

AĞIR ALLERJİK ASTIMDA 1 YILLIK ANTI-IGE (OMALİZUMAB) DENEYİMİMİZ

OUR ANTI-IGE (OMALİZUMAB) EXPERIENCE IN SEVERE ALLERGIC ASTHMA: 1ST YEAR EXPERIENCE

Ferda BİLGİR¹, Bilge ÖZDEMİR², Papatya DEĞİRMENÇİ³,
Bahadır DEDE⁴, Cengiz KIRMAZ⁵

¹İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Tıp Fakültesi Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Allerji ve İmmunoloji, İzmir, Türkiye

²Manisa Devlet hastanesi, Allerji ve İmmunoloji Kliniği, Manisa, Türkiye

³Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Allerji ve İmmunoloji Kliniği, İzmir, Türkiye

⁴Muğla İl Sağlık Müdürlüğü, Halk Sağlığı Müdürlüğü, Muğla, Türkiye

⁵Celal Bayar Üniveristesi Tıp Fakültesi, Allerji ve İmmunoloji Bilim Dalı, Manisa, Türkiye

Anahtar sözcükler: Astım, omalizumab, allerji

Keywords: Asthma, omalizumab, allergy

Geliş tarihi: 24 / 10 / 2017

Kabul tarihi: 30 / 10 / 2017

ÖZ

Amaç: Standart tedavilere yanıtız orta ve ağır alerjik astımda anti IgE (Omalizumab) tedavisinin etkili ve yararlı olduğu bilinmektedir. Bu çalışmada omalizumab tedavisi uyguladığımız alerjik astımlı hastalarımızın verilerinin paylaşılmaması amaçlandı.

Yöntem ve Gereç: Kliniđimizde omalizumab tedavisi uygulanan ağır alerjik astımlı 23 hastanın dosya kayıtları ve bilgi formları retrospektif olarak incelendi. Allerjen duyarlılığı deri prik testi ile saptandı. Omalizumab tedavisi öncesi ve tedavinin 1.yılı sonundaki serum total IgE, Astım Kontrol Testi, kullanılan ilaç sayısı, acil başvurusu, FEV1, FEV1/FVC değerleri karşılaştırıldı.

Bulgular: Yaş ortalaması 45.78±10.71 yıl, hastalık süresi ortalaması 13.69±9.04 yıl olan 23 hastanın %69.6'sı kadın (n=16) idi. Astıma ek olarak hastaların %65.2'sinde alerjik rinit, %34.8'inde

ABSTRACT

Aim: Anti-IgE (omalizumab) therapy is known to be effective and useful in moderate to severe allergic asthma without response to standard treatments. This study aimed to share the data of our allergic asthmatic patients with omalizumab treatment.

Material and Methods: The records and data sheets of 23 patients with severe allergic asthma who underwent omalizumab treatment were retrospectively reviewed in our clinic. Sensitivity to allergen was detected by skin prick test. Serum total IgE, Astma Control Test, number of medications used, urgent admission, FEV1, FEV1 / FVC values were compared before and after omalizumab treatment.

Results: The mean age was 45.78 ± 10.71 years and the mean time of illness of the patients were 13.69 ± 9.04 years. Of the 23 patients, 69.6%

ürtiker, %13'ünde ilaç allerjisi, %8.7'sinde gıda allerjisi, %4.3'ünde latex allerjisi vardı. Ev tozu akarı duyarlılığı %78.3, ev tozu akarı + diğer inhalan allerjen duyarlılığı %21.7 idi. Omalizumab tedavisinin 1.yılı sonunda kullanılan astım ilaçları sayısında, acil başvurusunda, serum total IgE ve FEV1/FVC'de azalma ($P<0.05$), astım kontrol testi puanlarında artma ($P<0.05$) saptandı.

Sonuç: Hastalarımızda omalizumab tedavisinin etkili ve güvenli olduğu, iyi tolere edildiği görüldü. Standart tedavilerle kontrol sağlanamayan ağır alerjik astımlı hastalarda omalizumab tedavisinin yararlı olduğunu düşünmekteyiz.

