



Peranan Antibodi Anti-Imunoglobulin E dalam Tatalaksana Asma Bronkial

I.B. Aditya Nugraha, Ketut Suryana

Bagian/ SMF Ilmu Penyakit Dalam
Fakultas Kedokteran Universitas Udayana/ RSUP Sanglah Denpasar, Bali, Indonesia

ABSTRAK

Asma merupakan penyakit inflamasi kronis yang menyerang saluran pernapasan. Pada asma bronkiale atopi, terdapat keterlibatan imunoglobulin E (IgE), di mana salah satu terapi yang dapat digunakan adalah pemberian antibodi anti-IgE. Sesuai penatalaksanaan asma menurut GINA tahun 2013, penggunaan antibodi anti-IgE merupakan penatalaksanaan *step 5* (tipe *controller* asma) apabila terapi dengan *controller* lain tidak adekuat. Penggunaan antibodi anti-IgE hanya saat serangan asma tidak dapat terkontrol dengan inhalasi kortikosteroid, mengingat efek samping, yaitu nyeri, kemerahan di tempat injeksi (reaksi alergi lokal), hingga syok anafilaktik.

Kata kunci: Antibodi anti-IgE, asma, atopi, IgE

ABSTRACT

Asthma is a chronic inflammation of the respiratory system. IgE is involved in the pathophysiology of atopic asthma bronchiale, which one of the therapies that can be used is anti-IgE antibody. In GINA 2013, anti-IgE antibody use in the step 5 as controller if the other controller is not adequate. It is used only if the asthma attack can't be controlled by corticosteroid inhalation, as the side effects are pain, rash at the site of injection, and also anaphylactic shock. **I.B. Aditya Nugraha, Ketut Suryana. The Role of Anti Immunoglobulin E Antibody in the Management of Asthma Bronchiale**

Keywords: Anti-IgE antibody, asthma, atopy, IgE

PENDAHULUAN

Asma merupakan penyakit inflamasi kronis saluran pernapasan. Asma dapat bersifat ringan (tidak mengganggu aktivitas), dapat pula berat (mengganggu aktivitas sehari-hari). Data WHO menunjukkan 100-157 juta penduduk dunia menderita asma dan terus bertambah sebanyak 187 ribu orang per tahun dengan episode kejadian per orang 3-6 kali per tahun.^{1,2}

Sebagian asma bersifat *immunoglobulin E (IgE) mediated*. Paparan alergen yang sama yang mensensitisasi akan berikatan pada *antigen binding fragment* (Fab) dari IgE, selanjutnya menyebabkan *cross-linking*, degranulasi, pelepasan mediator, dan serangan asma. Peranan IgE sangat besar atau sentral. Berdasarkan hal tersebut, antibodi anti-IgE dipertimbangkan sebagai salah satu pilihan terapi asma *IgE mediated*. Pedoman penatalaksanaan asma oleh *Global Initiative for Asthma* (GINA) tahun 2013 telah

mencantumkan antibodi anti-IgE sebagai pilihan pengobatan untuk *asma controller*.²

Selanjutnya akan dibahas gambaran umum asma, patofisiologi asma *IgE-mediated*, peranan antibodi anti-IgE dalam penatalaksanaan asma, aplikasi klinis penggunaan antibodi anti-IgE, farmakokinetik, dosis, jenis sediaan, serta efek sampingnya.

ASMA

Definisi

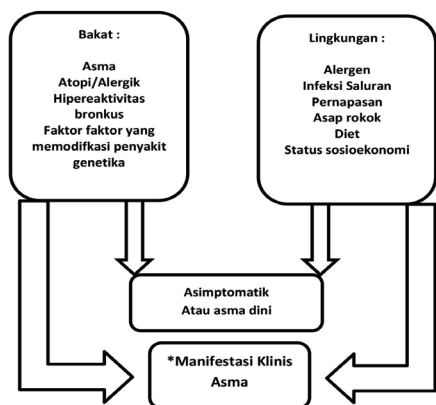
Asma adalah proses inflamasi kronik saluran napas yang melibatkan banyak sel dan elemen. Inflamasi kronik menyebabkan hiperresponsif jalan napas yang menimbulkan gejala episodik berupa mengi, sesak napas, dada terasa berat, dan batuk-batuk terutama malam atau dini hari. Gejala tersebut berhubungan dengan obstruksi luas jalan napas yang bervariasi dan sering reversibel dengan atau tanpa pengobatan. Asma bronkial adalah sindrom yang ditandai sesak napas dan

