

Anti-IgE-terápia: újabb lehetőség az allergiás asthma kezelésére

Magyar Pál

Az immunglobulin E (IgE) centrális szerepet játszik a hörgőnyálkahártya-gyulladás, a légúti hiperreaktivitás patogenezisében és következésképpen a tünetek kiváltásában allergiás asthma bronchialeban.

Az utóbbi években kifejlesztett monoklonális anti-IgE-antitest, az omalizumab az IgE-molekula C_ε3-régiójához kötődik és ezáltal megakadályozza az IgE-molekula kötődését az FC_εRI-receptort hordozó sejtek (hízósejt, bazofil sejt és antigén-prezentáló dendritikus sejt) felszínéhez. Amennyiben az IgE-molekula nem tud a sejtekhez kötődni, az allergénexpozíció következtében ezek a sejtek nem aktiválódnak, nem szabadítanak fel gyulladásos mediátorokat és proinflammatorikus citokineket.

Az omalizumabbal végzett kezelés szignifikánsan csökkentette a hörgőnyálkahártya eozinofil és FC_εRI-receptor-pozitív sejteinek számát és az utóbbiak FC_εRI-receptor-expresszióját.

Kettős vak, kontrollált klinikai vizsgálatokkal kimutatták, hogy az omalizumabkezelés csökkenti az exacerbatiók és a sürgősségi vizitek számát, a szükség szerinti β₂-agonista-használatot és az inhalációs szteroid dózist, javítja a kilégzési áramláskorlátozottságot, az asthmás tüneteket és az asthmával kapcsolatos életminőséget közepes és súlyos asthmában. A kiindulási alacsony FEV₁-érték, a nagy dózisban alkalmazott inhalációs kortikoszteroid, az egy éven belüli sürgősségi asthmakezelés az omalizumabra adott jelentősebb válasz szignifikáns prediktorainak tekintendők.

A gyógyszert a betegek jól tolerálják. A lokális bőrreakciókat kivéve a mellékhatásokat illetően nem publikáltak szignifikáns különbséget az omalizumabot kapó betegek csoportja és a kontrollcsoportok között.

A GINA (Global Initiative for Asthma) lépcsőzetes asthma-protokoll szerint az omalizumab azon súlyos asthmás betegek esetében indikált, akiknél a betegség nem kontrollálható inhalációs kortikoszteroidokkal és hosszú hatású β₂-agonistákkal.

súlyos asthma bronchiale, asthmakezelés, anti-IgE-antitest, omalizumab

A NEW WAY TO TREAT ALLERGIC ASTHMA: ANTI-IGE THERAPY

Immunoglobulin E (IgE) plays a central role in the pathogenesis of the inflammation of the bronchial mucosa and airway hyperreactivity, which in turn produces the symptoms of allergic bronchial asthma.

Omalizumab, the recently developed anti-IgE monoclonal antibody binds to the C_ε3 region of the IgE molecule and thus prevents binding of the IgE to the surface of FC_εRI receptor bearing cells (mast cells, basophils and antigen presenting dendritic cells). In the absence of cell-bound IgE, these cells are not activated and thus do not release inflammatory mediators and proinflammatory cytokines upon allergen exposition.

Treatment with omalizumab significantly decreases the number of bronchial mucosal eosinophils and FC_εRI positive cells, and the FC_εRI receptor expression of the latter.

Double blind controlled clinical studies have demonstrated that omalizumab treatment reduces the number of exacerbations and emergency room visits, the β₂-agonist requirement and the dose of inhaled steroids, improves expiratory airflow limitation, asthmatic symptoms and asthma-related quality of life in patients with moderate to severe allergic asthma. Low baseline FEV₁, the use of high dose inhaled corticosteroids and a history of emergency asthma treatment in the past year are significant predictors of a better response to omalizumab.

Omalizumab is tolerated well by patients. With the exception of local skin reactions, no significant difference in adverse events between patients taking omalizumab and control groups have been reported.

According to the GINA (Global Initiative for Asthma) stepwise therapy protocol of asthma, omalizumab is indicated for severe asthmatics whose symptoms can not be controlled by inhaled corticosteroids and long-acting β₂ agonists.

severe bronchial asthma, asthma therapy, anti IgE antibody, omalizumab

dr. Magyar Pál (levelezési cím/correspondence): Semmelweis Egyetem, Pulmonológiai Klinika/Semmelweis University, Department of Pulmonology; 1124 Budapest, Diósárok út 1/C. E-mail: magyar@pulm.sote.hu

Érkezett: 2006. augusztus 2. Elfogadva: 2006. szeptember 15.