GİRİŞ

Hava yollarının kronik inflamatuvar bir hastalığı olan astım tüm dünyada yaygın olarak görülmekte ve her yaş grubunu etkilemektedir. Sıklığı giderek artan astımın yol açtığı sosyoekonomik kayıpların, morbidite ve mortalitenin azaltılması için çeşitli öneriler, görüşler ve rehberler oluşturulmuştur (1,2). Araştırmalar tüm çabalara rağmen dünyada ve ülkemizde astım kontrolünün yeterli olmadığını göstermektedir (3,4).

Astım tedavisinde bronkodilatör ve antiinflamatuvar ilaçların çeşitli kombinasyonları kullanılmaktadır. Bu tedaviler inflamasyonun son aşamasındaki mediatörleri bloke eden nonspesifik ajanlardır ve hastalığı yeteri kadar kontrol altına alamamaktadır (5). Son yıllarda diğer hastalıklarda olduğu gibi astımda da patogenezi hedef alan ve enflamasyonun daha erken basamaklarını etkileyen tedavilere yönelik araştırmalar yapılmaktadır. Astımlıların çoğunda patogeneze IgE aracılı mekanizmalar rol oynamaktadır (5,6).

Allerjik astım, IgE aracılı immün mekanizmaları başlattığı, bronş mukozasının kronik inflamasyonu ile karakterizedir. Allerjik inflamasyonu başlatan ve sürdüren ana mediatör IgE'dir. IgE'nin bloke edilmesi mediatör Salınımı engelleyerek erken ve geç faz yanıtları

were female ($n = 16$). In addition to asthma, 65.2% of patients had allergic rhinitis, 34.8% had urticaria, 13% had drug allergy, 8.7% had food allergy, and 4.3% had latex allergies. House dust mite sensitivities were 78.3%, house dust mite + other inhaled allergen sensitivities were 21.7%. The number of asthma medications, serum total IgE and FEV1 / FVC decreased ($P < 0.05$) and asthma control test scores increased ($P < 0.05$) at the end of the 1st year of omalizumab treatment.

Conclusion: It has been shown that omalizumab treatment is effective and safe and well tolerated in our patients. We think that omalizumab treatment is useful in patients with severe allergic asthma who can not be controlled by standard treatments.

azaltır. Omalizumab (anti IgE), IgE'nin yüksek afiniteli reseptörüne (FcεR1) bağlanma yerine karşı geliştirilmiş rekombine humanize monoklonal antikordur. Plazmadaki serbest IgE'yi ve allerjik inflamasyona katılan hücreler üzerindeki yüksek afiniteli reseptör dansitesini azaltarak etki etmektedir (7-9).

Global Initiative for Asthma (GINA) kılavuzunda 5. Basamakta, yüksek doz inhaler kortikosteroid (IKS), inhaler uzun etkili β2 agonist (LABA) ve oral lökotrien reseptör antagonisti (LTRA) veya teofilin tedavisine rağmen astımı kontrol altına alınamayan persistan allerjik astımlı hastalar için Omalizumab önerilmektedir (10). Omalizumab tedavisinin etkili ve güvenli olduğu birçok çalışmada görülmüştür (11-24). Çalışmamızda omalizumab tedavisi uyguladığımız ağır alerjik astımlı hastalarımıza ait verilerin paylaşılması amaçlandı.

GEREÇ VE YÖNTEM

Celal Bayar Üniversitesi Tıp fakültesi Allerji ve İmmunoloji Kliniğinde omalizumab tedavisi uygulanan 18 yaş üstü 23 hastanın dosya kayıtları ve bilgi formları retrospektif olarak incelendi. Çalışma izni hastanemiz etik kurulundan alındı.

Tedaviye yanıtız astım nedeniyle kliniğimize başvuran hastalar ayırıcı tanı, ilaç kullanımı ve komorbid hastalıklar açısından yeniden

değerlendirildi. Tüm hastalara fizik muayene, Solunum Fonksiyon Testi (SFT), Deri Prik Testi (DPT), Astım Kontrol Testi (AKT) yapıldı. AC grafisi, hemogram, sedimentasyon, biyokimya testleri, total IgE düzeyi bakıldı. Gerekliğinde ileri tetkikler ve konsültasyonlar yapıldı. Hastaların tanı ve tedavisi GINA klavuzuna göre yapıldı.