wheezing karena penyempitan saluran napas intrapulmonal secara menyeluruh.^{1,2}

Faktor Risiko

Secara umum, faktor risiko asma meliputi dua hal yaitu faktor pejamu (*host*) dan lingkungan. Faktor pejamu meliputi predisposisi genetik (atopi), hipereaktivitas bronkus, jenis kelamin, dan ras. Faktor genetik akan meningkatkan suseptibilitas seseorang atau individu untuk memproduksi IgE.

Faktor lingkungan menyebabkan eksaserbasi dan/atau menyebabkan gejala-gejala menetap. Faktor lingkungan yaitu alergen, sensitisasi lingkungan kerja, asap rokok, polusi udara, infeksi pernapasan (virus), diet, status sosioekonomi, dan jumlah anggota keluarga. Interaksi antara faktor pejamu dan lingkungan akan meningkatkan risiko munculnya asma (**Gambar 1**).



Gambar 1. Interaksi antara faktor genetik dan lingkungan pada kejadian asma.¹

Imunopatogenesis Asma Bronkial Atopi

Alergen masuk ke dalam tubuh dapat melalui saluran pernapasan, kulit, pencernaan, dan lain-lain, akan ditangkap oleh *antigen presenting cells* (APC). Setelah alergen diproses dalam APC (sel dendritik), kemudian dipresentasikan kepada sel *T helper 0* (Th0) melalui *Major Histocompatibility Complex* (MHC) kelas II. Sel *T helper 0* (Th0) akan berubah menjadi sel *T helper 2* (Th2) yang akan melepaskan interleukin 4 (IL-4), interleukin 5 (IL-5), dan interleukin 13 (IL-13). IL-4 menyebabkan proliferasi sel B menjadi sel plasma untuk memproduksi *IgE antibody*.³

IgE yang terbentuk akan segera diikat oleh sel mastosit. Proses ini disebut sensitisasi. Bila terpapar kedua kali atau lebih dengan alergen yang sama, alergen yang masuk tubuh akan diikat oleh IgE pada permukaan sel mastosit. Ikatan tersebut menimbulkan

degranulasi sel mastosit, dan merangsang keluarnya mediator dalam granul-granul sitoplasma, yaitu histamin, *Eosinophil Chemotactic Factor-A* (ECF-A), *Neutrophil Chemotactic Factor* (NCF), triptase, dan kinin yang memunculkan gejala asma seperti sesak, mengi, dan bronkokonstriksi.³

Sel *T helper 2* (Th2) juga menyebabkan terjadinya eosinofilia dengan IL-5. eosinofil yang aktif akan mengeluarkan *Transforming Growth Factor β* (TGF- β), IL-13, dan *Growth Factors* (GF) yang menyebabkan terjadinya *remodelling* pada jalan napas seperti dijelaskan pada gambar 2.

Imunoglobulin E

Ig E terdiri dari dua rantai berat yang identik (*heavy chain*) dan dua rantai ringan yang identik (*light chain*), serta memiliki area yang konstan. IgE tersusun dari lebih kurang 110 asam amino dalam susunan beta dengan tiga atau empat rantai beta yang membentuk seperti huruf C. IgE tersusun dari beberapa jenis protein seperti FcεRI yang merupakan reseptor dengan afinitas tinggi terhadap IgE, CD23 (sebagai FcεRII) yang merupakan reseptor dengan afinitas rendah terhadap IgE, *galactin-3* yang merupakan protein pengikat IgE dan FcεRI. Pengikatan antara IgE dan FcεRI pada sel mastosit dan sel basofil akan menginduksi sinyal sel dan merangsang degranulasi sel mastosit, sehingga mediator inflamasi akan dilepaskan. Pelepasan berbagai mediator tersebut berperan dalam mengaktifasi eosinofil dan mempertahankan keberadaannya seperti pada asma atopi.⁵⁻¹⁰