Az asthma bronchiale – amely a hörgőrendszer gyulladással járó betegsége – spontán vagy gyógyszerre reverzibilis légúti áramláskorlátozottság (légúti obstrukció) és következményes nehézlégzés, valamint különböző bronchospasmogen anyagokkal szembeni fokozott reakciókészség (bronchialis hiperreaktivitás – BHR) jellemez (1).

Az asthmabetegség prevalenciája az utóbbi évtizedekben jelentősen megnőtt. Hazánkban a tüdőgyógyászati hálózatban regisztrált prevalencia csaknem megháromszorozódott, ami 2005 végén 196 000 beteget jelentett (2).

Az asthma bronchiale GINA szerinti súlyossági fokozatai (1) közül általában jól kontrollálhatók az intermittáló, az enyhe és nagyrészt a középsúlyos, perzisztáló asthmások csoportjába tartozó betegek (I., II. és III. súlyossági fokozatok) az asthakezelés bázisát képező, a hörgőnyálkahártya asthmás gyulladást gátló inhalációs kortikoszteroidokkal (ICS) és a hörgőgörcsoldó β_2 -agonistákkal (1). A betegek mintegy 5%-át kitevő súlyos asthmások (IV. súlyossági fokozat) egy részénél azonban a bázisterápiát kiegészítő antiasztmatikumok (lassú felszívódású teofillinkészítmények, leukotriénantagonisták) adása mellett sem érhető el kielégítő állapot. Esetükben az exacerbációk és a mortalitás rizikója jelentős mértékben fokozott (3). E betegek egy részénél hatásosak lehetnek az orális kortikoszteroidok (4), de tartós adásuk közismerten súlyos mellékhatásokat okoz.

Az asthmás betegek többségének allergiás (atópiás) eredetű a betegsége, hazánkban arányuk közel 70%-ot teszi ki (2).

Az allergiás asthmásoknál kortól függetlenül a normálisnál magasabb az immunglobulin E (IgE) szintje, és ez jól korrelál a bronchialis hiperreaktivitással, valamint az asthmás tünetek előfordulásával (5, 6). Figyelembe véve ezen megfigyeléseket és az IgE-nek az allergiás asthma patomechanizmusában, a hörgőnyálkahártya krónikus gyulladása fenntartásában játszott kulcsszerepét (7), logikusnak tűnt olyan gyógyszer kifejlesztése, amely az IgE-t és az általa kiváltott mechanizmusokat blokkolja. Az első és jelenleg egyetlen ilyen, klinikai vizsgálatnak alávetett IgE-ellenanyag az omalizumab (Xolair), amely biotechnológiai módszerekkel előállított rekombináns, humanizált, monoklonális anti-IgE-antitest (8).

Az omalizumab hatásmechanizmusa

Az IgE-molekula egy konstans régiójával, a C₃-doménnel kötődik az FC_εRI és FC_εRII sejtfelszíni receptorokhoz (9). Az omalizumab az IgE-molekula e régió-

ójához kapcsolódik. Az asthmás gyulladásban fontos szerepet játszó sejtek közül a hízósejtek, a bazofil és antigén-prezentáló sejtek magas affinitású I-es típusú, míg az eozinofil sejtek alacsony affinitású, és így csak laza, rövid idejű IgE-kötődést lehetővé tevő II-es típusú IgE-receptorokat tartalmaznak. Ha e sejtfelszíni receptorokhoz már hozzákötődött IgE-molekulákhoz allergén kapcsolódik (két IgE-molekula áthidalásával), akkor az adott sejt aktiválódik, degranulálódik. A sejtekben lévő preformált és újonnan termelődő mediátorok, citokinek felelősek a korai és késői típusú asthmás reakcióért, az allergén tartós expozíciója pedig a hosszan perzisztáló asthmás tünetekért. Az omalizumab azzal, hogy kapcsolódik a szabadon keringő IgE-molekulákhoz (1. ábra), megakadályozza azok kötődését az IgE-receptorokhoz hordozó sejtekhez, így nem jön létre az említett sejtek felszínén az IgE-allergén-reakció, vagyis a sejtek aktiválása, degranulálódása.

Omalizumab subcutan adását követően a házipor-atka-allergiás asthmások szérum-szabad-IgE-szintje rövid időn belül a kiindulási érték 1%-ára, és a keringő bazofil sejtek FC_εRI receptordenzitása 3%-ára csökkent (9). Az antigéndózist százszorosára kellett ezekenél a betegeknél emelni ahhoz, hogy elérjék a kezelés előtti cutan teszt reakciónagyságát.

