

Omalizumab Enjeksiyonu Sonrası Gelişen Anafilaksi ve Status Astmatikus: Olgu Sunumu

Anaphylaxis and Status Asthmaticus after Omalizumab Injection: A Case Report

Mehmet Gencer¹, Zafer Hasan Ali Sak¹, Funda Yalçın¹, Harun Aydoğan², Elif Köse¹

¹Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Şanlıurfa, Türkiye

²Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı, Şanlıurfa, Türkiye

Özet

Abstract

Astımda alerjik enflamasyonun önemi ve IgE'nin oynadığı rol son yıllarda daha iyi anlaşılmıştır. Omalizumab, semptomları diğer ilaçlarla kontrol altına alınamayan orta ve ileri derecede alerjik astımı olan hastalarda etkinliği gösterilmiş anti IgE antikordur. Genellikle iyi tolere edilen bu tedavinin nadir olmakla birlikte potansiyel olarak hayatı tehdit edici anafilaksi riski vardır. Bu olgu sunumunda omalizumaba bağlı anafilaksi olası mekanizmaları ve tedavi yaklaşımları ile önleyici tedbirlerin vurgulanması amaçlandı.

ANAHTAR SÖZCÜKLER: Omalizumab, anafilaksi, status astmatikus

Geliş Tarihi: 09.07.2012

Kabul Tarihi: 22.10.2012

The importance of the role of inflammation in allergic asthma and IgE has been better understood in recent years. Omalizumab is an anti IgE antibody which has demonstrated efficacy among patients with moderate to severe persistent allergic asthma, whose symptoms are inadequately controlled with other agents. This therapy is generally well tolerated but has a potentially life-threatening risk of anaphylaxis. In this case report we aimed to emphasize the mechanism, management and preventive precautions in omalizumab associated anaphylaxis.

KEY WORDS: Omalizumab, anaphylaxis, status asthmaticus

Received: 09.07.2012

Accepted: 22.10.2012

GİRİŞ

Astımda alerjik enflamasyonun önemi ve IgE'nin oynadığı rol son yıllarda daha iyi anlaşılma ve astım tedavisinde antiinflatuar ve antialerjik ajanların kullanım sıklığı giderek artmaktadır. Patolojide önemli rol oynayan alerjik faktörlerin doğrudan hedef alındığı moleküler yöntemler ile astım tedavisine klasik yaklaşıma yeni alternatifler kazandırılmıştır. Omalizumab, yüksek doz inhaler kortikosteroid, inhaler uzun etkili β_2 agonist ve oral lökotrien reseptör antagonisti ve sistemik steroid tedavisine rağmen astımı kontrol altına alınamayan ve serum total IgE düzeyi 30-700 IU/mL arasında olan ağır persistan alerjik astımı olan hastalarda etkinliği gösterilmiş monoklonal anti IgE antikordur [1]. IgE'ye, mast hücre üzerindeki yüksek afiniteli reseptöre (Fc ϵ R1) bağlanacağı bölgeden bağlanarak serumdaki serbest IgE'yi azaltır. Genellikle iyi tolere edilen bu tedavinin nadir olmakla birlikte potansiyel olarak hayatı tehdit edici anafilaksi riski vardır [2]. Bu olgu sunumunda elli yaşında kadın hastada 2. doz omalizumab tedavisi sırasında ortaya çıkan anafilaksin ve status astmatikusun olası oluşum mekanizmaları ve tedavi yaklaşımlarının tartışılması amaçlandı.

OLGU SUNUMU

Elli yaşında kadın hastanın, yirmi yıldır astım ve alerjik rinit tanısıyla düzenli ilaç kullanmasına rağmen semptomları belirgin olarak devam etmekteydi. Hastanın düzenli yüksek doz inhaler kortikosteroid (>800 μ g budesonide), uzun etkili inhaler β_2 agonist (12 μ gr formoterol fumarat), lökotrien reseptör antagonisti (10 mg montelukast sodyum), uzun etkili teofilin, kısa etkili β_2 agonist (salbutamol) ve beraberinde nasal steroid (Triamsinolon asetonid) kullanmasına rağmen sık acil başvuruları mevcuttu. Ayrıca hasta sık oral steroid kullanmaktaydı. Hastanın yapılan fizik muayenesinde, akciğer sesleri dinlemekle azalmış ve bilateral yaygın ronküsleri mevcuttu. Serum IgE düzeyi 103 IU/mL idi. Deri prick testi ev tozu akarları ve polenlere karşı pozitif olan hastaya omalizumab tedavisi planlandı. Kliniğimiz içinde monitorizasyon ve acil müdahale imkanı olan birimizde 72 kg olan hastaya omalizumab 300 mg/ay dozunda, subkutan olarak uygulandı [3]. İlk tedavi dozunda herhangi bir semptom izlenmeyen hasta, tedavisi düzenlenerek bir sonraki dozda tekrar değerlendirilmek üzere taburcu edildi.

