

İNTERAKTİF PANEL 3

İnteraktif Panel 3

Astım ve Rinit'te Tedavi Seçenekleri

Moderatörler: Prof. Dr. Müzeyyen Erk | Prof. Dr. Nesil Keleş

Konuşmacılar: Prof. Dr. Levent Soylu | Prof. Dr. Nurhayat Yıldırım | Prof. Dr. Cemal Cingi |
Prof. Dr. Reha Cengizlier | Prof. Dr. Alper Tutkun | Doç. Dr. Cengiz Kırmaz |
Prof. Dr. A. Füsün Kalpaklıoğlu

ASTIM TEDAVİSİNDE İNHALER KORTİKOSTEROİDLER

Prof. Dr. Nurhayat Yıldırım

İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları AD, İstanbul

Astım, değişken hava yolu obstrüksiyonu ve bronş aşırı duyarlılığı ile seyreden, enflamatuvar bir hastalıktır. Günümüz astım tedavisi, obstrüksiyonun, enflamasyonun ve bronş aşırı duyarlılığının azaltılmasını, ortadan kaldırılmasını gerektirir. Obstrüksiyonun, bronş aşırı duyarlılığının ve enflamasyonun tedavisinde en önemli ilaç kortikosteroidlerdir.

Astım tedavisinde hedef organ burun, büyük hava yolları, akciğerler; orta büyüklükteki ve periferik küçük hava yollarıdır. Kortikosteroidler, ölçülü doz inhalerler, kuru toz inhalerler ve nebulazitörler yardımıyla hedef dokuya ulaşırlar. Kortikosteroidler hava yolu duvarındaki enflamasyonun hücrel komponentini etkili bir şekilde kontrol eder. Mediyatör salınımı azalır. Astımda mevcut enflamasyon hücre yüzeyindeki beta-2 reseptörlerin ve sitoplazmadaki glikokortikosteroid reseptörlerin sayısını ve fonksiyonunu da etkiler. İnhaler kortikosteroidler (ICS) beta-2 reseptörlerin fonksiyonlarını iyileştirir, beta-2 reseptörü ile beta-2 agonistin birleşmesini kolaylaştırır. Beta-2 agonistler de (LABA) glikokortikosteroid reseptörü ile birleşmiş inhaler kortikosteroidin nukleusa geçişini, glikokorti-

kosteroid "response" elemanına bağlanmasını kolaylaştırır. İki ilacın birlikte kullanılması hastalığın etkin kontrolünü sağlar. Sigara içilmesi inhaler kortikosteroidlerin etkinliğini azaltır, bu nedenle tedavi süresince hastanın aktif ve pasif sigara dumanından uzak kalması sağlanmalıdır.

Günümüz astım tedavisinde hiç tedavi almamış hastalar, GINA rehberinde belirtildiği gibi, basamak tedavisi doğrultusunda tedaviye başlatılır. Daha önce tedavi almamış hastalarda tedaviye 2. basamaktan başlanması doğru bir seçim olacaktır: 1. düşük doz inhaler kortikosteroid, 2. lökotrien reseptör agonisti ya da sentez inhibitörleri. Hastanın ileri derecede kontrol dışı olduğu saptanmış ise, tedaviye 3. basamaktan başlanabilir. Üçüncü basamakta düşük doz ICS+LABA ilk seçenektir. Tedavi almakta olan ancak yakınmaları kontrol altına alınamamış hastalarda, tedavide kullanılan ilaçlar, tam kontrol elde edilene kadar artırılır. Bu hastalarda önce orta-yüksek doz ICS+LABA ile tedavi başlatılır, gerektiğinde inhaler kortikosteroid dozu artırılır, alternatif ilaçlar, lokotrien reseptör antagonistleri, teofilin eklenebilir. Tam kontrol altına alınan vakalar, bu niteliklerini 3-6 ay boyunca koruduklarında, ilaç dozu azaltılır.

Kaynaklar

1. Global initiative for asthma (GINA). Global strategy for asthma management and prevention. National Institutes of Health, National Heart, Lung and Blood Institute. 2006.
2. Bateman ED, Boushey HA, Bousquet J, et al. Can guideline-defined asthma control be achieved? The Gaining Optimal Control study. Am J Respir Crit Care Med 2004;170:836-844.
3. Rabe KF, Pizzichini E, Stallberg B, et al. Budesonide/formoterol in a single inhaler for maintenance and relief in mild-to-moderate asthma: a randomized, double-blind trial. Chest 2006;129:246-256.

İNTERAKTİF PANEL 3

LÖKOTRIEN RESEPTÖR ANTAGONİSTLERİ

Prof. Dr. Reha Cengizlier

Yeditepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatri AD Pediatrik Alerji BD, İstanbul

Astım, çocukluk döneminin en sık görülen kronik hastalığıdır. Kronik astım tedavisinde korunma, ilaç tedavisi ve immünoterapi uygulanmaktadır. Başarılı bir tedavi için en doğru yaklaşımı belirleme amacıyla çeşitli çalışmalar yapılmıştır. Bunların sonucunda, çeşitli uluslararası ve bazı küçük farklılıklarla ulusal uzlaşi raporları oluşturulmuştur. Bu raporlar, tedavide yol göstericidir. Ocak 2004'te, GINA (Global Initiative for Asthma) heyeti, astım tedavisi ve önlenmesindeki global stratejiyi değiştirmiştir. Eskiden sadece astımın şiddetine göre tedavi planlanırken, artık hastalığın klinik kontrolü ön plana alınmıştır (1-3). Bu yaklaşımda ulaşılmaya istenen hedefler;

1. Normal aktiviteyi sağlamak
 - Okul devamsızlığını önlemek
 - Beden eğitimi derslerine ve fizik aktivitelere katılımı sağlamak
2. Uyku bozukluğunu önlemek ve düzeltmek
3. Astım semptomlarını önlemek
4. Astım ataklarının şiddetlenmesini önlemek
5. Normal solunum sistemi fonksiyonlarını sağlamak
6. Tedavinin yan etkilerini önlemek veya en aza indirmek-tir.