Tabel 1. Karakteristik fisiologis IgE⁶

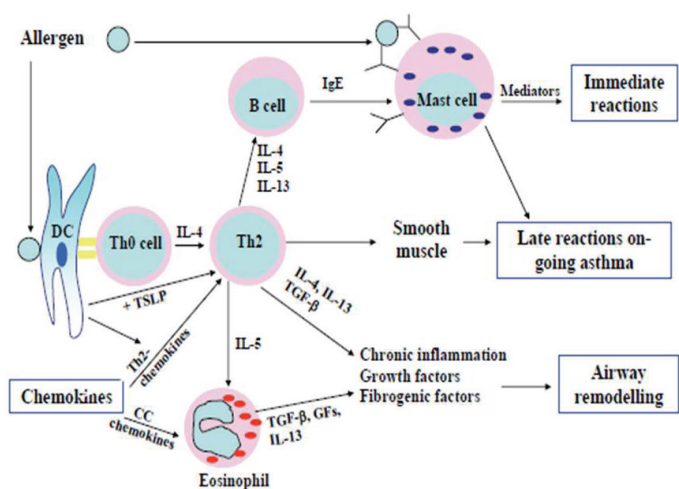
Karakteristik Umum	Berat molekul 190.000 Da, tipe monomer
Karakteristik Biologis	Tidak dapat berikatan dengan komplemen, Tidak dapat melewati barrier plasenta, Waktu paruh 2 hari, Memiliki struktur 2 rantai berat dan 2 rantai ringan, Pada struktur yang isoform akan memiliki bagian yang terselubung membran
Fungsi	Berikatan dengan reseptor IgE dengan afinitas tinggi Membantu mempresentasikan antigen melalui reseptor FcεR

Peranan Imunoglobulin E pada Asma

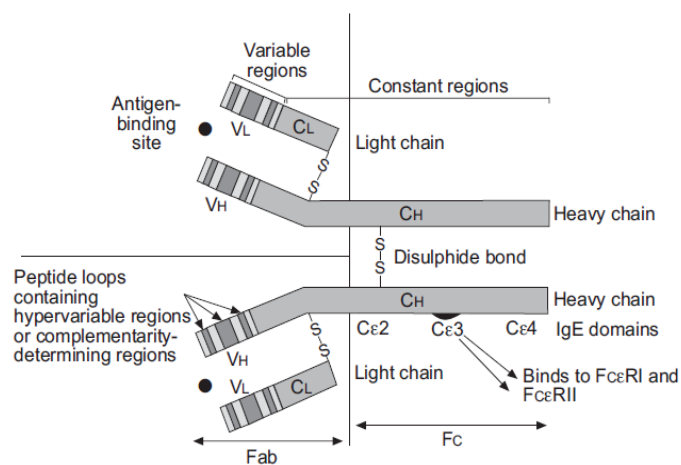
Belum ada penelitian yang membuktikan hubungan antara peningkatan kadar serum IgE dan risiko menderita asma. Suatu studi melaporkan reseptor FcεRI berperan pada proses upregulasi eosinofil, sel mastosit, makrofag, dan sel dendritik pada pasien *rhinitis* serta asma atopi (*allergic asthma*). Terdapat korelasi signifikan antara kadar serum IgE dan ekspresi reseptor FcεRI pada sel dendritik penderita asma atopi. Studi lain mengambil sampel jaringan paru pasien asma saat otopsi, mendapat hasil pada kasus asma berat dengan kadar sel mastosit positif mengandung FcεRI lebih tinggi pada lapisan lamina propria dibandingkan subjek yang meninggal dengan penyebab lain.^{6,11-13}