Bir ay sonra gerekli monitorizasyon sağlandıktan sonra yapılan ikinci doz omalizumab (300 mg/ay) uygulamasında dakikalar içinde hastada bulantı, ağızda metalik tat ve kötüleşme hissini takiben nefes darlığında artış, stridor ve wheezing,

Bu olgu, 15. Türk Toraks Derneği Kongresi'nde (11-15 Nisan 2012, Antalya), poster olarak sunulmuştur

Yazışma Adresi / Address for Correspondence: Funda Yalçın, Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Şanlıurfa, Türkiye

Tel: +90 505 502 51 12 E-posta: drfundayalcin@yahoo.com



yüzde kızarıklık ve karın ağrısı izlendi. Kan basıncı non invazif yöntemlerle 75/45 mm/Hg olan hastanın kalp hızı 132/dk idi. Şuur bulanıklığı başlayan hastaya omalizumab tedavisi sonlandırılarak derhal 0.25 mg IV adrenalin, antihistaminik (2 mL klorfeniramin maleat), sistemik steroid (1 mg/kg metil prednizolon), bronkodilatör tedavi (2.5 mg salbutamol nebül) ve 2 lt/dk oksijen tedavisi başlandı. Hastanın bulgularının aniden başlaması döküntü ve solunum sistemi bulgularının olması, kan basıncının aniden düşmesi, karın ağrısının olması ve olası bir alerjene maruziyet hikayesi de olduğu için World Allergy Organization kılavuzuna göre anafilaksi tanısı konuldu [4]. Hastanın dakikalar içinde anafilaksi bulgularında düzelme, stridorda azalma izlendi. Hastanın genel durumunda düzelme ve solunum sıkıntısında azalma olmakla birlikte yüzünde ve vücudunda yaygın kızarıklık artışı ve şişlik izlendi. Şişlik kısa sürede geriledi ancak yüz ve ciltteki kızarıklık günlerce devam etti. Anafilaksi tablosu yarım saat ile bir saat içinde geriledi. Sonrasında wheezing ve solunum sıkıntısı zaman zaman artışlar gösterdi. Devamında 5 gün süren ağır astım atağı tablosu ile klinikte takip ve tedavi edildi. Semptomlarının düzelmesi üzerine kontrolleri yapılarak, omalizumab tedavisi sonlandırılıp önerilerle taburcu edildi.

TARTIŞMA

Omalizumab ile ilişkili anafilaksi sıklığı %0.2-0.09 arasında bildirilmektedir [2]. Bildirilen olgularda fatalite görülmemiş ve endotrakeal entübasyon ihtiyacı ortaya çıkmamıştır. 2008 yılından bu yana ülkemizde ruhsat ve kullanım onayı alan omalizumabın kullanımı ile ilgili bugüne kadar geçen sürede ülkemizden bildirilmiş başka bir anafilaksi olgusu yoktur. Omalizumab kullanımı ile ilgili ülkemiz verilerini göstermesi açısından önemli bir çalışma olan Bavbek ve ark.'nın [5] Anti-IgE ile ilgili gerçek yaşam verilerini sunduğu çalışmada 18 allerjik ağır astımlı hastaya omalizumab tedavisi uygulanmış ve sadece 1 hastada (%6) lokal yan etki görülürken hiçbir hastada sistemik yan etki izlenmemiştir. Bununla birlikte kullanım alanı giderek artan bu ilacın klinik uygulamalarında hasta güvenliğini artırmak için klinik kılavuzlar yolu ile çeşitli önerilerin yaygınlaştırılması amacıyla çalışmalar yürütülmektedir [6].