Tedaviye başlarken, hastanın astımın hangi evresinde olduğuna göre tedavi belirlenir. Hafif intermittan, hafif persistan, orta persistan ve ağır astım olabilir. Halen geçerli uzlaşi raporlarına göre, hafif intermittan astımda, sadece semptom dönemlerinde bronkodilatör kullanımı yeterlidir. Hafif persistan ve orta şiddette astımda, inhale kortikosteroidlerin yanı sıra lökotrien reseptör antagonistleri de kullanılmaktadır. Hafif persistan astımda, tek başına kullanılabilir. Orta şiddette astımda, inhale tedaviye eşlik edebilir (4). Şiddetli astımda da kullanılması tartışmalıdır. Bazı çalışmalarda, akut astım atağı tedavisinde etkileri de araştırılmıştır (5). Henüz yaygın kullanıma girmemiştir.

Persistan astımın idame tedavisinde yazılan reçetelerin yaklaşık 1/3'ü lökotrien reseptör antagonistleridir (6). Bunların yaygın kullanımında, kullanım kolaylığı, uzun süre kortizon kullanmaya ait yan etki korkusu önemli rol oynar. Avustralya'da yapılan bir çalışmada, çocuklarda astım tedavisinde montelukast kullanımı 2005'te %8 iken,

2008'de %20'ye çıkmıştır. İngiltere'de 2000 yılında çocuklara 42,000 montelukast reçete edilmiş; 2006'da bu rakam 197,000'e çıkmıştır. Amerika Birleşik Devletlerinde, Afrikan-Amerikan nüfusun yoğun olduğu bölgede, 2002 yılında montelukast kullanım oranı %32'dir. Bu, yaklaşık inhale kortizon kadardır. Bu değer, kortizon korkusuna ve montelukast'ın kullanım kolaylığına bağlanmıştır (7). Lökotrien reseptör inhibitörleri, zafirlukast ve montelukast'tır. Bunlardan montelukast, 2 yaş ve üstü astım tedavisinde kullanılır. Oral olarak günde 1 kez alınır. Biyoyararlanımında yaş farkı yoktur. Emilimi, gıdalardan etkilenmez. İlaçlarla da etkileşime girmez. Plasebodan daha fazla yan etkisi yoktur.

Zafirlukast ise, 7 yaş ve üstü çocuklarda kullanılır. Oral olarak günde 2 kez alınır. Farenjit, rinit, baş ağrısı, gastrit gibi yan etkilere neden olabilir. Karaciğer enzimlerinde geçici yükselme yapabilir. Karaciğer yetmezliği riski için her 2-3 ayda bir enzim bakılması önerilir.

Lökotrien reseptör antagonistlerinde montelukast, daha yaygın bir kullanıma sahiptir. Çalışmaların çoğu montelukast ile yapılmaktadır. İn hale kortizonla ilgili yan etki korkuları ve kullanım uyum güçlüğü nedeni ile montelukast, inhale kortizona alternatif olarak kullanılmıştır. Astımlı çocukları tedavi eden birinci basamak hekimleri ile yapılan bir çalışmada, hekimlerin %47'si, inhale kortizonun 1'den fazla yan etkisinden endişeliydi, %22'sinde ise büyümenin gecikmesi endişesi vardı (4). Montelukastın tek başına kullanımına yönelik çalışmalar, bir derleme ile incelenmiştir. Bu derlemede değerlendirilen çalışmalardan birisinde, çocuklarda, montelukast ile flutikazon karşılaştırılmıştır (MOSAIC çalışması). Montelukast'ın semptom kontrolü, ek ilaç kullanım gereksinimi açısından inhale kortizondan daha zayıf olmadığı, aradaki farkın önemsiz olduğu gösterilmiştir. Bir başka çalışmada, inhale flutikazon ile montelukast karşılaştırılmış, flutikazonun belirgin derecede üstün olduğu, ayrıca maliyetinin de montelukastın sadece 1/3'ü kadar olduğu görülmüştür. İki çalışma da farklı firma desteği ile yapılmıştır. Firmalardan bağımsız yapılan iki ayrı çalışmada, (CLIC çalışması ve PACT çalışması) yine inhale kortizon ve montelukast karşılaştırılmıştır. Çeşitli objektif ve

İNTERAKTİF PANEL 3

subjektif parametreler değerlendirildiğinde, genellikle inhale kortizon lehine sonuçlar çıkmıştır. Sadece küçük yaşta, kısa süreli hastalık grubunda ve idrarda lökotrien düzeyi yüksek olan hastalarda montelukast üstünlüğü görülmüştür (8). İdeal olan, genellemelere göre değil, her hastanın fenotipine, mümkünse genotipine uygun tedavi seçilmesidir. Montelukast, tek başına kullanılacaksa, hasta, 4-6 haftalık bir süre değerlendirilmeli, kontrol altına alınamamışsa inhale kortizona geçilmelidir (9). Montelukastın etkilerini GINA kılavuzundaki gibi yaşlara göre ayrı ayrı değerlendirdiğimizde,

5 yaşından büyük çocuklarda:

Genel olarak etkilidir. Ancak etkisi düşük doz kortikosteroidden azdır. Düşük doz inhale kortikosteroid kullanımına rağmen yeterli kontrol sağlanamayan çocuklarda bu grup ilaçların eklenmesi, belirgin düzelme sağlar, atakları azaltır. Orta şiddette persistan astımlı çocuklarda, kul-

lanılan inhale kortikosteroidde lökotrien düzenleyici eklenmesi daha az, kortikosteroid dozunu artırmak daha çok düzelme sağlar.

5 yaş ve altındaki çocuklarda:

Büyük çocuklardakine ek olarak, 2-5 yaş arası intermitan astımlı çocuklarda virüslerle tetiklenen astım ataklarını azaltır. Önemli yan etkileri yoktur.