Peranan Antibodi Anti-IgE dalam Pengobatan Asma Atopi

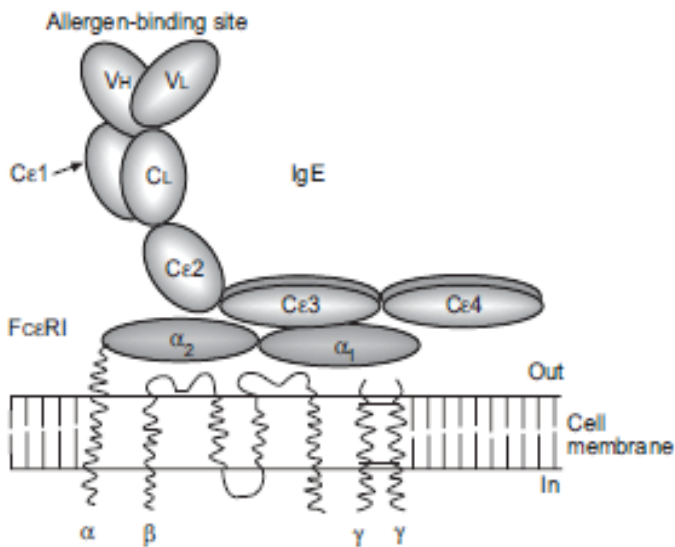
Pengobatan asma memiliki empat komponen, yaitu hubungan baik antara pasien dan dokter, identifikasi serta mengurangi risiko



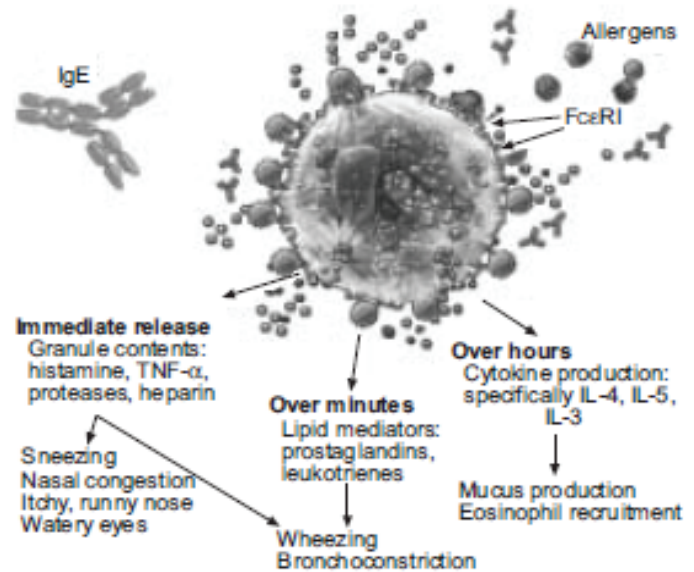
Gambar 2. Imunopatogenesis asma atopi.³



Gambar 3. Diagram struktur IgE tampak 2 rantai, yaitu *heavy chain* dan *light chain*.⁶



Gambar 4. Proses pengikatan IgE pada reseptor FcεRI dengan afinitas tinggi pada sel-sel efektor seperti sel mastosit dan basofil.⁶



Gambar 5. Pelepasan mediator inflamasi akibat ikatan antara IgE dan alergen. Tampak mediator yang dilepaskan dalam menit, jam, dan yang segera dilepaskan.⁶

terpapar alergen, menegakkan diagnosis serta memberikan terapi yang tepat, dan mencegah bangkitan asma.

Terapi berdasarkan GINA tahun 2013 mengikuti 5 langkah terapi (Tabel 2). Antibodi anti-IgE merupakan jenis terapi tipe *controller* asma, diberikan pada langkah ke-5 sebagai terapi tambahan di samping kortikosteroid oral. Penggunaan kortikosteroid oral menyebabkan efek samping cukup banyak seperti depresi, psikosis, gangguan mood, hipertensi, penipisan kulit, serta meningkatkan risiko infeksi. Oleh sebab itu, penggunaan antibodi anti-IgE dapat dipertimbangkan pada kondisi ini dengan memperhatikan efek

samping serta *cost-effectiveness*-nya.

Antibodi anti-IgE akan berikatan dengan IgE, sehingga tidak menimbulkan gejala asma. Salah satu contoh antibodi anti-IgE yang saat ini sering digunakan adalah omalizumab. Omalizumab merupakan antibodi anti-IgE monoklonal manusia. Omalizumab akan menghambat ekspresi reseptor FcεRI pada sel dendritik, mengubah proses presentasi alergen, serta jumlah eosinofil, sehingga dapat memperbaiki gejala klinis asma atopi seperti gambar 6.