Az FC_εRI-receptor-expresszió csökkentését az antigén-prezentációban szerepet játszó dendritikus sejteken is kimutatták (10), és ez jól korrelált a szérum-szabad-IgE-szint csökkenésével. Az omalizumab nemcsak a nagy affinitású IgE-receptor-expressziót, hanem a dendritikus sejt-számot is csökkentette (11). Feltételezik, hogy az omalizumab a dendritikus antigén-prezentáló sejtek (APC – antigen presenting cell) és IgE receptoraik számának csökkentésével gátolja az antigénfeldolgozást és -prezentációt a T-sejtek felé és ezáltal a TH2-es irányú sejt-differenciációt és sejtaktivációt. Az omalizumab tehát nemcsak az IgE által mediált hiperszenzitivitást gátolja, hanem immunmoduláns hatást is kifejt az allergénspecifikus T-sejtekre (12).

Asthmás hörgőnyálkahártyagyulladást csökkentő hatás

Enyhe, szteroid-előkezelésben nem részesülő perzisztáló asthmában az omalizumabkezelés mind a köpetben, mind a bronchusnyálkahártya biopsziás anyagában a kezelés előtti érték nyolcadára, illetve ötödére csökkentette az eozinofilsejt-számot. Szignifikánsan csökkentette az IgE- és a FC_εRI-pozitív sejtek számát, de nem változtatta meg az FC_εRII-es receptorra pozitív sejt-számot (13).

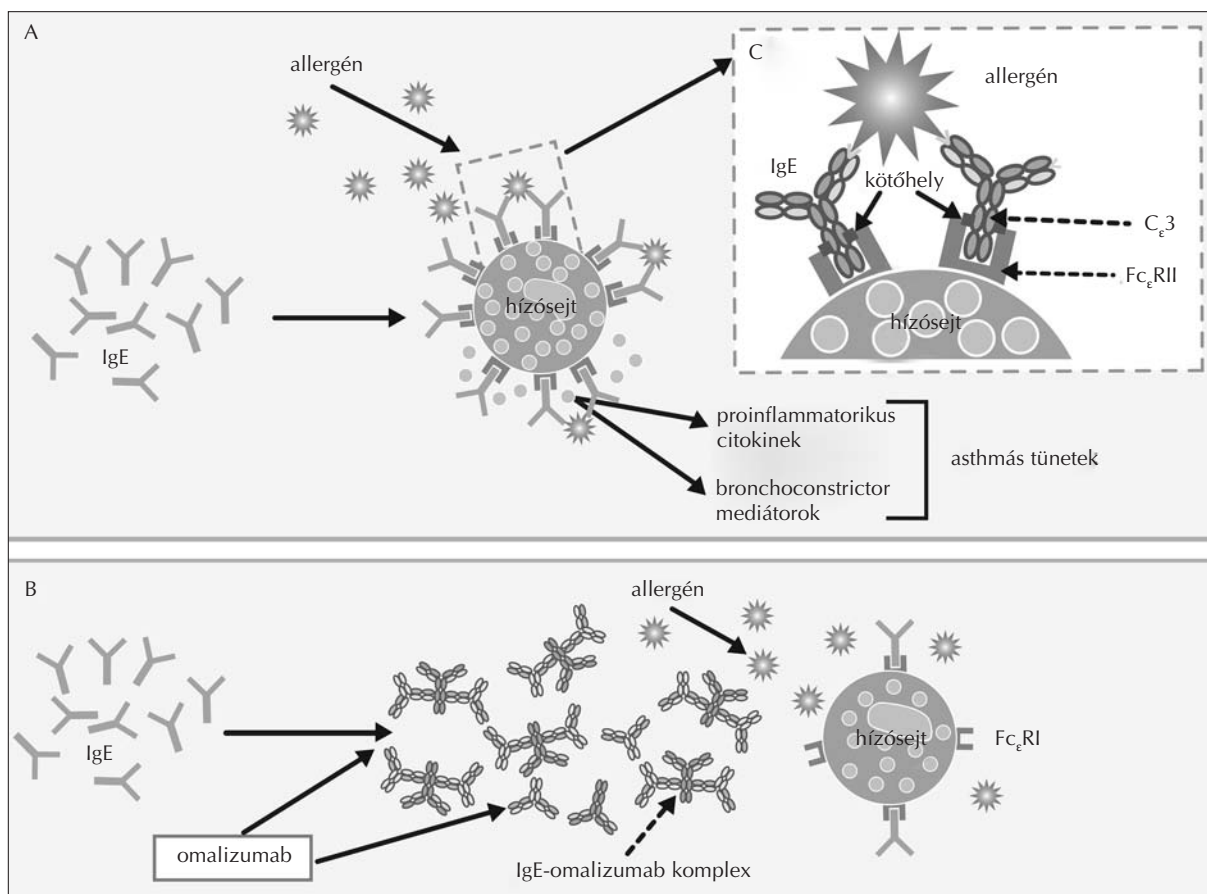
Klinikai hatékonyság

Számos közlemény jelent meg az omalizumab klinikai hatékonyságáról allergiás asthma bronchialeban. Ezek többsége kontrollált, kettős vak vizsgálat, amelyekből egyértelműen kiderül, hogy az omalizumab:

Az omalizumab kapcsolódik a szabadon keringő IgE-molekulákhoz, megakadályozza azok kötődését az IgE-receptorokhoz hordozó sejtekhez, így nem jön létre az említett sejtek felszínén az IgE-allergén-reakció.