Sonuç olarak, inhale kortizon, her yaş grubundan çocuklarda uzun dönem tedavide ilk tercih edilecek ilaçtır. Düşük doz inhale kortizon, uzun süre kullanımda bile güvenlidir. Montelukast, hafif persistan astımda, alternatif bir tedavi olabilir. En önemli özellikleri, oral alımı, kullanım kolaylığına bağlı uyum yüksekliğidir. Uzun dönem tedaviyi belirlerken klinik etkililik, hastanın semptom ve özellikleri, daha önceki tedavilere yanıtı, ailenin ilacı temin ve kullanımındaki doğruluk ile uyum ve ilacın maliyeti göz önüne alınmalıdır.

Kaynaklar

1. 2006 GINA report: global strategy for asthma management and prevention. Available at: <http://www.ginasthma.org>. Accessed January 18, 2007.
2. National Heart, Lung, and Blood Institute. National asthma Education and . Prevention Program. Expert Panel Report 3: Guidelines for the diagnosis and management of asthma. Full report August 2007. Available at: <http://www.nhlbi.nih.gov/guidelines/asthma/asthgdln.pdf>
3. British Thoracic Society, Scottish Intercollegiate Guidelines Network. British Guidelines on the Management of Asthma. A National Clinical Guideline. Revised ed. May 2008. Available at: <http://www.sign.ac.uk/pdf/sign101.pdf>
4. Wahn U, Dass SB. Review of recent results of montelukast use as a monotherapy in children with mild asthma. Clin Ther, 2008; 30: [Theme issue]1026-1035.
5. Harmancı K, Bakırtaş A, Türkteş İ et al. Oral montelukast treatment of preschool – aged children with acute asthma. Ann Allergy Asthma Immunol 2006; 96: 731-5.
6. Scow DT, Luttermoser GK, Dickerson KS. Leukotriene inhibitors in the treatment of allergy and asthma. Am Fam Physician 2007; 75:65-70.
7. Phillips C, McDonald T. Trends in medication use for asthma among children. Curr Opin Allergy Clin Immunol 2008; 8: 232-237.
8. Bacharier LB, Boner A, Carlsen KH, et al. Diagnosis and treatment of asthma in childhood: a PRACTALL consensus report. (Review article) Allergy 2008; 63: 5-34.
9. Jartti T. Inhaled corticosteroids or montelukast as the preferred primary long-term treatment for pediatric asthma? Eur J Pediatr 2008; 167:731-736.

ALERJİK RİNİTTE ANTİHİSTAMİNİKLERİN ROLÜ

Prof. Dr. Alper Tutkun

Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kulak Burun Boğaz AD, İstanbul

Rinit nazal mukozanın burun tıkanıklığı, hapşırık, akıntı gibi şikayetlerle ortaya çıkan hastalıktır. Bu mukozanın bu hastalığı allerjik ya da non-allerjik sebeplerle ortaya çıkabilir. Allerjik rinit tanımında IgE aracılığı ile ortaya çıkan bir enfamasyondan söz edilmektedir. Rinitler içerisinde allerjik rinitlerin oranı %43, nonallerjik rinitlerin oranı %23'tür.

A. rinit çocukluk çağında ortaya çıkan ve yaş ilerledikçe azalan bir hastalıktır. ARIA sınıflamasına göre hastanın yaşam kalitesini etkilemesine göre sınıflandırılır:

İntermittant

- Semptomlar

- Haftada <4 gün veya

- <4 hafta

Hafif

- Uyku normal
- Günlük aktivite normal
- İş-okulda sorun yok
- Ağır semptom yok

Persistan

- Semptomlar
- Haftada >4 gün
- >4 hafta

İNERAKTİF PANEL 3

Orta-Ağır (bir veya fazlası)

- Uykuda sorun
- Günlük aktivitelere sorun
- İş-okulda sorun
- Ağır semptom var

Tanı yöntemleri olarak hikaye, fizik muayene, deri testleri, IgE düzeyleri, nazal sürüntü örnekleri, nazal provokasyon testleri, görüntüleme yöntemleri.

Vazomotor rinit

Diğer etiyolojik nedenlerin ortaya konulmadığı ya da diğer nonalerjik rinit alt tiplerinin ekarte edildiği durumlarda ulaşılan bir tanıdır. Burun parasempatik aktivitesinde artma vardır. Nazal kan akımı değişir ve nazal sekresyon artar. Genel olarak orta yaş sonrası görülür. Bulgular tipik olarak sabahları artar. Sigara dumanı, iritanlar, kimyasal maddeler, parfümler, kötü kokularla alevlenir. Bulgular, ani sıcaklık değişiklikleri ile tetiklenebilir. Göz şikayeti, hapşırık, kaşıntı bulunmaz, fizik muayenede burun kurudur ve kabuklanmalar vardır, hastanın alerjik deri testleri negatiftir ve serum IgE düzeyleri normaldir. Burunda aşırı yanıt ya da reaksiyon sempatik sistemin aktivitesinde azalma, parasempatik sistem aktivitesinde artma, mast hücrelerinde IgE aktivitesinden bağımsız degranülasyon mevcuttur.

NARES

Aspirin duyarlılığı, nazal polip ve IgE'den bağımsız astım ile birlikte (Samter Sendromu) olabilir. Anozmi en sık NARES'te görülür. Eozinofillerden salgılanan proteinler ve kimyasal ajanların nazal mukozal fonksiyonu bozduğu ve enfeksiyona eğilimi arttırdığı düşünülmektedir.

Diğer alerjik rinit nedenleri arasında hipotiroidi, gebelik, progesteron ve östrojen, oral kontraseptif kullanımı, akromegali, antihipertansifler, psikotropik ilaçlar, NSAİİ, aspirin gibi

Alerjik Rinitte Tedavi

- Antihistaminikler
- Kortikosteroidler
- Kromolinler
- Lökotrien Antagonistleri

- Dekonjestanlar
- Antikolinergikler
- İmmünoterapi gibi çok değişik tedavi seçenekleri vardır. Bu ilaçlar arasından hastanın durumuna, uyumuna ve yan etkilerine göre seçim yapılmalıdır.