Hasta seçiminde Sağlık Bakanlığı tarafından belirlenen ilaç kullanım uygunluğu kriterleri temel alındı. Bu kriterler; klinik ve fonksiyonel parametrelerle astım tanısı almış, İKS+LABA ve/veya LTRA veya teofilin ile iyi kontrol edilemeyen, serum IgE düzeyi 30-1500 IU/ml, cilt testi veya sIgE ile perennial allerjen (ev tozu akarı, hayvan epiteli, küf sporları) duyarlılığı olan 12 yaş üstü ağır persistan astımlı hastalar şeklindeydi.

Astımlı hastalarda alerjik durumu değerlendirmek için kullanılan primer tanısal yöntem DPT ve kanda spesifik IgE düzeyidir. Hastalarımızda allerjen duyarlılığını saptamak için DPT yapıldı. Allerjen paneli bölgenin bitki örtüsü ve özellikleri dikkate alınarak seçildi. DPT için ev tozu akarları (dermatophagoides farinae, dermatophagoides pterynisus), mantar karışımı, hayvan epiteli (kedi, köpek, hamamböceği), çayır polenleri, ağaç polenleri, yabani ot polenleri ve latex antijeni içeren 45 allerjen ekstresi (Allergopharma, Almanya) kullanıldı.

Omalizumab tedavisinin etkinliğinin değerlendirilmesinde klinik ve fonksiyonel testler kullanılmaktadır. Hastalarımızın fizyolojik ve klinik değerlendirilmesi fizik muayene, SFT, AKT ile yapıldı. SFT'nin, özellikle FEV1 değerinin klinik parametreler ve yaşam kalitesinde düzelme ile korelasyon gösterdiği bilinmektedir. Güncellenen rehberlerde astım tedavisinin yeterliliğinin ortaya konulmasında "kontrol" kavramı kullanılmaktadır. Astım kontrolü, astım belirtilerinin ne derece azaldığını ve

tedavinin amacına ulaşmış olup ulaşmadığını ifade etmektedir. Astım kontrolünün değerlendirilmesi için hem hasta hem de doktor tarafından uygulanabilen, basit, kısa sürede yapılabilen testler geliştirilmiştir. AKT hasta ve doktor tarafından kısa sürede yapılabilen, basit, güvenilir bir ankettir. 5 sorudan oluşmakta ve 5-25 arasında puan verilmektedir. En yüksek puan en iyi kontrolü ifade eder. Astımlı hastalarda AKT'nin güvenilirliği gösterilmiş ve validasyonu yapılmıştır (25,26). Hastalarımızın takibinde tedavinin yeterliliğini değerlendirmek için fizik muayene ve SFT'ye ek olarak AKT kullanıldı. Hastalarımıza uygulanacak Omalizumab dozu, başlangıç IgE düzeyi ve hastanın kilosuna göre standardize edilmiş tablo üzerinden hesaplandı. 2 yada 4 haftada bir subkutan enjeksiyon şeklinde uygulandı ve enjeksiyon sonrası hastalar yan etkiler açısından izlendi (27,28).

Çalışmamızın istatistiksel analizleri SPSS 15.0 bilgisayar programında yapıldı. Tanımlayıcı istatistikler ortalama \pm standart deviasyon (SD), median ve n(%) olarak verildi. Kategorik veriler ki-kare testi ve t-testi ile değerlendirildi. Araştırma grubunun özelliklerinin değerlendirilmesinde Mann-Whitney U Testi, tedavi öncesi ve sonrasının değerlendirilmesinde Wilcoxon Signed Ranks Testi kullanıldı (29). P <0.05 değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Hastalarımızın demografik özellikleri incelendiğinde 23 hastanın 16'sı (%69.6) kadın, 7'si (%30.4) erkekti (K/E:2.3). Yaş ortalaması 45.78 ± 10.71 (yaş aralığı 23-65) yıl, hastalık süresi ortalaması 13.69 ± 9.04 (3-35) yıl olarak bulundu. Çalışmanın başlangıcında hastalarımızın total IgE değeri $38.22-990$ (245.86 ± 244.46) kU/L, FEV1 74.73 ± 25.42 % idi (Tablo 1).