1. ÁBRA

Az allergiás asthma bronchiale tüneteinek háttérét képező IgE-allergén-reakció (A) és az omalizumab hatásmechanizmusa. Ábragyarázatot lásd a szöveges részben



- csökkenti az asthmás exacerbációk előfordulását, és a klinikailag jelentős exacerbációk frekvenciáját (14–21), rövidíti az exacerbációk időtartamát (14);
- csökkenti az inhalációs glükokortikoidok iránti igényt (14–19, 22);
- javítja a tüneti pontszámot (14, 15, 19, 20, 22) és a szükség szerinti β_2 -agonista-használatot (14–16, 19, 22), valamint általánosságban az asthmagyógyszerek iránti igényt (17);
- csökkenti a légúti obstrukciót, amelyet a kilégzési másodperctérfogat (FEV_1), illetve a kilégzési csúcsáramlás (PEF) növekedése jelzett (14, 15, 18, 20–22);
- csökkenti az asthmával kapcsolatos sürgősségi ambuláns ellátások és a hospitalizációk számát (23), és az orvosi sürgősségi vizitek számát (21);
- javítja az asthmával kapcsolatos életminőséget (20–22).

Az omalizumab ezen klinikai hatásai nemcsak statisztikailag bizonyultak szignifikánsnak, de klinikai szempontból is jelentősek az e gyógyszert nem kapó kontrollcsoporttal való összehasonlításban. Jól mutatják ezt a megfelelően kontrollált súlyos, perzisztáló asthmás betegcsoportokban omalizumabbal végzett hét kontrollcsoportos vizsgálat összesített elemzésének eredményei (24). Az összességében 4308, vizsgálá-

latba bevont betegből 4002 tartozott a súlyos asthmások csoportjába (GINA IV. fokozat; 92,9%). Az egyes vizsgálatokban a bevonás előtti átlagos inhalációs kortikoszteroid-dózis 677–2785 μg (a hét vizsgálat eredményeinek összesítése után ez az érték 1457 μg) között ingadozott. Az omalizumabot és inhalációs kortikoszteroidokat, illetve (két vizsgálatban) kurrens asthmaellenes kezelést kapók csoportjaiba 2511 beteg tartozott, a kontrollcsoportok betegei placebo- és inhalációs kortikoszteroidokat vagy csak a kurrens asthmaellenes kezelést kapták. Az éves szintre számított átlagos exacerbációk száma a kontrollcsoportéhoz (1,475 exacerbatio/év) viszonyítva 38,3%-kal, a kívánt érték 60%-ával kisebb kiindulási FEV_1 -értéket mutató asthmás betegek esetében pedig a felére csökkent. Az utóbbival azonos eredményt mutatott egy másik vizsgálat, amelyet korábban intubált és intenzív terápiás ellátást igénylő, azaz a mortalitást tekintve nagy rizikójú asthmás betegek bevonásával végeztek (25). Az exacerbációk számát csökkentő hatás mindkét nem esetében egyformán érvénye-

Omalizumab subcutan adását követően az asthmás betegek szérumszabad-IgE-szintje rövid időn belül a kiindulási érték 1%-ára csökkent.

sült, és nem mutatott összefüggést a korrall és az allergiás betegség fennállásának időtartamával (24).

Biztonságosság, tolerálhatóság

A betegek az omalizumabot jól tolerálták (17–20, 22). A vizsgálatok döntő többségében nem mutatkozott lényeges különbség a nem kívánt hatások előfordulását illetően az omalizumabot kapó asthmás és a kontrollcsoport betegek között (14–22). Kivételt képeztek néhány vizsgálatban az injekció beadását követő, többnyire enyhe vagy közepes súlyos lokális bőrtünetek (fájdalom, bőrpír, viszketés, duzzanat) és fejfájás, amelyek előfordulási gyakorisága (>1/100, <1/10) néhány százaléknyit tett ki (16, 21, 22). Nem gyakori (>1/1000, <1/100) nem kívánt mellékhatásként előfordult szédülés, fáradtság, orthostaticus hypotonia, émelygés, dyspepsiára utaló panaszok, urticaria, pruritus és allergiás bronchospasmus.

