edilen hafif-orta derecede ürtiker oluşmuştur. Şu ana kadar uygulanan hastaların yaklaşık %2.6'sında ilk dozdan sonra jeneralize ürtiker gözlenmiştir. RhuMAB-E25, kullanmadan önce deri testi ile kontrol yapılmaksızın hastalara güvenli olarak verilebilir (14).

Büyük olasılıkla antikorun humanizasyonundan dolayı RhuMAB-E25'e karşı antikor gelişimi gözlenmemiştir (28). RhuMAB-E25 ile oluşan immün kompleksler retikuloendotelial sistem tarafından uzaklaştırıldığından, böbrek veya diğer organ veya dokuların hasarı gözlenmemiştir. Plasma IgE seviyelerinin azalmasının parazit enfeksiyonlarına karşı bağışıklığı azaltacağı endişesi, sıçanlardaki çalışmalarda sorgulanmıştır. Sürpriz olarak nip-postrongylus ve schistosoma ile enfekte sıçanlarda parazitlerin eliminasyon hızı azalmadan ziyade artmıştır (19).

Diğer Allerjik Hastalıklarda Anti-IgE Kullanımı

Anti-IgE tedavisinde ilk çalışmalar astmada yapılmış olmakla birlikte, allerjik rinit ve atopik dermatit gibi diğer atopik hastalıkların tedavisinde de bu yaklaşımın rolü olabilir. Birçok astmalı hasta diğer allerjik hastalıklara da sahiptir. RhuMAB-E25, IgE seviyelerini azalttığı için, astmaya eşlik eden diğer allerjik hastalıkların da düzelmesine yol açarak, hastaların ilaç kullanma gereksinimini azaltabilir.

Allerjik Rinit

Casale ve ark.larının ragweed'e duyarlı 240 allerjik rinitli hastanın dahil edildiği, çok merkezli çift kör plasebo kontrollü faz II çalışmasında,

RhuMAB-C-25'in etkinliği ve güvenliği araştırılmıştır (14). RhuMAB-E25, polen mevsiminin bir ay öncesinden başlayarak 0, 7, 14, 28, 42, 56, 70, 84. günlerde 0.15 ve 0.5 mg/kg dozda, subkutan veya intravenöz olarak kullanılmıştır. Serbest IgE seviyeleri tedavi öncesi IgE seviyelerine ve doza bağlı olarak düşmüştür. Ancak tedavi grupları ile plasebo grubu arasında klinik etkinlik açısından istatistiksel olarak anlamlı fark gösterilememiştir. Doz tekrarlarının güvenli olduğu ve yeterli dozda verildiğinde allerjik hastalıkların tedavisinde etkili olabileceği sonucuna varılmıştır. İntravenöz veya subkutan yol ile benzer sonuçlar alınmıştır. Bu nedenle konvansiyonel immünoterapideki benzer tedavi şeması uygulanabilir. Bu çalışma RhuMAB-E25 tedavisinde dozun belirlenmesine önemli katkıda bulunmuştur. Yeni rapor edilen 251 mevsimsel allerjik rinitli hastayı içeren çok merkezli plasebo kontrollü bir çalışmada, RhuMAB-E25 300 mg dozda mevsim sırasında 2 veya 3 kez subkutan olarak kullanılmış, burun ve göz bulgularında istatistiksel olarak anlamlı düzelme ve ilaç kullanımında azalma olmuştur (30).

Rekombinan monoklonal fare/insan kimerik anti-insan IgE antikoru olan CGP51901'in polenlere duyarlı 33 olguda yapılan çift kör, plasebo kontrollü faz I çalışmasında, doza bağlı olarak serum serbest IgE seviyelerinde hızlı bir azalma saptanmış, 100 mg verilmesi ile IgE seviyelerindeki baskılanma tedavi öncesi değerlerin %93-99'na ulaşmıştır (17). Ancak histamin salınımında veya deri testi reaktivitesinde anlamlı değişiklik saptanmamıştır. CGP51901'in klinik etkinliği, mevsimsel allerjik rinitli 153 hastada plasebo kontrollü olarak araştırılmıştır (31). CGP51901 tedavisine, mevsim öncesinde başlanmış ve mevsim boyunca her iki haftada bir 6 kez 15, 30 ve 60 mg dozunda devam edilmiştir. Klinik bulgularda düzelmenin serum serbest IgE seviyelerinde %85 veya daha fazla azalma ile birlikte olduğu ve bunun 5000 ng/ml serum CGP51901 konsantrasyonu ile sağlandığı saptanmıştır. Bir hastada enjeksiyondan 15 dakika sonra anafilaksi tablosu gelişmiştir. Bunun dışında CGP51901 iyi tolere edilmiştir.