Tablo 1. Hastaların demografik ve hastalık özellikleri

Hasta sayısı (n)	23
Cinsiyet (K,n,%)	16 (%69.6)
Yaş (ortalama±SD, yıl) (min-max)	45.78±10.71 (23-65)
Hastalık süresi (ortalama±SD, yıl) (min-max)	13.69±9.04 (3-35)
Total IgE (ortalama±SD, kU/L) (min-max)	245.86±244.46 (38.22-990.0)
Başlangıç FEV1	74.73±25.42
(ortalama±SD,%)	99

Hastaların ek alerjik hastalıkları incelendiğinde, 15 hastada (%65.2) alerjik rinit, 8 hastada (%34.8) ürtiker, 3 hastada(%13) ilaç allerjisi, 2 hastada (%8.7) gıda allerjisi, 1 hastada (%4.3) latex allerjisi olduğu görüldü (Tablo 2). Hastaların tümünde deri testinde en az bir allerjen pozitif. Allerjen dağılımı incelendiğinde; ev tozu akarı duyarlılığı %78.3 (18 hasta), ev tozu akarı + diğer inhalan allerjenlerin duyarlılığı %21.7 (5 hasta) bulundu.

Aylık kontrollerde hastalar tedavinin etkinliği ve yan etki açısından değerlendirildi. Omalizumab tedavisinin etkinliğinin 16.haftada değerlendirilmesi ve tedaviye yanıt varsa devam edilmesi önerilmektedir (30). Hastalarımızın tedaviye yanıtı 16.haftada yapılan klinik

ve fizyolojik testlerle değerlendirildi ve tüm hastaların omalizumabdan yarar gördüğü gözlenerek tedaviye devam edildi. Tedaviye devam eden hastalar 1 yılı sorunsuz bir şekilde tamamladı. Tedavi etkinliği GINA klavuzuna uygun olarak değerlendirildi (10).

Hastaların tedavi öncesi ve 1 yıllık tedavi sonrası AKT, kullandığı ilaç sayısı, acil başvurusu, FEV1, FEV1/FVC değerleri incelendi (Tablo 3). FEV1 (P=0.896) değerlerindeki farklılık istatistiksel olarak anlamlı değildi. Serum total IgE düzeyi (P=0.008), AKT (P<0.001), kullanılan ilaç sayısı (P<0.001), acil başvurusu (P<0.001), FEV1/FVC (P=0.034) değerlerindeki farklılık istatistiksel olarak anlamlıydı (P <0.05).

Tablo 2. Hastaların ek alerjik hastalıkları ve allerjen duyarlılığı

Ek alerjik hastalık	n (%)
Allerjik rinit	15 (%65.2)
Ürtiker	8 (%34.8)
İlaç allerjisi	3 (%13)
Gıda allerjisi	2 (%8.7)
Latex allerjisi	1 (%4.3)
Deri Prik Testi	
Ev tozu akarı	18 (%78.3)
Ev tozu akarı+diğer	5 (%21.7)
İnhalan allerjenler	

Tablo 3. Tedavi öncesi ve tedavi sonrasının değerlendirilmesi

Özellik	Tedavi öncesi (ortalama±SD)	Tedavi sonrası (ortalama±SD)	P
Total IgE	245.86±244.16	189.64±212.31	0.008*
AKT	10.47±3.62	19.47±3.74	0.000*
İlaç sayısı	3.95±0.70	2.39±0.49	0.000*
Acil başvurusu	8.30±14.25	1.21±0.28	0.000*
FEV1	74.73±25.42	74.65±23.62	0.896
FEV1/FVC	71.21±12.63	76.21±11.15	0.034*

*P<0.05

TARTIŞMA

Omalizumabın orta ve ağır alerjik astımlı hastalarda etkili olduğu birçok çalışmada bildirilmektedir (11-20). Bu çalışmalar çok merkezli olduğu için çok sayıda hastanın verileri değerlendirilerek yapılmıştır. Yakın zamanda yapılan gerçek yaşam verilerinin derlendiği çok merkezli (32 ülkeden ağır allerjik astımlı 4117 hasta) bir çalışmada omalizumabın etkili ve güvenli olduğu belirtilmiştir (17). Türkiye’de yapılan tek merkezli ve çok merkezli çalışmalarda da omalizumabın etkili ve güvenli olduğu gözlenmiştir (21-24).