Helminthiasisok fokozott veszélynek tartósan kitett betegeken a fertőzések előfordulási arányának csekély, nem szignifikáns növekedését figyelték meg. A fertőzések súlyossága és a kezelésre adott válasz azonban változatlan maradt. Súlyos, életet veszélyeztető, az omalizumabmal összefüggésbe hozható nem kívánt hatás nem fordult elő.

Angioedemát, gégeoedemát ritkán (<1/1000) észleltek.

Angioedemát, gégeoedemát ritkán (<1/1000) észleltek.

Az omalizumab adását követően fellépő anaphylaxiás reakciót több mint ötvenezer kezelt beteg közül három esetben írták le. Mindegyik esetben átmeneti ajak- és nem súlyos gégeoedema képében jelentkezett. Az anaphylaxiás reakció ilyen csekély száma azzal magyarázható, hogy a szer nem tud kötődni a hízó- és más sejtek felszínéhez kötött IgE-hez, így nem képes kereszt-kötést létrehozni két IgE-molekula között (12). Ugyancsak nem tudtak kimutatni omalizumabellenes antitestet az e gyógyszerrel kezelt betegek vérében (15, 17).

Az omalizumab nem okoz számottevő változást a klinikai laboratóriumi biztonságossági paraméterekben, illetve a vitális jelekben (14, 16, 18–20).

Az omalizumab helye az asthma kezelésében

Több vizsgálat összesített elemzése (Bousquet, 2005) azt mutatta, hogy az omalizumab a perzisztáló allergi-

ás asthma bronchiale mindegyik súlyossági fokában hat, jóllehet, a vizsgálatok zömét a FEV₁-gyel jellemzett súlyos és részben közepes súlyos asthmás betegekkel végezték.

Nyilvánvaló, hogy nincs értelme a szer adásának intermittáló és enyhe asthmabetegségben (Gina I., II. súlyossági fokozat), valamint a közepes súlyos perzisztáló asthmások (Gina III. fokozat) egy részénél, hiszen ott a betegek jól kontrollálhatók a szokásos antiasztmatikumokkal, ami a közepes súlyos asthmások egy részénél már nem mindig sikerül. Az omalizumabkezelés azon súlyos (FEV₁ ≤65%) allergiás asthmásoknál bizonyult a leghatékonyabbnak, akiknek gyakran volt szükségük az asthma miatt sürgősségi kezelésre, és nagy dózisú inhalációs kortikoszteroidra szorultak. Ezek az anamnesztikus és klinikai jellemzők az omalizumabra való jó reakálás szignifikáns (p <0,05) prediktorainak is tekinthetők (24, 26).

Súlyos perzisztáló asthmában az esetek jelentős részében nem érhető el megfelelő terápiás siker a hagyományos bázis- és kiegészítő gyógyszerekkel. A per os adott szteroid, esetleg a cyclosporin, methotrexat adása mellett némi javulás ugyan még megfigyelhető (felvállalva a mellékhatások komoly rizikóját), de a tünetek gyakran továbbra is jelentősek, és a beteg asthmaval kapcsolatos életminősége sem válik kielégítővé. Nem allergiás asthmában a terápiás lehetőségeink ezen utóbbi gyógyszerekkel ki is merülnek. Az allergiás asthmás betegek esetében azonban az omalizumab új lehetőséget jelent – a bázis és kiegészítésként adott más asthmagyógyszerek mellett mint hozzáadott („add on”) terápia –, mivel lényeges mellékhatást nem okozva jelentősen javíthatja az asthmás beteg tüneteit, a betegséggel összefüggő életminőséget és csökkentheti az exacerbációk számát (24).

Közepes súlyos-súlyos allergiás asthmás betegeken az omalizumabmal végzett vizsgálatok egyértelműen igazolták a szer költség-hatékonyosságát (27). Különösen fontos ez annak ismeretében, hogy az asthmás betegekre eső teljes költségterhek 50%-a az 5-10%-ot kitevő súlyos asthmásoknál realizálódik (28).

A hazai egészségügyi ellátás költségviszonyainak figyelembevételével, az omalizumabmal végzett nemzetközi INNOVATE vizsgálat (21) eredményeinek felhasználásával ez évben elkészült költségelemzés (29) is igazolja a gyógyszer költség-hatékonyosságát az inhalációs kortikoszteroid- és hosszú hatású β₂-agonista-kezelés ellenére sem kielégítő állapotú asthmások esetében. Az elemzés figyelembe vette az omalizumabmal végzett kiegészítő terápia hatását az asthmafellángolások számára, a betegek kezeléséhez tartozó költséghordozókra, a sürgősségi ellátást végző osztályokon tett vizitekre, a nem tervezett orvosi vizitek számára, a kórházi felvételek gyakoriságára és az asthmaval összefüggésben bekövetkező életminőség-változásokra.