Bu anafilaksinin olası mekanizmaları üzerinde tam bir fikir birliği yoktur. Suçlanan mekanizmalar arasında omalizumaba karşı önceden oluşan anti allotipik veya anti idiotipik

antikorlar (IgE veya IgG) yer alır [7]. Bu olguda da ilk doz uygulamasında sorun yaşanmazken, ikinci uygulamada anafilaksi gelişmiştir. Bir diğer olası mekanizma ilaç formülasyonunda çözünürlüğü artırmak için eklenen maddelerden polisorbata bağlı gelişen hipersensitivite olasılığıdır. Diğer bir hipotez, omalizumab alan bazı hastalarda reaksiyonların omalizumaba karşı değil sıklıkla beraber uygulanan immünoterapi ilaçlarına bağlı olabileceğidir [8]. Son olarak omalizumab tedavisi sırasında başka bir çevresel alerjene karşı bu olayların gelişmiş olabileceği düşünülmektedir. Bizim olgumuza kliniğimizde izole ortamda tek başına omalizumab uygulanırken anafilaksi gelişmiş olması ve hastamızın immünoterapi almıyor olması diğer tedavileri ve çevresel faktörleri sorumlu tutan yaklaşımlara ters düşmektedir.

Anafilasinin kesin tanısı için belirlenmiş klinik kriterler bulunmaktadır. Ciddiyeti ne olursa olsun anafilaksi kesin tanısı için ani başlangıç, semptom ve bulgularda hızla ilerleme ve 2 ya da daha fazla organın etkilenmesi gerekmektedir.

Kullanım sıklığı giderek artan bu ilacın daha güvenilir ve etkili kullanılabilmesi adına Amerika Allerji, Astım ve İmmunoloji Akademisi'nce omalizumab ile ilgili anafilaksi çalışma grubu oluşturulmuştur. Bu grup ilk olarak 2003-2006 yılları arasındaki ilacın piyasaya çıkışı sonrası ilk verileri kullanarak ilk raporunu 2006 yılında yayınlamıştır [7]. Grubun verilerine göre anafilaksi yaklaşık olarak omalizumab enjeksiyonundan sonra %0.09 oranında görülmüştür. Bu olguların %61'i ilk üç enjeksiyondan sonra iki saat içerisinde ve %14'ü de 4. veya daha sonraki enjeksiyonlardan sonra ilk yarım saatte ortaya çıkmıştır. Bu verilere dayanarak grup 2007 yılında 5 basamaklı öneriler raporunu yayınlamıştır (Tablo 1) [7]. Bu önerilerin ilki hastadan tedavinin risklerinin, faydalarının ve alternatiflerinin anlatıldığı aydınlatılmış onam formunun alınmasıdır. İkincisi hastaya anafilaksi belirtisi ve bulguları ve tedavi eğitiminin verilmesidir. Üçüncüsü hastanın tedavi sonrası ilk 24 saat içerisinde epinefrin oto enjektörü taşıması ve kullanım şeklinin hastaya öğretilmesidir. Dördüncüsü uygulama öncesi vital bulguların ve bazı akciğer fonksiyonlarının değerlendirilmesidir. Beşincisi ise hastaların her uygulama sonrası 30 dk. gözlenmesi bu sürenin ilk 3 uygulama için 2 saate uzatılması ve bu takip süresinin hastayla risklerin konuşulması sonrası klinik bir kararla modifiye edilebileceğidir. Grup bu raporundan sonrada veri toplamaya devam etmiş ve bildirilen 127 vakanın ayrıntılı

Tablo 1. AAAAI/ACAAI Omalizumabla ilişkili anafilaksi ortak çalışma grubu 2007 raporu öneriler özeti

1. Aydınlatılmış Onam: Tedavinin riskleri, yararları ve omalizumab (Xolair) tedavisinin alternatiflerini içermeli.
2. Anafilaksi Eğitimi: Hastayı anafilaksi belirtileri, semptomları ve tedavisi konusunda eğit.
3. Epinefrin Otoenjektör*: Hastalara epinefrin oto enjektörü reçete edilmeli ve hastalar otoenjektörün kullanımı konusunda eğitilmelidir. Hastaya epinefrin otoenjektörünü omalizumab enjeksiyonu sırasında ve enjeksiyon sonrasında 24 saat süre boyunca üzerinde taşıması önerilmektedir.
4. Enjeksiyon Öncesi Sağlık Değerlendirmesi: Hastanın vital bulguları ve bazı akciğer fonksiyonları (PEF, FEV₁, vb.) dahil olmak üzere sağlık durumunu değerlendir.
5. Enjeksiyon Sonrası Bekleme Periyodu: Hastalar her enjeksiyon sonrası 30 dakika gözlem altında tutulmalıdır. Bu süre ilk 3 uygulama için 2 saate uzatılmalıdır. Takip süresi hastayla riskler konuşularak klinik bir kararla modifiye edilebilir.