Sonuç

IgE'ye karşı elde edilmiş olan rekombinan humanize monoklonal antikor olan RhuMAB-E25 ile yapılan klinik çalışmalarda, bu yeni yaklaşımın

allerjik astmanın tedavisinde faydalı olabileceği sonucuna varılmıştır. Milgrom ve ark.larının çalışmasındaki bulgular, anti-IgE antikor tedavisinin oral steroid ihtiyacı duyan şiddetli astmalı hastalarda oral steroid dozunun azaltılmasını veya kesilmesini ve bu şekilde, bu ilaçların uzun süreli kullanımına bağlı yan etkilerin elimine edilmesini sağlayacağını gösterir. Diğer taraftan kortikosteroidlere bağımlı astma için metotreksat, siklosporin, altın gibi alternatif tedaviler zordur ve yüksek yan etki riskine sahiptirler (32). Atopik olmayan veya intrensek astmalı hastalarda IgE'nin hava yollarında lokal olarak üretilebileceği ve anti-IgE antikorunun bu nedenle bu hastalarda da etkili olabileceği öne sürülmüştür (33).

Allerjen immünoterapisi, allerjen spesifik bir tedavidir. RhuMAB-E25 ise antijen spesifikliğinden bağımsız olarak dolaşımdaki IgE miktarını azaltır, IgE'yi inhibe eder. Bu nedenle polisensitize hastalarda allerjen non-spesifik bir yaklaşım olan anti-IgE tedavisi tercih edilebilir. RhuMAB-E25'in intravenöz enjeksiyon şeklinde verilmesi, humanize monoklonal antikor üretiminin pahalı olması tedavinin dezavantajlarını oluşturmaktadır.

KAYNAKLAR

1. Burrows B, Martinez FD, Halonen M, Barbee RA, Cline MG. Association of asthma with serum IgE levels and skin-test reactivity to allergens. *N Engl J Med* 1989; 320: 271-7.
2. Sears MR, Burrows B, Flannery EM, Herbison GP, Hewitt CJ, Holdaway MD. Relation between airway responsiveness and serum IgE in children with asthma and in apparently normal children. *N Engl J Med* 1991; 325:1067-71.
3. Pollart S, Chapman M, Fiocco G, Rose G, Platts-Mills A. Epidemiology of acute asthma: IgE antibodies to common inhalant allergens as a risk factor for emergency room visits. *J Allergy Clin Immunol* 1989; 83:875-82.
4. Haile S, Lefort J, Eum SY, Dumarey C, Huerre M, Heusser C, Vargaftig BB. Suppression of immediate and late responses to antigen by a non-anaphylactogenic anti-IgE antibody in a murine model of asthma. *Eur Respir J* 1999; 13:961-9.
5. Salvi SS, Babu KS. Treatment of allergic asthma with monoclonal anti-IgE antibody. *N Engl J Med* 2000; 342: 1292-3.
6. Stadler BM. Anti-IgE autoantibodies in asthma: a diagnostic artefact or an explanation for non-allergic asthma? *Rev Med Suisse Romande* 1994; 114:199-201.
7. Shakib F, Smith SJ. In vitro basophil histamine-releasing activity of circulating IgG1 and IgG4 autoanti-IgE antibodies from asthma patients and the demonstration that anti-IgE modulates allergen-induced basophil activation. *Clin Exp Allergy* 1994; 24:270-5.