Az Amerikai Egyesült Államokban az Élelmiszer és Gyógyszerügyi Hivatal (Food and Drug Administration – FDA) az omalizumab indikációját a közepes súlyos-súlyos, 30–700 IU/ml (1 IU/ml=2,4 µg/ml) IgE-

szinttel rendelkező, 150 kg-nál nem súlyosabb azon betegre terjesztette ki, akiknek a betegsége nem kontrollálható még magas dózisban adott inhalációs kortikoszteroidokkal sem (30).

Mások azoknak a súlyos, perzisztáló asthmától szenvedőknek javasolják, akik csak nagy dózisban adott inhalációs kortikoszteroidokkal kontrollálhatók. Jól ismert, hogy nagy dózisok tartós adása mellett az inhalációs szteroidoknak is vannak mellékhatásaik, illetve e betegek gyakran szorúlnak a súlyos exacerbációk miatt per os szteroid-lökésterápiára (31). A középsúlyos, perzisztáló asthmára csak akkor terjesztik ki az indikációt, ha a beteg asthmája nem kontrollálható inhalációs kortikoszteroidokkal, hosszú hatású β_2 -agonistával és leukotriénantagonistával.

Magyarországon a gyógyszer az Európai Unió tagállamaival egy időben – 2005 októberében – kapott forgalomba hozatali engedélyt az európai gyógyszerügyi hatóságtól, az EMEA-től. Bizonyos országokban, mint Németország vagy Nagy-Britannia – ahol a támogatási befogadás eltér a hazai elbírálástól –, már 2005 novemberében óta széles körben elérhető. Magyarországon támogatási elbírálása jelenleg folyamatban van.

A gyógyszer adagolása a 12 évesnél idősebb asthmás betegeknek az omalizumabkezelés előtti IgE-szinttől és a testsúlytól függő dózisban történik, két- vagy négyhetente subcutan injekció formájában. (A dózis meghatározása az alkalmazási leiratban szereplő táblázatból történik.)

Az omalizumab a tartós (fenntartó, kontrolláló) asthmakezelésre ajánlott. Az asthmás roham vagy akut súlyos asthma kezelésére nem alkalmas.

Allergiás rhinitisben jöllehet, hatásosnak bizonyult a szer (32, 33), de adása a rhinitis jó kontrollját biztosító, olcsó gyógyszerek mellett nem jön szóba. Ugyanakkor ott, ahol a súlyos allergiás asthma miatt indokolt az adása, az asthmához társuló rhinitis tüneteit is jól javítja (20), csökkentheti a rhinitisre adott gyógyszerigényt.

Az, hogy az allergiás asthma patomechanizmusában az IgE centrális szerepet játszik, és hogy az omalizumab képes megkötni a szabadon keringő IgE-t (95–99%-ban), és ezzel blokkolja az allergiás reakciót, azt sugallhatná, hogy ez tartósan adva gyakorlatilag telje-

sen megszünteti a tüneteket. A gyakorlat azonban mást mutat: „csak” jelentős javulás érhető el, és a súlyos allergiás asthmabetegségben szenvedők többségénél továbbra is kisebb-nagyobb mértékben fennállnak a tünetek. Mi lehet ennek a hátterében? Egyrészt a sejteken lévő $FC_\epsilon 3RI$ -receptorok és az omalizumab kompetitíve kötik a szabad IgE-t, tehát bizonyos számban a hízósejtek és bazofil sejtek nagy affinitású receptorain megkötődik az IgE és ezáltal létrejön az allergénexpozíció kiváltotta degranuláció. Másrészt az asthmás betegeknek már kialakult bronchiális hiperreaktivitás omalizumab adására bekövetkező mérséklődése ellenére is fokozott marad a környezeti bronchospasmogen anyagokkal szembeni reakciókészség. Nem szabad megfeledkeznünk arról sem, hogy a hízósejtek, a basophilek, de az eosinophilek is, az IgE mediálta úton kívül alternatív úton is képesek aktiválódni, degranulálódni, amely szintén beindítja a hörgőnyálkahártya gyulladós reakcióját. Ugyancsak fontos megjegyezni azt is, hogy régóta fennálló asthma bronchiale esetén, elsősorban azoknál, akiknél nem volt megfelelő a betegség terápiás kontrollja, a jelentős légúti strukturális átrendeződés (remodelling) már visszafordíthatatlan (reziduális) légúti áramláskorlátozottságot eredményezhet. A gyógyszeres kezelés pedig csak a légúti obstrukció reverzibilis komponenseit képes befolyásolni.