Sebuah studi juga menilai reversibilitas *down regulation* ekspresi reseptor dan mendapatkan

omalizumab dapat menurunkan kadar serum IgE. Studi lain melaporkan bahwa omalizumab akan melakukan *down regulation* pada reseptor FcεRI sel dendritik. Efek gabungan dari pengurangan kadar IgE dan *down regulation* ekspresi reseptor dapat menghambat proses inflamasi yang diperantarai IgE. Pemberian omalizumab juga dapat memperbaiki nilai *Forced Expiratory Volume in 1s* (FEV1) setelah pemberian alergen baik saat awal maupun kemudian. Efek lain berupa pengurangan jumlah IgE, reseptor FcεRI, jaringan epitel, serta submukosa dari saluran napas pada pasien asma.

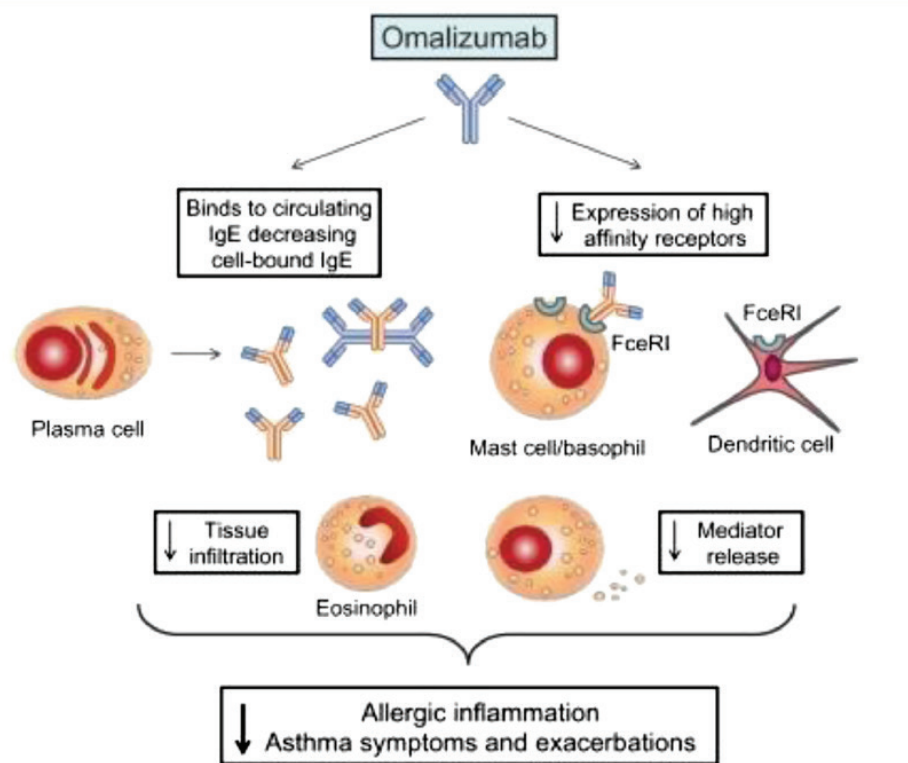
Tabel 2. Langkah-langkah dalam manajemen asma.²

STEP 1	STEP 2	STEP 3	STEP 4	STEP 5
Decrease Step ← → Increase Step				
asthma education				
environmental control				
as needed rapid acting β ₂ -agonist		as needed rapid acting β ₂ -agonist		
Controller Options	SELECT ONE	SELECT ONE	ADD ONE OR MORE	ADD ONE OR BOTH
	low-dose ICS*	low-dose ICS plus LABA	Medium- or high-dose ICS plus LABA	Oral glucocorticosteroid
	leukotriene modifier**	Medium- or high-dose ICS	leukotriene modifier	Anti-IgE treatment
		low-dose ICS plus leukotriene modifier	sustained-release theophylline	
	low-dose ICS plus leukotriene modifier			

Farmakokinetik, Dosis, serta Sediaan Antibodi Anti-IgE: Omalizumab

Sediaan inhalasi memiliki *onset* kerja cepat (kadar maksimum dalam 13 menit) dibandingkan sediaan oral (1,8 jam). Efek sistemik pemberian secara inhalasi lebih kecil dibandingkan dengan pemberian per oral. Parameter lain pada pemberian inhalasi adalah absorpsi sistemik yang lambat ± 62%, dengan ekskresi melalui sistem sistemik, yaitu sistem bilier dan hepatic dengan waktu paruh mencapai 26 hari.^{15,16}