Antihistaminikler 1930'lardan beri var olan ve A.rinitte 1.seçenek olarak kullanılan ilaçlardır. Birinci kuşak antihistaminikler: Dimenhidramin, doksilamin, prilamin, antazolin, klorfeniramin, hidrokizin, meklizin, prometazin, siproheptadin. Bu ilaçlar histamin ile indüklenen düz kas kontraksiyonunun damar geçirgenliğinde artma, kaşıntı ve salgı artışı gibi etkileri engeller. Erken faz reaksiyonu olan hapşırık, burun akıntısı, kaşıntıya etkiyen geç faz reaksiyonu olan burun tıkanıklığı üzerine etkisi azdır. Etkileri dış salgı bezlerinin salgısının inhibisyonu, santral sinir sistemi depresyonu, antiemetik etki, antiparkinson etki, vestibuler sistem stimülasyonunun engellenmesidir. Özellikle 1. kuşakta görülen sedasyonun performans düşüklüğüne yol açması nedeniyle kazalara sebep olduğu gösterilmiştir. Bu yüzden 2. kuşak antihistaminikler: Akrivastin, loratidin, astemizol, ketotifen, feksofenadin, setirizin, **levosetirizin** geliştirilmiştir.

Son zamanlarda topikal antihistaminikler de sadece burunda sorunu olan hastalarda kullanılabilir. Azelastin ve levokabastinin etkisi kısa sürede başlar, sadece hedef organda etkilidir, yan etkileri düşüktür.

Her hasta farklı bir antihistaminikten fayda görür ve bu yüzden deneme yapılmalı ve doğru olan seçilmelidir. Ama semptomları çok fazla olan hastalarda kortikosteroidlerin etkileri daha fazladır. Vazomotor rinitte 1. seçeneken NARES'te de etkilidir.

Sorular

- Rinit nedir?
- A.rinit ve nonalerjik rinit nedir? Oranları nelerdir?
- Tanı yöntemleri nelerdir?
- Tedavi seçenekleri nelerdir?
- Hastalığın şiddetine göre hangi ilaçlar kullanılır?
- Antihistaminikler nasıl etkilidir?
- 1. kuşak ve 2. kuşak arasındaki farklar nelerdir?
- Topikal antihistaminiklerin avantajları nelerdir?
- Yan etkileri nelerdir?
- Hangi semptomlara daha fazla etkilidir?
- Nonalerjik rinitte tedavide yeri nedir?

İNTERAKTİF PANEL 3

ASTIM TEDAVİSİNDE ANTİHİSTAMİNİKLER

Doç. Dr. Cengiz Kırmaz

Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları AD, İmmünoloji BD, Manisa

Günümüze Kadar

Antihistaminiklerin astım tedavisindeki olası rolleri 50 yıldan fazladır tartışılmıştır. Ancak son dönemlerde alerjik reaksiyonların mekanizmaları ile ilişkili bilgilerimizin artması yanında yeni antihistaminik moleküllerin geliştirilmesi ve bunların eskilere kıyasla ek özelliklerinin bulunması, bu tartışmaları yeniden gün yüzüne çıkarmıştır.

İlk jenerasyon antihistaminiklerin (klorfeniramin, difenhidramin, hidrokisizim ve prometazin gibi) histamin aracı bronkospazmı bloke edebilecekleri düşüncesiyle, 1940'lı yılların sonunda başlayan "astım tedavisinde antihistaminiklerin kullanımı" macerası, 1983'te Shuller'in astımlı çocuklarda antihistaminiklerle ortaya çıkan bronkospazm olayları sonucunda önemli bir darbe yemiştir (1,2). Bu sonuçlar, eski jenerasyon antihistaminiklerin aynı zamanda var olan antiserotoninerjik ve antikolinerjik etkilerine atfedilmiştir. Bunun yanında bu jenerasyon üyelerinin kan-beyin bariyerini kolayca geçip yarattığı yoğun sedatif etkileri de tedavi sırasında önemli doz kısıtlamalarına neden olmuştur.

İkinci jenerasyon antihistaminikleri değerlendirdiğimizde ise, yarar/zarar oranı açısından kabul edilebilir oldukları ve standart dozlarda güvenilir oldukları görülmektedir. Bu nedenle antihistaminiklerin astım tedavisinde sağlayabileceği yararlı etkiler yeniden araştırılmaya başlanmıştır. 1988 yılında ise "American Academy of Allergy and Immunology", rinokonjunktivit tedavisinde kullanılan doz aralığında, eğer endikasyon varsa astımlı hastalarda da kullanılabilirliğini bildirmiştir (3).

Astımda Histaminin Rolü

Histamin, mast hücreleri, bazofiller, düz kas, gastrik mukozaya, santral sinir sistemi ve kemik iliği hücreleri gibi değişik hücrelerde bulunan doğal bir enzimdir. Bugüne kadar saptanan dört tip reseptörü vardır (H1, H2, H3, H4). Bu reseptörlere bağlanarak, alerjik enflamasyon ve immün modülasyon, gastrik asit sekresyonu, bazı hücrelerin çoğalma ve farklılaşması ve yara iyileşmesinde görev alır (4,5).

Alerjik yanıtta rolü çok iyi bir şekilde aydınlatılmış olan bu molekül, çeşitli uyarılar sonucu hava yollarında bulunan mast hücreleri ve bazofillerden salınmaktadır. H1

tipindeki reseptörlerine bağlanıp düz kas kontraksiyonu, vazodilatasyon, mukus salgısı artışı ve mukozal ödeme neden olur (6).

Histamin, direkt kas hücresi stimülasyonu sonucu yanında hava yollarındaki parasempatik aferent sinirleri de etkileyerek, bronkokonstrüksiyona neden olur (7,8). Histamin venüler dilatasyon ve vasküler permeabilite artışı yaparak ve bu sayede plazma proteinleri ve lökositlerin ekstravasküler alana sızmasını sağlayarak, mukozal ödeme neden olur. Ayrıca duysal sinirlerdeki H1 reseptörler aracılığı ile öksürüğe neden olurken, mukozal bezlerdeki H2 reseptörler aracılığı ile de mukus salgılanmasında artışa yol açar. Bunlara ek olarak, hem eozinofiller hem de nötrofiller için kemotaktik etkilidir. Bronşiyal epitelyum reaktivitesini de artırdığı bilinmektedir.