Bavbek ve ark.’nın yaptığı 18 hastanın değerlendirildiği çalışmada 1.yıl sonunda atak sayısı, acil başvurusu, hastane yatışı, kullanılan ilaç sayısı azalmış, AKT puanları artmıştı. Fakat FEV1 değerleri arasında fark yoktu (21). Hastalarımızda da total IgE, acil başvurusu, kullanılan ilaç sayısı, AKT puanında istatistiksel olarak fark gözlenmesine karşın FEV1 değeri değişikliği istatistiksel olarak anlamlı değildi ($P=0.896$). Sonuçlarımız bu çalışmanın sonuçlarıyla benzerdi. Özgür ve ark.’nın 26 astımlı hastada yaptığı çalışmada ise diğer parametrelerle birlikte FEV1 değerlerinde de düzelme tespit edilmişti (22).

Türkiye’de Yorgancıoğlu ve ark.’nın yaptığı çok merkezli (18 merkez) 18 yaş üstü 110 hastanın (88K,22E) 3 yıllık verilerinin değerlendirildiği çalışmada hastaların astım atak, hastaneye yatış, sistemik steroid kullanımı sayısında azalma, AKT ve FEV1 değerlerinde iyileşme olduğu ve bu sonuçların istatistiksel olarak anlamlı olduğu belirtildi (24). Çalışmamızdaki hasta özellikleri, klinik ve fizyolojik parametrelerdeki iyileşmeler bu çalışmadaki sonuçlar ile benzerdi. Bizim çalışmamızda bu çalışmadan farklı olarak FEV1 değişkenliği istatistiksel olarak anlamlı değildi.

Hastalarımızın tümünde ev tozu akarı duyarlılığı pozitif saptandı (Tablo 2). Güçlü immünojen olduğu bilinen ev tozu akarları astım için ciddi bir risk faktörüdür (6,31,32). Hasta-

larımızda astımla birlikte en sık gözlenen ek alerjik hastalık alerjik rinit (%65.2). Bu iki hastalığın birlikteliğinin sıklığı ve önemi bilinmektedir. Çalışmamızda da bu birliktelik gözlemlendi. Alerjik rinit ve astım epidemiyolojik, patofizyolojik ve terapötik açıdan birbiri ile yakından ilişkilidir. Literatürde alerjik rinit astım birlikteliği ve omalizumabın bu hasta grubundaki yararını gösteren birçok çalışma vardır (6,15,31,32).

Omalizumab tedavisi sırasında istenmeyen reaksiyonların plasebodan farksız olduğu, en sık görülen yan etkinin uygulama yerinde lokal reaksiyon ve baş ağrısı olduğu bildirilmektedir (33,34). Sistemik allerjik reaksiyon ve anaflaksi nadirdir. Çalışmamızda 2 hastada enjeksiyon yerinde hafif lokal reaksiyon (kızarıklık, kaşıntı) gözlemlendi ve lokal soğuk uygulama ile geriledi. Hastalarımızda hastaneye yatış ya da ilaç tedavisi gerektirecek sistemik bir reaksiyon gözlenmedi.

Hastalarımızda omalizumab tedavisinin etkili ve güvenli olduğu, iyi tolere edildiği görülmektedir. Standart tedavilere yeterli yanıt alınmayan ağır alerjik astımlı hastalarda anti IgE tedavisi yararlı olabilir. Omalizumab kullanımında en önemli kısıtlayıcı faktör ilacın maliyetidir. Astım kontrolü ve hastalık maliyeti ilişkisi incelendiğinde, kontrol altında olmayan astım hastalarının maliyetinin diğer astımlı hastalara göre arttığı görülmektedir (35-38). Omalizumab uygulanan hastalarda kullanılan ilaç sayısının, atak sayısının, hastane başvurusunun oldukça azaldığı gözönüne alındığında bu tedavi ile hastalığa bağlı total maliyetin azalacağı öngörülebilir.

Ev tozu akarı pozitif olan astımlı hastalarımızda alerjik rinit birlikteliğinin yüksek sıklıkta görülmesi alerjik hastalığın daha erken aşamasında allerjenin saptanarak etkili ve doğru tedavi edilmesinin önemini hatırlatmaktadır. Astımın mortalite ve morbiditesinin, sosyoekonomik kayıpların azaltılmasında alerjik astımlı hasta grubunun daha erken belirlenmesinin önemli olduğunu düşünmekteyiz.