8. Iwamoto I, Nawata Y, Koike T, Tanaka M, Tomioka H, Yoshida S. Relationship between anti-IgE autoantibody and severity of bronchial asthma. *Int Arch Allergy Appl Immunol* 1989; 90:414-6.
9. Fahy JV. Reducing IgE levels as a strategy for the treatment of asthma. *Clin Exp Allergy* 2000; 30 (Suppl 1):16-2.1.
10. Shakib F, Hooi DS, Smith SJ, Furmonaviciene R, Sewell HF. Identification of peptide motifs recognized by a human IgG autoanti-IgE antibody using a phage display library. *Clin Exp Allergy* 2000; 30:1041-46.
11. Presta LG, Lahr SJ, Shields RL, Porter JP, Gorman CM, Fendly BM, Jardieu PM. Humanization of an antibody directed against IgE. *J Immunol* 1993; 151:2623-32.
12. Saban R, Haak-Frendscho M, Zine M, Ridgway J, Gorman C, Presta LG, Bjorling D, Saban M, Jardieu P. Human FcERI-IgG and humanized anti-IgE monoclonal antibody MaE11 block passive sensitization of human and rhesus monkey lung. *J Allergy Clin Immunol* 1994; 94:836-43.
13. Boulet LP, Chapman KR, Cote J, Kalra S, Bhagat R, Swystun VA, Laviolette M, Cleland LD, Deschesnes F, Su JQ, DeVault A, Fick RB Jr, Cockcroft DW. Inhibitory effects of an anti-IgE antibody E25 on allergen-induced early asthmatic response. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 155:1835-40.
14. Casale TB, Bernstein IL, Busse WW, LaForce CF, Tinkelman DG, Stoltz RR, Dockhorn RJ, Reimann J, Su JQ, Fick RB Jr, Adelman DC. Use of an anti-IgE humanized monoclonal antibody in ragweed-induced allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 1997; 100:110-21.
15. Shields RL, Whether WR, Zioncheck K, O'Connell L, Fendly B, Presta LG, Thomas D, Saban R, Jardieu P. Inhibition of allergic reactions with antibodies to IgE. *Int Arch Allergy Immunol* 1995; 107:308-12.
16. Haak-Frendscho M, Robbins K, Lyon R, Shields R, Hooley J, Schoenhoff M, Jardieu P. Administration of an anti-IgE antibody inhibits CD23 expression and IgE production in vivo. *Immunology* 1994; 82:306-13.
17. Corne J, Djukanovic R, Thomas L, Warner J, Botta L, Grandordy B, Gyax D, Heusser C, Patalano F, Richardson W, Kilchherr E, Staehelin T, Davis F, Gordon W, Sun L, Liou R, Wang G, Chang TW, Holgate S. The effect of intravenous administration of a chimeric anti-IgE antibody on serum IgE levels in atopic subjects: efficacy, safety, and pharmacokinetics. *J Clin Invest* 1997; 99:879-87.
18. Fahy JV, Fleming HE, Wong HH, Liu JT, Su JQ, Reimann J, Fick RB Jr, Boushey HA. The effect of an anti-IgE monoclonal antibody on the early- and late-phase responses to allergen inhalation in asthmatic subjects. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 155:1828-34.
19. Jardieu PM, Fick RB Jr. IgE inhibition as a therapy for allergic disease. *Int Arch Allergy Immunol* 1999; 118: 112-5.
20. Sutton BJ, Gould HJ. The human IgE network. *Nature* 1993; 366:421-8.
21. Coyle AJ, Wagner K, Bertrand C, Tsuyuki S, Bews J, Heusser C. Central role of immunoglobulin (Ig) E in the induction of lung eosinophil infiltration and T helper 2 cell cytokine production: inhibition by a non-anaphylactogenic anti-IgE antibody. *J Exp Med* 1996; 183:1303-10.
22. Saini SS, MacGlashan DW Jr, Sterbinsky SA, Togias A, Adelman DC, Lichtenstein LM, Bochner BS. Down-regulation of human basophil IgE and FC epsilon RI alpha surface densities and mediator release by anti-IgE-infusions is reversible in vitro and in vivo. *J Immunol* 1999; 162:5624-30.
23. Galli SJ. The Paul Kallos Memorial Lecture. The mast cell: a versatile effector cell for a challenging world. *Int Arch Allergy Immunol* 1997; 113:14-22.
24. Togias A, Corren J, Shapiro G, Reimann JD, von Scheggell A, Wighton TG. Anti-IgE treatment reduces skin test (ST) reactivity[Abstract]. *J Allergy Clin Immunol* 1998; 101:A436.
25. Fox JA, Hotaling TE, Struble C, Ruppel J, Bates DJ, Schoenhoff MB. Tissue distribution and complex formation with IgE of an anti-IgE antibody after intravenous administration in cynomolgus monkeys. *J Pharmacol Exp Ther* 1996; 279:1000-8.
26. Liu J, Lester P, Builder S, Shire SJ. Characterization of complex formation by humanized anti-IgE monoclonal antibody and monoclonal human IgE. *Biochemistry* 1995; 34:10474-82.
27. Heusser CH, Wagner K, Bews JP, Coyle A, Bertrand C, Einsle K, Kips J, Eum SY, Lefort J, Vargaftig BB. Demonstration of the therapeutic potential of non-anaphylactogenic anti-IgE antibodies in murine models of skin reaction, lung function and inflammation. *Int Arch Allergy Immunol* 1997; 113:231-5.
28. Milgrom H, Fick RB Jr, Su JQ, Reimann JD, Bush RK, Watrous ML, Metzger WJ. Treatment of allergic asthma with monoclonal anti-IgE antibody. rhuMAb-E25 Study Group. *N Engl J Med* 1999; 341:1966-73.
29. Fahy JV, Cockcroft DW, Boulet LP, Wong HH, Deschesnes F, Davis EE, Ruppel J, Su JQ, Adelman DC. Effect of aerosolized anti-IgE (E25) on airway responses to inhaled allergen in asthmatic subjects. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160:1023-7.
30. Adelloth E, Rak S, Haahtela T, Aasand G, Rosenhall L, Zetterstrom O, Byrne A, Champain K, Thirlwell J, Cioppa GD, Sandstrom T. Recombinant humanized mAb-E25, an anti-IgE mAb, in birch pollen-induced seasonal allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 106:253-9.
31. Racine-Poon A, Botta L, Chang TW, Davis FM, Gyax D, Liou RS, Rohane P, Staehelin T, van Steijn AM, Frank W. Efficacy, pharmacodynamics, and pharmacokinetics of CGP 51901, an anti-immunoglobulin E chimeric monoclonal antibody, in patients with seasonal allergic rhinitis. *Clin Pharmacol Ther* 1997; 62:675-90.
32. Hill JM, Tattersfield AE. Corticosteroid sparing agents in asthma. *Thorax* 1995; 50:577-82.
33. Menz G, Ying S, Durham SR, Corrigan CJ, Robinson DS, Hamid Q, Pfister R, Humbert M, Kay AB. Molecular concepts of IgE-initiated inflammation in atopic and nonatopic asthma. *Allergy* 1998; 53(45 Suppl):15-21.