Son dönemde yapılan çalışmalarda bütün bunlara ek olarak başkaca görevleri olduğu da gösterilmiştir. Makrofajların, T lenfositler, epitelyal ve endotelial hücreler ve bunların ürünleri üzerinden önemli düzeyde immünolojik ve proenflamatuvar özellikleri vardır (6). Histamin, E-selektin, hücrelerarası adezyon molekülü-1 (intercellular adhesion molecule-1, ICAM-1), lenfosit fonksiyon antijeni-1 (lymphocyte function antigen-1, LFA-1) yanında prostasiklin (PGI2), trombosit aktive edici faktör (platelet activating factor, PAF) ve lökotrien B4 (LTB4) gibi çeşitli lipid mediyatörlerin ekspresyonlarını artırır. Monosit, makrofaj, endotelial ve dendritik hücrelerden de bazı sitokinlerin (IL-1, IL-6, IL-8, IL-10 ve IL-18) üretimini tetikleyebilir. Monosit ve makrofaj gibi antijen sunan hücrelerde majör histokompatibilite, kompleks (MHC) sınıf II, CD80 ve CD86 moleküllerinin ekspresyonunu artırırken bu hücrelerden lipopolisakkaridle indüklenen tümör nekroz faktörü-alfa (tumor necrosis factor- α , TNF- α) ve IL-12 üretimini azaltır.

H1-antihistaminikler

Son dönemlerde H-antihistaminikler H1-reseptör antagonist yerine "ters agonistler" olarak sınıflandırılmaya başlanmıştır. Bu preparatlar inaktif formda H1-reseptörlerine bağlanmakta ve stabilize olmaktadır; ardında da reseptörü "kararlı inaktif durum"a sokmaktadır (4).

İNTERAKTİF PANEL 3

H1-antihistaminikler şu an için dünya çapında en fazla kullanılan ilaçlardır. Fonksiyonel olarak, sedasyon yapanlar birinci jenerasyon ve bunlara göre, rölatif non-sedatif olan ikinci jenerasyon H1-antihistaminikler şeklinde sınıflandırılırlar. Üçüncü jenerasyon H1-antihistaminikler şeklinde yorumlanan desloratadin, feksofenadin ve levosetirizin gibi preparatlar ise aslında yeni birer molekül olmayıp ikinci jenerasyon ilaçların metabolitleridir. Aslında bu ilaçlar modern ikinci jenerasyon ilaçlar olarak adlandırılmalıdırlar. Üçüncü jenerasyon terimi ise ileride moleküler tekniklerle oluşturulacak olan yeni moleküller için saklı tutulmalıdır.

Birinci jenerasyon H1-antihistaminiklerle tanışmamız 1940'lı yıllara dayanır. Ancak bu preparatlar kolaylıkla kan-beyin bariyerini geçip sedasyon, kognitif fonksiyonlarda bozulma gibi santral sinir sistemi etkileri oluşturmaktadır (9). Bunların dışında bu preparatlar muskarinik reseptörlerde oluşturdukları antagonistik etkilerden dolayı antikolinergik yan etkilere sahiptirler. Ayrıca, α -adrenerjik ve serotoninerjik reseptörlere de afiniteleri vardır.

İkinci jenerasyon H1-antihistaminikler piyasaya 1980'lerde girmiştir. Astemizol, azelastin, setirizin, loratadin ve terfenadin bu jenerasyona verilebilecek örneklerdir. Lipofobik olmaları ve nisbeten daha büyük moleküler yapıya sahip olmaları nedeniyle kan-beyin bariyerini kolayca geçemezler ve bu nedenle de rölatif sedasyona neden olmadıkları bilinir. Bununla birlikte terfenadin ve astemizol'ün önemli düzeyde kardiyotoksik etkileri bu iki preparatın piyasadan kaldırılmasına neden olmuştur.

Son dönemlerde H1-antihistaminiklerin yalnızca H1-reseptörleri bloke etmeleri ile açıklanamayacak olan anti-enflamatuvar ve immünomodülatuvar etkilerinden söz edilmeye başlanmıştır (10,11). H1-antihistaminiklerin bazı mediyatörlerin salınımı, hücre adezyon moleküllerinin ekspresyonu, süperoksit oluşumu, kemotaksis ve sitokin ekspresyonlarını inhibe etmesi sonucu ortaya çıkan anti-enflamatuvar etkileri ile ilgili çok sayıda veri saptanmıştır (12). Bunun yanında, β_2 reseptör sayı ve fonksiyonlarını artırdığına ilişkin kanıtlar da vardır.

Azelastin, setirizin, loratadin ve terfenadin'in alerjik enflamasyonun en önemli efektör hücresi olan eozinofillerin kemotaksisini inhibe ettiği gösterilmiştir. Ayrıca setirizin nötrofilleri, monosit kemotaksisini inhibe etmekte; burun, akciğer ve deriye eozinofil ve nötrofil akümülyasyonunu azaltmaktadır. Bunun yanında ICAM-1, histamin, tirptaz ve LTC4 gibi mediyatörlerin salınımını da inhibe etmektedir. Ayrıca setirizinin, konjunktival uyarı sonucu

meydana getirilen hem erken hem de geç faz yanıtları da azalttığı gösterilmiştir (10). İkinci jenerasyon diğer H1-antihistaminiklerin de bu etkilere sahip olduğuna dair çalışmalar vardır. Ancak bunların metabolitleri olan desloratatin, feksofenadin ve levosetirizine ait bu alanda yeterli bilgi yoktur (10, 13-21).

H1-antihistaminiklerin Astımdaki Klinik Yararları

Yaklaşık 50 yıldan fazladır H1-antihistaminiklerin astımdaki potansiyel etkileri değerlendirilmektedir. Ancak, maalesef rutin kullanım dozlarında birinci jenerasyon pek yararlı olmamıştır, tolere edilemeyen yan etkileri nedeniyle de doz yükseltmek mümkün olmamıştır. İkinci jenerasyon ilaçlarda ise sedasyon yan etkisi doz kısıtlaması açısından çok fazla problem yaratmaz.