KAYNAKLAR

1. Pocket Guide for Asthma Management and Prevention, Global Initiative for Asthma (GINA) Report 2016. Available from: <http://www.ginasthma.org/2016-pocket-guide-for-asthma-management-and-prevention/> (Accessed June 28, 2016)
2. D'Amato G. Role of anti-IgE monoclonal antibody (omalizumab) in Panwaker R, Canonic GW, Holgate ST, Lockey RF; Section 2.2 Asthma; World Allergy Organization (WAO) White BOOK on Allergy; WAO; 2011; 33-8.
3. Kurt E, Metintaş S, Başığit I, Bulut I, Coşkun E, Dabak S et al. Prevalance and risk factors allergies in Turkey: Results of a multisentric cross-sectional study in adults. *Eur Respir J* 2009; 33: 724-33.
4. Rabe KF, Adachi M, Lai CKW, et al. Worldwide severity and control of asthma in children and adults: the global asthma insights and reality surveys. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 114: 40-7.
5. Şekerel BE, Gemicioğlu B, Soriano JB. Asthma insights and reality in Turkey (AIRET) study. *Respir Med* 2006; 100: 1850-4.
6. Lugogo NL, MacIntyre NR. Life-threatening asthma: pathophysiology and management. *Respir Care* 2008; 53(6): 726-39.
7. Buhl R. Anti-IgE antibodies for the treatment of asthma. *Curr Opin Pulm Med* 2005; 4: 27-34.
8. D'Amato G. Role of anti IgE monoclonal antibody (omalizumab) in the treatment of bronchial asthma and allergic respiratory diseases. *Eur Respir Pharnal* 2006; 53: 302-7.
9. Karpel J, Massanari M, Geba GP, Kianifard F, Inhaber N, Zeldin RK. Effectiveness of omalizumab in reducing corticosteroid burden in patients with moderate to severe persistent allergic asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2010; 105: 465-70.
10. Global Strategy for Asthma Management and Prevention, GINA Report 2016. Available from: <http://www.ginasthma.org/2016-gina-report-global-strategy-for-asthma-management-and-prevention/> (Accessed June 28, 2016)
11. Lai T, Wang S, Xu Z, Zhang C, Zhao Y, Hu Y, et al. Long-term efficacy and safety of omalizumab in patients with persistent uncontrolled allergic asthma: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep* 2015; 5: 8191.
12. Corren J, Casale T, Lanier B, Buhl R, Holgate S, Jimenez P. Safety and tolerability of omalizumab. *Clin Exp Allergy*. 2009; 39: 788-97.
13. Caminati M, Senna G, Guerriero M, Dama AR, Chieco-Bianchi F, Stefanizzi G, et al. Omalizumab for severe allergic asthma in clinical trials and real-life studies: What we know and what we should address. *Pulmonary pharmacology & therapeutics*. 2015; 31: 28-35.
14. Molimard M, Buhl R, Niven R, et al. Omalizumad reduces oral corticosteroid use in patients with severe allergic asthma: real life data. *Respir Med* 2010; 104: 1381-5.
15. Vignola AM, Humbert M, Bousquet J, et al. Efficacy and tolerability of anti-immunoglobulin E therapy with omalizumab in patients with concomitant allergic asthma and persistent allergic rhinitis: SOLAR. *Allergy* 2004; 59: 709-17.
16. Bousquet J, Cabrera P, Berkman N, et al. The effect of treatment with omalizumab, an anti-IgE antibody, on asthma exacerbations and emergency medical visits in patients with severe persistent asthma. *Allergy* 2005; 60: 302-8.
17. Abraham I, Alhossan A, Lee CS, Kutbi H, MacDonald K. 'Real-life' effectiveness studies of omalizumab in adult patients with severe allergic asthma: systematic review. *Allergy* 2016 *Allergy*; 71: 593-610.
18. Korn S, Thielen A, Seyfried S, Taube C, Kornmann O, Buhl R. Omalizumab in patients with severe persistent allergic asthma in a real-life setting in Germany. *Respir Med* 2009; 103: 1725-31.
19. Brusselle G, Michils A, Louis R, et al. "Real-life" effectiveness of omalizumab in patients with severe persistent allergic asthma: The PERSIST study. *Respir Med* 2009; 103: 1633-42
20. Cazzola M, Camiciottoli G, Bonavia M, et al. Italian reallife experience of omalizumab. *Respir Med* 2010; 104: 1410-6.
21. Bavbek S, Aydın O, Kepil Ozdemir S, Yılmaz I, Celik GE, Demirel YS, et al. Therapy with omalizumab in patients with severe persistent allergic asthma: A real life data in Turkey. *Tuberk Toraks* 2010; 58: 425-34.
22. Ozgur ES, Ozge C, Ilvan A, Naycı SA. Assessment of long-term omalizumab