*Ülkemizde epinefrin otoenjektörü halen bulunmamaktadır. Allerji/İmmünoloji uzmanı imzasıyla çıkarılacak rapor ile Türk Eczacılar Birliği'ne başvuruda bulunarak yurtdışından getirilebilmektedir

değerlendirmesini yaparak bu olguların %77'sinin sağlık kuruluşunda iken ortaya çıktığını, pek çok olgunun gerçek bir anafilaksi olarak değerlendirilemeyeceği, veriler arasında değişik varyasyonların olduğu ve hasta ve olay paterninin ilk raporla çok benzeştiği sonucuna varılmıştır [6]. Grubun bir diğer çalışması da omalizumab anafilaksisini önceden tespit edebilmek adına uygun dozda deri testi geliştirilmesidir. 1:100,000 (1.2 mg/mL omalizumab) konsantrasyonunda omalizumabın güvenle deri testi için kullanılabilirliğini, bu protokollerin olası omalizumabla ilişkili anafilaksi geçiren hastalarda denenebileceğini vurgulamışlardır [9].

Opiodler, antibiyotikler, aspirin, ACE inhibitörleri gibi yaygın kullanılan pek çok ilaç kadar anafilaksi riski olmayan omalizumabın, astım hastalarının tedavisinde sağladığı kar zarar oranı hesaba katıldığında gerekli monitörizasyon ve personel eğitiminin sağlandığı kuruluşlarda önerilere dikkat edilerek uygulanması gerektiğini düşünmekteyiz. Ülkemiz şartlarında hasta eğitimine ayrıca önem verilmesi, epinefrin oto enjektörlerinin kullanımında dikkatli olunması gerektiği, ülkemizin kendi verileri ve olay profilleri değerlendirilerek kendi öneri kılavuzumuzun oluşturulmasının da hasta güvenliği açısından faydalı olacağını düşünüyoruz.

Sonuç olarak, omalizumab tedavisinde klinisyenler, anafilaksi ve ağır astım atağı riskini akılda tutmalıdırlar. Hastalara ayrıntılı bilgi verilmeli, tedavi gerekli önlemlerin hazır olduğu ünitelerde uygulanmalı, tedavi sonrası takip süresine dikkat edilmeli, taburculuk sonrası yapılacaklar hastalara iyi aktarılmalıdır. Bütün bu önlemlerle astım tedavisinde yeri ve önemi giderek artan bu ilacın güvenle kullanılabilirliğini düşünmekteyiz.

Çıkar Çatışması

Yazarlar herhangi bir çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

KAYNAKLAR

1. Global Initiative for Asthma: Global Strategy for Asthma Management and Prevention. <http://www.ginasthma.org/guidelines-gina-report-global-strategy-for-asthma.html>. Updated December 2009.
2. Kim HL, Leigh R, Becker A. Omalizumab: Practical considerations regarding the risk of anaphylaxis. *Allergy Asthma Clin Immunol* 2010;6:32. [\[CrossRef\]](#)
3. Novartis Pharmaceuticals Canada Inc: Xolair Prescribing Information. Date of Revision, February 10, 2010.
4. Simons FE, Arduzzo LR, Bilò MB, et al. World Allergy Organization. World Allergy Organization anaphylaxis guidelines: summary. *J Allergy Clin Immunol* 2011;127:587-93. [\[CrossRef\]](#)
5. Bavbek S, Aydın O, Kepil Özdemir S, et al. [Therapy with omalizumab in patients with severe persistent allergic asthma: a real life data in Turkey]. *Tuberk Toraks* 2010;58:425-34.
6. Cox L, Lieberman P, Wallace D, et al. American Academy of Allergy, Asthma & Immunology/American College of Allergy, Asthma & Immunology Omalizumab-Associated Anaphylaxis Joint Task Force follow-up report. *J Allergy Clin Immunol* 2011;128:210-2. [\[CrossRef\]](#)
7. Cox L, Platts-Mills TA, Finegold I, et al. American Academy of Allergy, Asthma & Immunology/American College of Allergy, Asthma and Immunology Joint Task Force Report on omalizumab-associated anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol* 2007;120:1373-7. [\[CrossRef\]](#)
8. Kopp MV, Hamelmann E, Zielen S, et al. Combination of omalizumab and specific immunotherapy is superior to immunotherapy in patients with seasonal allergic rhinoconjunctivitis and co-morbid seasonal allergic asthma. *Clin Exp Allergy* 2009;39:271-9. [\[CrossRef\]](#)
9. Lieberman P, Rahmaoui A, Wong DA. The safety and interpretability of skin tests with omalizumab. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2010;105:493-5. [\[CrossRef\]](#)