Astımda en önemli patojenik olayın hava yolu enflamasyonu olduğunun tanımlanmasının ardından, histaminin immün ve proenflamatuvar etkilerini inhibe edebilmek açısından ikinci jenerasyon H1-antihistaminiklerin astımda potansiyel terapötik etkileri değerlendirilmeye başlanmıştır.

Bronkodilatör etki

Çoğu H1-antihistaminik akut bronkodilatasyon oluşturabilir. Ancak sedasyon etkisinin sınırlayıcılığı kısıtlı olduğu için, ikinci jenerasyon H1-antihistaminikler çok daha yüksek dozlarda kullanılabilir ve daha iyi bronkodilatasyon yaparlar.

Astımda klinik etkililikleri

Konvansiyonel dozun 2-4.5 katına çıktığında terfenadin'in hafif mevsimsel ve yıl boyu astım semptomlarını ve pulmoner fonksiyonları düzelttiği gösterilmiştir (22). Ancak daha ağır astımı olan hastalarda maalesef bu etkisi olmamaktadır.

Setirizin, konvansiyonel dozun 2 katı dozda kullanıldığında hafif mevsimsel veya hafif-orta yıl boyu astımlı hastaların bazılarında pulmoner fonksiyonları ve semptomları düzeltmiştir (23). Ağır astımlı hastalarda ise kullanılmamıştır.

Loratadin rutin dozlarında ve iki kat dozlarda orta düzeyde astımı olanlarda düzelmeye eğilimi yaratmış, ancak daha ağır astımlılarda etkili bulunmamıştır (24). Konvansiyonel dozlarda loratadin ile kombine olarak psödoefedrin verildiğinde, hafif mevsimsel astım semptomlarında düzelmeye sağlanmaktadır (25). Konvansiyonel dozların iki katı loratadin dozlarına lökotrien reseptör antagonisti eklendiğinde astım semptomlarının düzeldiği ve β_2 -agonist ihtiyacında azalma olduğu görülmüştür (26).

İTERAKTİF PANEL 3

Modern H1-antihistaminiklerin astımdaki yeri

Desloratadin, feksofenadin ve levsetirizin gibi modern H1-antihistaminiklerin astımdaki etkileri ile ilgili çok kısıtlı sayıda çalışma vardır. Çalışmaların çoğu uyarı testleri sonucunda ortaya çıkan değişimlere verilen yanıt ve hava yolu enflamasyonunun dolaylı göstergeleri üzerinde yapılmıştır ve bu ilaçların astım semptomları ile akciğer fonksiyonları üzerine olan etkilerini değerlendiren çok daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır (27).

Sonuç

H1-antihistaminiklerin etkilerinin aydınlatılması ve astımdaki patogenetik mekanizmaların ortaya çıkması

ile başlayan “astımda antihistaminik tedavi” macerası “gel-git”ler yaşayan bir odak noktası olmuştur. Ancak sedasyon etkisi nispeten kısıtlı olan yeni jenerasyon ve bunların metabolitleri olan modern H1-antihistaminiklerin dozlarının yükseltilebilmesi ve bu tür ilaçların yalnızca H1 reseptörlerini bloke etmekle kalmayıp bir takım anti-enflamatuvar rollerinin belirlenmesi ardından bu macera yeniden alevlenmiştir. Bu tür ilaçlar ve gelecekte geliştirilmesi çok muhtemel olan daha yeni jenerasyon H1-antihistaminiklerin astımda kullanılması ile ilgili sonuçlar oldukça ilgi çekici olabilir. Bu nedenle bu alan çalışmaya halen oldukça açık gibi görünmektedir.

Kaynaklar

- Herxheimer H. Antihistamines in bronchial asthma. *Br Med J* 1949; 2: 901-5.
- Schuler DE. Adverse effects of brompheniramine on pulmonary function in a subset of asthmatic children. *J Allergy Clin Immunol* 1983; 72: 175-9.
- Sly R, Kemp J. The use of antihistamines in patients with asthma. *American Academy of Allergy and Immunology. J Allergy Clin Immunol* 1988; 82: 481-2.
- Simons FE. Advances in H1-antihistamines. *N Eng J Med* 2004; 351: 2203-17.
- MacGlashan D. Histamine: a mediator of inflammation. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 12: 53-9.
- Gelfand EW. Role of histamine in the pathophysiology of asthma: immunomodulatory and antiinflammatory activities of H1-receptor antagonists. *Am J Med* 2002; 113, 2-7.
- Simons FE. Is antihistamine (H1-receptor antagonist) therapy useful in clinical asthma? *Clin Exp Allergy* 1999; 29 (Suppl. 3): 98-104.
- Malick A, Grant JA. Antihistamines in the treatment of asthma. *Allergy* 1997; 52 (Suppl. 34): 55-66.
- Kay GG. The effects of antihistamines on cognition and performance. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 105: 622-7.
- Walsh GM, Annunziato L, Frossard N, Knol K, Levander S, Nicolas JM, Tagliatalata M, Sharp MD, Tillement JP, Timmerman H. New insights into the second generation antihistamines. *Drugs* 2001; 61: 207-36.
- Walsh GM. The clinical relevance of the anti-inflammatory properties of antihistamines. *Allergy* 2000; 55 (Suppl. 60): 53-61.
- Hayashi S, Hashimoto S. Anti-inflammatory actions of new antihistamines. *Clin Exp Allergy* 1999; 29: 1593-6.
- Agrawal DK. Anti-inflammatory properties of desloratadine. *Clin Exp Allergy* 2004; 34: 1342-8.
- Wilson AM. Are antihistamines useful in managing asthma? *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2002; 2: 53-9.
- Gelfand EW, Appajoyula S, Meeves S. Anti-inflammatory activity of H1-receptor antagonists: review of recent experimental research. *Curr Med Res Opin* 2004; 20: 73-81.
- Gelfand EW, Cui ZH, Takeda K, Kanehiro A, Joetham A. Fexofenadine modulates T-cell function, preventing allergen-induced airway inflammation and hyperresponsiveness. *J Allergy Clin Immunol* 2002; 110: 85-95.
- Ciprandi G, Tosca MA, Cosentino C, Riccio AM, Passalacqua G, Canonica GW. Effects of fexofenadine and other antihistamines on components of the allergic response: adhesion molecules. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 112 (4 Suppl.): 78-82.
- Thomson L, Blaylock MG, Sexton DW, Campbell A, Walsh GM. Cetirizine and levocetirizine inhibit eotaxin-induced eosinophil transendothelial migration through human dermal or lung microvascular endothelial cells. *Clin Exp Allergy* 2002; 32: 1187-92.
- Hasala H, Janka-Junttila M, Moilanen E, Kankaanranta H. Levocetirizine and cytokine production and apoptosis of human eosinophils. *Allergy Asthma Proc* 2007; 28: 582-91.
- Ciprandi G, Cirillo I, Vizzaccaro A, Tosca MA. Levocetirizine improves nasal obstruction and modulates cytokine pattern in patients with seasonal allergic rhinitis: a pilot study. *Clin Exp Allergy* 2004; 34: 958-64.
- Wu P, Mitchell S, Walsh GM. A new antihistamine levocetirizine inhibits eosinophil adhesion to vascular cell adhesion molecule-1 under flow conditions. *Clin Exp Allergy* 2005; 35: 1073-9.
- Taytard A, Beaumont D, Pujet PC, Sapene M, Lewis PJ. Treatment of bronchial asthma with terfenadine: a randomized controlled trial. *Br J Clin Pharmacol* 1987; 24: 743-6.
- Aaronson DW. Evaluation of cetirizine in patients with allergic rhinitis and perennial asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1996; 76: 440-6.
- Ekstrom T, Osterman K, Zetterstrom O. Lack of effect of loratadine on moderate to severe asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1995; 75: 287-9.
- Corren J, Harris AG, Aaronson D, Beaucher W, Berkowitz R, Bronsky E, Chen R, Chervinsky P, Cohen R, Foure J, Grossman J, Meltzer E, Pedinoff A, Stricker W, Wanderer A. Efficacy and safety of loratadine plus pseudoephedrine in patients with seasonal allergic rhinitis and mild asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1997; 100: 781-8.
- Reicin A, White R, Weinstein SF, Finn AF Jr, Nguyen H, Peszek I, Geissler L, Seidenberg BC. Montelukast, a leukotriene receptor antagonist, in combination with loratadine, a histamine receptor antagonist, in the treatment of chronic asthma. *Arch Intern Med* 2000; 160: 2481-8.
- Borade PS, Ballary CC, Currie GP, Lee DKC. Modern H1-antihistamines in asthma. *Drug Discovey Today: Therapeutic Strategies* 2006; 3: 253-9.