- treatment in patients with severe allergic asthma long-term omalizumab treatment in severe asthma. *J Asthma* 2013; 50: 687-94.
23. Tat TS, Cilli A. Omalizumab treatment in asthma-COPD overlap syndrome. *J Asthma* 2016; 53: 1048-50.
24. Effectiveness evaluation of anti-IgE treatment at 3rd year: Real life Turkey data Ayşe Arzu Yorgancıoğlu, Ferda Öner Erkeköl, Münevver Erdiñç, Dilsad Mungan, Bilun Gemicioğlu, Zeynep Ferhan Özseker, Papatya Bayrak Degirmenci, Sibel Nayci, Aykut Çilli, Füsün Erdenen, Cengiz Kırmaz, Dane Ediger, Arzu Didem Yalçın, Suna Büyüköztürk, Sami Büyüköztürk, Mustafa Güleç, Rana Isık, Ali Fuat Kalyoncu, Özlem Göksel, Ömür Aydın, Yavuz Havlıcu, İdilhan Baloğlu Ar, Ahmet Erdogdu *European Respiratory Journal* 2016 48: PA3381; **DOI:** 10.1183/1399300.
25. Nathan RA, Sorkness CA, Kosinski M, Schatz M, Li JT, Marcus P, Murray JJ, Pendergraft TB. Development of the asthma control test: A survey for assessing asthma control. *J Allergy Clin Immunol* 2004;113(1):59-65.
26. Schatz M, Zeiger RS, Drane A, et al. Reliability and predictive validity of the Asthma Control Test administered by telephone calls using speech recognition technology. *J Allergy Clin Immunol* 2007;119:336-43.
27. Marcus P. Incorporating anti-IgE (omalizumab) therapy into pulmonary medicine practice. *Chest* 2006;129:466-74.
28. Cox L, Platts-Mills TA, Finegold I, Schwartz LB, Simons FE, Wallace DV. 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(6):1373-7.
29. Zar JH. Biostatistical analysis. 2nd ed. Englewood Cliffs, N.J.: Prentice-Hall, 1984.
30. Strunk RC, Bloomberg GR. Omalizumab for asthma. *N Engl J Med* 2006;354:2689-95.
31. Navarro A, Valero A, Julia B, Quirce S. Coexistence of asthma and allergic rhinitis in adult patients attending allergy clinics: ONEAIR study. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2008; 18:233-8.
32. Nathan RA. Management of patients with allergic rhinitis and asthma: literature review. *South Med J*. 2009;102: 935-41.
33. Corren J, Casale T, Lanier BQ, Blogg M, Reisner C, Gupta N. Omalizumab is well tolerated in adolescent /adult patients (12 years) with moderate-to-severe persistent asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2005;115:75.
34. Sandström T. Targeting immunoglobulin E as a novel treatment for asthma. *Curr Allergy Asthma Rep* 2005;5:109-15.
35. Sullivan SD, Rasouliyan L, Russo PA, Kamath T, Chipps BE; for the TENOR Study Group. Extent, patterns, and burden of uncontrolled disease in severe or difficult-to-treat asthma. *Allergy* 2007; 62:126-33.
36. Seung SJ, Mittman N. Urgent care costs of uncontrolled asthma in Canada, 2004. *Can Respir J* 2005;12:435-6.
37. Santos LA, Oliveira MA, Faresin SM, Santoro LL, Fernandes ALG. Direct costs of asthma in Brazil: a comparison between controlled and uncontrolled asthmatic patients. *Braz J Med Biol Res* 2007;40: 943-8.
38. Accordini S, Bugiani M, Arossa W, Gerzeli S, Marinoni A, Olivieri M, et al. Poor control increases the economic cost of asthma. *Int Arch Allergy Immunol* 2006;141:189-98.

Yazışma Adresi:

Dr. Ferda Bilgir
İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Tıp Fakültesi
Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
Allerji ve İmmunoloji, İzmir, Türkiye
fbilgir@yahoo.com