Az omalizumab tehát nem csodaszer, amellyel tartós kezelés mellett az asthma bronchiale minden kellemetlen hatása megszüntethető lenne. Mint jól tolerálható és klinikailag hatékony szernek azonban fontos szerep jut az inhalációs kortikoszteroidokkal és hosszú hatású β_2 -agonistákkal nem kielégítően kontrollálható, súlyos asthmás betegek kezelésében. A GINA legújabb (2005-ös) aktualizált változata is ennek megfelelően a IV. súlyossági fokozatba (IV. terápiás lépcsőbe) pozicionálta az omalizumabot (1).

Az omalizumab jól tolerálható és klinikailag hatékony az inhalációs kortikoszteroidokkal és hosszú hatású β_2 -agonistákkal nem kielégítően kontrollálható, súlyos (GINA IV.) asthmás betegek kezelésében.

IRODALOM

1. Global Initiative for Asthma (GINA). Global strategy for asthma management and prevention. NIH Publication 02-3659 issued January 1995 (Updated 2002, 2003, 2005). At: <http://www.ginasthma.com>.
2. A pulmonológiai intézmények 2005. évi epidemiológiai és működési adatai. Budapest: Országos Korányi TBC és Pulmonológiai Intézet; 2006.
3. Tough SC, Hansel PA, Ruff M, Green FH, Mitchell I, Butt JC. Features that distinguish those who die from asthma from community control with asthma. *J Asthma* 1998;35:657-65.
4. European Network for Understanding Mechanism of Severe Asthma (ENFLUMOSA). The ENFLUMOSA cross-sectional European multicentre study of the clinical phenotype of chronic severe asthma. *Eur Respir J* 2003;22:470-77.
5. Sunyer J, Anto JM, Sabria J, Roca J, Morell F, Rodriguez-Roisin R, et al. Relationship between serum IgE and airway responsiveness in adults with asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1995;95:699-706.
6. Sherill DL, Stein R, Halonen M, Holberg CJ, Wright A, Martinez FD. Total serum IgE and its association with asthma symptoms and allergic sensitisation among children. *J Allergy Clin Immunol* 1999;104:28-36.
7. Lemanske RF Jr, Busse WW. Asthma. *JAMA* 1997;278:1855-73.
8. Estep S, Jarvis B. Omalizumab. *Drugs* 2001;61:253-60.
9. McGlashan DW Jr, Bochner BS, Adelman DC, Jardieu PM, Togias A, McKenzie J, et al. Down regulation of Fc (epsilon) RI expression human basophils during in vivo treatment of atopic patients with anti IgE antibody. *J Immunol* 1997;158:1438-45.
10. Prussin C, Griffith DT, Boesel KM, Lin H, Foster B, Casale TB. Omalizumab treatment downregulates dendritic cell FC_ϵ RI expression. *J Allergy Clin Immunol* 2003;112:1147-54.