İNTERAKTİF PANEL 3

ASTIM VE RİNİT'TE TEDAVİ SEÇENEKLERİ: ANTI-IGE TEDAVİ

Prof. Dr. A. Fusun Kalpaklıoğlu

Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Allerjik Hastalıklar BD, Kırıkkale

Astım ile rinit arasındaki ilişkiyle ilgili olarak ortaya konan fizyolojik, fonksiyonel, immünolojik, patolojik ve klinik kanıtlar, rinit ve astımın, tek hava yolunun farklı komponentleri olduğunu göstermektedir. Bu durumda allerjik enflamasyona yönelik bir tedavinin her iki klinik durum için de yararlı olacağı ortadadır. Allerjik reaksiyonun adımları incelendiğinde, ilk basamak olarak IgE antikorları ideal bir hedef olmaktadır (1).

Etki Mekanizması

Allerjik hastalıkların tedavisinde kullanılmak üzere geliştirilen rekombinan insan monoklonal anti-IgE antikoru (rhuMAB-E2₅=omalizumab), enflamatuvar döngüyü başlamadan inhibe etmektedir (2). Yapılan çalışmalarda, omalizumab tedavisinin spesifik alerjenlere karşı hava yolunda erken ve geç evre allerjik yanıtları anlamlı olarak azalttığı saptanmıştır.

Rekombinan IgG₁ monoklonal anti-IgE antikoru IgE'nin (Fc ϵ 3) parçasına bağlanarak kompleman yolunu aktive etmeyen IgE-anti-IgE kompleksi oluşur. Böylece hücre yüzeyindeki yüksek afiniteli IgE reseptörünün FC ϵ R1 epitopuna bağlanması engellenir. Böylelikle dolaşımdaki serbest IgE ve bazofiller üzerindeki IgE reseptörlerinin sayısı azalır (3).

Ortamda bulunan enflamatuvar mediatörlerin salınımı bloke olur ve özellikle eozinofiller başta olmak üzere, enflamatuvar hücrelerin hava yoluna infiltrasyonu ile özgül ve özgül olmayan bronş hiperreaktivitesi azalır (4).

Astım'da Anti-IgE

Astım, günümüzde hâlâ önemli bir sorun olarak varlığını sürdürmekte, özellikle ağır vakalar birçok hastanın günlük aktivitesini kısıtlamakta ve yaşam kalitesini bozmaktadır. Düzenli olarak yüksek dozda inhale kortikosteroid, uzun etkili β_1 -agonist tedavisine ek olarak lökotrien reseptör antagonisti ve/veya teofiline karşı hâlâ hastanın yaşam kalitesini bozacak derecede sık gündüz semptomları ve gece uykudan uyanmaları olan hastalarda ya da astım nedeniyle son bir yıl içinde en az 2 kez sistemik steroid tedavisi almayı gerektirecek derecede şiddetli astım atakları bulunan hastalarda anti-IgE tedavisi endikedir (5).

Bu tedavinin etkinliğini ve yan etki profilini inceleyen

çalışmalarda, omalizumabın, yıllık atak sayısını kontrol grubuna göre %26-50 oranında azalttığı ortaya konmuştur. Standart astım tedavisine eklenen omalizumabın, klinik olarak önemli şiddette astım alevlenmelerini ve acil servis başvurularını anlamlı olarak azalttığı gösterilmiştir. Öte yandan bu hastalarda sıkça gereksinim duyulan inhale steroid ve kortikosteroid ilaç kullanımını da belirgin olarak azaltmaktadır (6).