Dosis omalizumab untuk dewasa dan anak berusia ≥12 tahun adalah 150 – 375 mg subkutan setiap 2 – 4 minggu sebanyak 3 dosis, atau dosis tunggal 300 mg subkutan (terbagi dalam 2 tempat injeksi), atau dosis tunggal 600 mg subkutan (terbagi dalam 4 tempat



Gambar 6. Mekanisme kerja anti-IgE antibodi dalam pengobatan asma atopi.¹⁷

injeksi). Tidak disarankan menyuntikkan lebih dari 150 mg di setiap tempat injeksi. Dosis maksimum 600 mg subkutan setiap 2 minggu. Efektivitas terapi terlihat pada minggu ke-12 hingga minggu ke-16. Dosis pemberian disesuaikan dengan berat badan dan kadar antibodi IgE.^{15,16}

Omalizumab bermanfaat pada pasien asma dengan kadar IgE antibodi tinggi. pemeriksaan antibodi IgE dianjurkan sebelum pemberian omalizumab, hanya dilakukan saat awal terapi. Kadar antibodi IgE plasma tetap tinggi hingga setahun setelah penghentian terapi, oleh karena itu penyesuaian dosis omalizumab tidak didasarkan pada pemeriksaan kadar

Tabel 3. Aturan pemakaian omalizumab dalam mg setiap 4 minggu.¹⁶

KADAR IgE (IU/ml)	BERAT BADAN (kg)						
	>20-30	>30-40	>40-50	>50-70	>70-90	>90-125	>125-150
≥ 30-100	75	75	150	150	150	300	300
> 100-200	150	150	300	300	300	450	600
> 200-300	150	225	300	300;450	450	600	-
> 300-400	225	300	450	450	600	-	-
> 400-500	225;300	450	450	600	-	-	-
> 500-700	300	450	600	600	-	-	-

Keterangan: Sediaan 225 mg untuk pasien dengan berat badan > 20-25 kg; sediaan 300 mg untuk pasien dengan berat badan > 25-30 kg. Sediaan 300 mg untuk pasien dengan berat badan > 50-60 kg. Sediaan 450 mg untuk pasien dengan berat badan > 60-70 kg. Tanda (-) berarti pemberian omalizumab setiap 2 minggu.

DAFTAR PUSTAKA :

1. Perhimpunan Dokter Paru Indonesia. Asma: Pedoman diagnosis dan penatalaksanaan di Indonesia. Jakarta: PDPI Publishers; 2003. p.1-25.
2. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Pocket guide for asthma managements and prevention (for adults and children older than 5 years). Vancouver: National Institutes of Health; 2014. p.1-114.
3. Ying S, Zhang G, Gu S, Zhao J. How much do we know about atopic asthma: Where are we now. Cell and Mol Immunol. 2006;3(5): 321-32.
4. Bernstein JA. Asthma in handbook of allergic disorders. 5thed. Philadelphia: Lipincott Williams & Wilkins Publishers; 2003.
5. Holgate ST, The bronchial epithelial origins of asthma in immunological mechanisms in asthma and allergic disease. Chem Immunol. 2000;78: 62-71.
6. Eapen SS, Busse WW. Asthma in inflammatory mechanisms in allergic diseases. In: Zweiman B, Schwartz LB, editors. Philadelphia: Marcel Dekker Publishers; 2002. p. 325-54.

antibodi IgE.^{15,16}

Efek Samping

Efek samping di tempat injeksi relatif sering; efek samping serius yang pernah terjadi adalah syok anafilaktik. Studi kohort 5 tahun yang berjudul *Evaluating the Clinical Effectiveness and Long-Term Safety in Patients with Moderateto Severe Asthma (EXCELS)* melaporkan peningkatan kejadian penyakit jantung, aritmia, kardiomiopati, gagal jantung, hipertensi pulmonal, gangguan serebrovaskuler embolik, trombotik, dan tromboflebitis pada kelompok pasien yang diterapi dengan omalizumab dibandingkan dengan kelompok kontrol.^{19,20}