11. Feuchtinger T, Bartz H, von Berg A, Riedinger F, Brauburger J, Stengleins, et al. Treatment with omalizumab normalizes the number of myeloid dendritic cells during the grass pollen season. *J Allergy Clin Immunol* 2003;111:428-39.
12. Holgate S, Casale T, Wenzel S, Bousquet J, Deniz Y, Reisner C. The antiinflammatory effects of omalizumab confirm the control role of IgE in allergic inflammation. *J Allergy Clin Immunol* 2005; 115:459-65.
13. Djukanovic R, Vilson SJ, Kraft M, Jarjour NN, Steel M, Chung KF, et al. The effects of anti-IgE (omalizumab) treatment on airways inflammation in allergic asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;170:583-93.
14. Busse W, Corren J, Lanier BQ, McAlary M, Fowler-Taylor A, Della Cioppa G, et al. Omalizumab, anti IgE recombinant monoclonal antibody, for the treatment of severe allergic asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2001;108:184-90.
15. Solér M, Matz J, Townley R, Buhl R, O'Brien J, Fox H, et al. The anti IgE antibody omalizumab reduces exacerbations and steroid requirement in allergic asthmatics. *Eur Respir J* 2001;18:254-60.
16. Milgrom H, Berger N, Nayak A, Gupta N, Pollard S, McAlary M, et al. Treatment of childhood asthma with anti-immunoglobulin E antibody (Omalizumab). *Pediatrics* 2001;108:E36.
17. Buhl R, Solér M, Matz J, Townley R, Brien JO, Noga O, et al. Omalizumab provides long term control in patients with moderate-to-severe allergic asthma. *Eur Respir J* 2002;20:73-8.
18. Lanier BQ, Corren J, Lumry W, Liu J, Fowler-Taylor A, Gupta N. Omalizumab is effective in the long-term control of severe allergic asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2003;91:154-9.
19. Ayres JG, Higgins B, Chilvers ER, Ayre G, Blogg M, Fox H. Efficacy and tolerability of anti-immunoglobulin E therapy with omalizumab in patients with poorly controlled (moderate-to-severe) allergic asthma. *Allergy* 2004;59:701-8.
20. Vignale AM, Humbert M, Bousquet J, Boulet L-P, Hedgcock S, Blogg M, 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.
21. Humbert M, Beasley R, Ayres J, Slavin R, Hébert J, Bouquet 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. *Allergy* 2005;60:309-16.
22. Holgate S, Chuchalin AG, Hébert J, Lötval J, Persson GB, Chung KF, et al. Efficacy and safety of recombinant anti-immunoglobulin E antibody (omalizumab) in severe allergic asthma. *Clin Exp Allergy* 2004;34:632-8.
23. Corren J, Casale T, Deniz Y, Ashby M. Omalizumab a recombinant humanized anti IgE antibody reduces asthma related emergency room visits and hospitalisation in patients with allergic asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2003;111:87-90.
24. Bousquet J, Cabrera P, Berkman N, Buhl R, Holgate S, Wenzel S, Fox 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.
25. Holgate S, Bousquet J, Wenzel S, Fox H, Liu J, Castellsaque J. Efficacy of omalizumab, an antiimmunoglobulin E antibody, in patients with allergic asthma at high risk of serious asthma-related morbidity and mortality. *Curr Med Res Opin* 2001;17:233-40.
26. Bousquet J, Wenzel S, Holgate S, Lumry S, Freeman P, Fox H. Predicting response to omalizumab, an anti IgE antibody, in patients with allergic asthma. *Chest* 2004;125:1378-86.
27. Oba Y, Salzman GA. Cost-effectiveness analysis of omalizumab in adults and adolescents with moderate-to-severe allergic asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2004;114:265-9.
28. Barnes PJ, Johnsson B, Klim JB. The costs of asthma. *Eur Respir J* 1996;9:636-42.
29. Kósa J. Az omalizumabnak, a súlyos asthma új terápiájának költség-hatékonysági elemzése Magyarországon. *IME* 2006;V(5):42-6.
30. Marcus P. Incorporating anti IgE (Omalizumab) therapy into pulmonary medicine practice. *Chest* 2006;129:466-74.
31. Rosenwasser LJ, Nash DB. Incorporating omalizumab into asthma treatment guidelines: consensus panel recommendations. *Pand T* 2003;28:400-410.
32. Adelroth E, Rak S, Haahtela T, Assaud G, Rosenhall L, Zetterstiöm O, et al. Recombinant humanized mAb-E25, an anti IgE mAb, in birch pollen-induced seasonal allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 2000;106:253-9.
33. Casale TB, Condemi J, LaForce C, Nayak A, Rowe M, Watrons M, et al. Effect of omalizumab on symptoms of seasonal allergic rhinitis. *JAMA* 2001;286:2956-7.



HÍR

SZENVEDÉLYBETEGSÉGEK SÜRGŐSSÉGI ELLÁTÁSA – DROG ÉS ALKOHOL Interdiszciplináris fórum

Helyszín: MTESZ-székház (Budapest, V. kerület, Kossuth tér)

Időpont: 2006. november 24.

A programból:

Epidemiológia és kórélettan

„Szenvedélybetegségek epidemiológiája” – Kassai Farkas Ákos; „Az abúzus és dependencia kialakulásának biológiai háttere” – Kovács László

Szenvedélybetegségek ellátása, aspektusai – drogok

Tünettan – Funk Sándor; Alapellátás – Szabó János; Prehospitális ellátás – Buda Péter;

Hospitális ellátás – Berényi Tamás

Szenvedélybetegségek ellátása, aspektusai – az alkohol

Tünettan – Zacher Gábor; Alapellátás – Sirák András; Prehospitális ellátás – Mártai István;

Hospitális ellátás – Pikó Károly

Terápiás beavatkozás – kerekasztal-beszélgetés és vita

Moderátor: Zacher Gábor

Résztevők: a fórum előadói, valamint felkért hozzászólóként Simon Tamás

Összefoglaló: Funk Sándor, Zacher Gábor

Szervezők: Magyar Oxiológiai Társaság, Magyar Sürgősségi Orvostani Társaság, MOTESZ

További információ: Dr. Puskás Tivadar, e-mail: puskas@szombathely.mentok.hu;

Tóth Éva Zsuzsanna, e-mail: toth.eva@motesz.hu