Rinit'te Anti-IgE

Omalizumabın, mevsimsel allerjik rinitte doza bağlı olarak klinik yararının olmasının yanı sıra, RQLQ ile gösterildiği gibi, rinite bağlı yaşam kalitesinde de etkili olduğu ortaya konmuştur (7). Bu ilaç tek hastalık durumunda (orta-ağır allerjik astım ve intermittan-persistan allerjik rinit) etkili ve güvenilir sonuçlar vermekle birlikte, komorbid hastalık durumunda etkisinin ne olduğu pek fazla bilinmemektedir (8,9). Hava yolu enflamasyonuna ortak yaklaşımın, astım ve rinit birlikteliğinde olumlu etki göstererek ortak yarar sağlayacağı ortadadır. Kanıta dayalı ilk uzlaşma raporu ARIA'da üst ve alt hava yollarını hedef alan bir basamak tedavisi önerilmektedir.

Anti-IgE'nin allerjik enflamasyonun farklı bölgelerindeki sistemik antienflamatuvar etkisi ve allerjik astımlı ve allerjik rinitli hastalarda anti-IgE tedavisinin klinik yararları, IgE'nin allerjik enflamasyondaki temel rolünü vurgulamaktadır. Rinit tedavisinin astıma bağlı acile başvuru ve hospitalizasyon sayısını azalttığına gösterilmesi, bu hastalarda rinit tedavisinin ne kadar önemli olduğunu göstermektedir. Omalizumab tedavisi uygulanan 405 vakalık bir grupta, gerek nazal ve bronşial semptomlardaki düzelme, gerekse rinit ve astım QOL düzelme, bu sistemik ilacın tek hava yolu hastalığında uygun bir seçenek olduğunu göstermektedir (10). Ancak bu konudaki çalışmaların sayıca artırılmasının ve uzun süreli sonuçlarının dikkatlice değerlendirilmesi gerekmektedir.

Yan Etki

Omalizumab, doğrudan hücre yüzeyine bağlanan IgE ile ilişkiye girip mast hücre ve bazofil degranülasyonuna yol açmadığından, anaflaksi gelişme oranı %0.1'den az bulunmuştur. Reaksiyonlar sıklıkla ilk 2 saatte ortaya çık-

İNTERAKTİF PANEL 3

makla birlikte 2 saatten sonra da gelişebileceği öngörüldüğünden, uygulamanın müdahale olanağı bulunan bir ortamda, sağlık personeli tarafından yapılması önerilmektedir (6). Faz III çalışmalarında omalizumab ve plasebo alan hastalarda nadiren malignite gelişimi gözlemlendiği gibi, kronik helmint enfeksiyonu riskinde de istatistiksel olarak anlamlı olmayan, hafif bir sayısal artış görülmüştür.

Uygulama-Tedavinin Değerlendirilmesi

Avrupa Birliğinde omalizumab, ağır persistan alerjik (total IgE 30-700 IU·mL⁻¹) astımı olup yıl boyu karşılaşılan hava yolu alerjenlerine karşı cilt testi veya *in vitro* testlerde pozitif çıkan erişkinlere ve adolesanlarda (≥12 yaş) astım kontrolünü artırma amacıyla, verilmekte olan tedaviye eklenerek, her 2-4 haftada bir subkutan enjeksiyon şeklinde uygulanmaktadır. Doz ayarlamasında serum total

IgE düzeyinin yanı sıra, hastanın vücut ağırlığı da önemlidir. Hastaların anti-IgE tedavisinden yarar görüp görmedikleri 16. haftada değerlendirilerek, astım kontrolünde belirgin bir düzelme olduğu takdirde tedaviye devam edilmesi, gereksiz ilaç maruziyetini en aza indirirken, tedavinin yararını ve maliyet-etkililiği en üst düzeye çıkarması açısından önem taşımaktadır (11).

Alerjik rinit için halen böyle bir endikasyon olmamakla birlikte, hava yolu enflamasyonuna ortak yaklaşımın, astım ve rinit birlikteliğinde olumlu etki göstererek ortak yarar sağlayacağı ortadadır (12). Ancak, maliyet-yarar analizi omalizumabın ağır astımdaki endikasyonunu desteklemekle birlikte, AR için benzer bir analiz yapılmamıştır. Astım ve rinitteki enflamatuvar olayda IgE'nin oynadığı temel rol göz önüne alınırsa, sistemik anti-IgE tedavisi ortak tedavi yaklaşımında önemli bir rol oynayabilir.

Kaynaklar

1. Poole JA, et al. Targeting the IgE molecule in allergic asthma and asthmatic diseases: Review of the IgE molecule and clinical efficacy. *J Allergy Clin Immunol* 2005;115:S375-385.
2. Hamelman E. The rationale for treating allergic asthma with anti-IgE. *Eur Respir Rev* 2007;16:61-66.
3. Storms W, et al. Allergens in the pathogenesis of asthma: Potential role of anti-immunoglobulin-E therapy. *Am J Respir Med* 2002;1:361-368.
4. Berger P, Scotto-Gomez E, Morimard M, et al. Omalizumab decreases nonspecific airway responsiveness in vitro. *Allergy* 2007;62:154-161.
5. Beeh K-M. Which patients should be treated with anti-IgE? *Eur Respir Rev* 2007;16:85-87.
6. 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. *J Allergy* 2005;60:309-316.
7. Kaliner MA. Omalizumab and the treatment of allergic rhinitis. *Curr Allergy Asthma Rep* 2004;4:237-244.
8. Chervinsky P, Casale T, Townley R, et al. Omalizumab, an anti-IgE antibody, in the treatment of adults and adolescents with perennial allergic rhinitis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2003;91:160-167.
9. D'Amato G. Role of anti-IgE monoclonal antibody (omalizumab) in the treatment of bronchial asthma and allergic respiratory diseases. *Eur J Pharmacol* 2006;533:302-7.
10. 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;59:709-717.
11. Holgate ST. How to evaluate a patient's response to anti-IgE? *Eur Respir Rev* 2007;16:78-84.
12. Humbert M, Boulet LP, Niven RM, et al. Omalizumab therapy: patients who achieve greatest benefit for their asthma experience greatest benefit for rhinitis. *Allergy* 2009; 64:81-84.