Aplikasi Klinis Penggunaan Antibodi Anti-IgE pada Penatalaksanaan Asma

Antibodi anti-IgE diberikan sebagai tambahan terapi standar pasien asma rawat jalan dengan kadar antibodi IgE > 30 IU/mL. Dosis antibodi anti-IgE disesuaikan dengan berat badan pasien. Penggunaan antibodi anti-IgE hanya saat serangan asma tidak dapat terkontrol dengan inhalasi kortikosteroid, mengingat efek sampingnya yaitu nyeri, kemerahan di tempat injeksi (reaksi alergi lokal), hingga syok anafilaktik. Suatu studi penggunaan omalizumab pada 3.429 pasien menunjukkan penurunan risiko eksaserbasi asma (RR=0,57; 95%CI 0,48 s/d 0,66; p=0,0001).^{19,20}

RINGKASAN

Asma adalah penyakit inflamasi saluran pernapasan kronis. Asma atopi melibatkan peran IgE yang dimediasi oleh alergen (*IgE mediated*). Peningkatan konsentrasi serum IgE akan memicu stimulasi sel mastosit untuk melepaskan mediator inflamasi dan menimbulkan gejala asma atopi. Pemberian antibodi anti-IgE diindikasikan pada asma yang tidak terkontrol dengan inhalasi kortikosteroid dan kadar antibodi IgE-nya >30 IU/ mL. Efek samping yang perlu diwaspadai seperti reaksi alergi lokal dan syok anafilaktik.



7. Bateman ED, Jithoo A. Asthma and allergy - a global perspective in allergy. *Eur J Allergy Clin Immunol.* 2007;62(3):213-5.
8. Broide D. New perspectives on mechanisms underlying chronic allergic inflammation and asthma in 2007. *J Allergy Clin Immunol.* 2008;122(3): 475-80.
9. Cabana MD, Le TT, Arbor A. Challenges in asthma patient education. *J Allergy Clin Immunol.* 2005;115(6):1225-7.
10. Bochner BS, Busse WW. Allergy and asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2005;115(5):953-9.
11. Badan Pengawas Obat dan Makanan (POM) Republik Indonesia. Daftar produk obat tahun 2013 [Internet]. 2013 Dec 1 [cited 2014 Dec 4]. Available: <http://www.pom.go.id/webreg/index.php/home/produk/top2013/01/row/0/page/1/order/4/DESC/search/5/omalizumab>.
12. Pelaia G, Gallelli L, Renda T, Romeo P, Busceti MT, Grembiale RD, et al. Update on optimal use of omalizumab in management of asthma. *J Asthma Allergy* 2011;4:49-59.
13. Tan R, Corren J. Omalizumab in the treatment of asthma. *Expert Rev Respir Med.* 2011;5(6):747–56.
14. Corren J, Casale TB, Lanier B, Buhl R, Holgate S, Jimenez P. Safety and tolerability of omalizumab. *Clin Exp Allergy* 2009;39:788–97.
15. Hendeles L, Sorkness CA. Anti-immunoglobulin E therapy with omalizumab for asthma. *Ann Pharmacother.* 2007;41: 1397–410.
16. Simons A. Real-life effectiveness of omalizumab in patients with severe persistent allergic (IgE-mediated) asthma at a single UK hospital. *Am J Respir Crit Care Med.* 2010; 181:1336.
17. Mauro M, Incorvaia C, Formigoni C, Elia R, Russello M, Pellegrino D. The anti-IgE antibody omalizumab as a probe to investigate the role of IgE in pathology. *Panminerva Med.* 2012;54:305–12.
18. Brusselle G, Michils A, Louis R, Dupont L, Van de Maele B, Delobbe A, et al. Real-life effectiveness of omalizumab in patients with severe persistent allergic asthma: the PERSIST study. *Respir Med.* 2009;103:1633–42. doi: 10.1016/j.rmed.2009.06.014.
19. Barnes N, Menzies-Gow A, Mansur AH, Spencer D, Percival F, Radwan A, et al. Effectiveness of omalizumab in severe allergic asthma: A retrospective UK real world study. *J Asthma* 2013;50:529–36. doi: 10.3109/02770903.2013.790419.
20. Grimaldi-Bensouda L, Zureik M, Aubier M, Humbert M, Levy J, Benichou J, et al. Does omalizumab make a difference to the real-life treatment of asthma exacerbations? Results from a large cohort of patients with severe uncontrolled asthma. *Chest* 2013;143:398–405.