



Bireyselleştirilmiş Tedavide Üç Temel Biyolojik Ajan; Anti-IgE, Anti-IL5, Anti-IL5R

Doç. Dr. Semra Demir, MD, PhD
İmmünoloji ve Allerji Hastalıkları BD,
İç Hastalıkları AD



Astım yönetiminde hedef

- Semptom kontrolünü sağlamak
- Kalıcı hava yolu obstrüksiyonu gelişimini engellemek
- İleride gelişebilecek alevlenmeleri azaltmak
 - risk faktörlerini belirlenip mümkünse riskin azaltılması
- Tedavi ilişkili yan etkileri minimize etmek

- Hafif/intermitant astım
 - Kontrollü astım
- Alevlenme olabilir

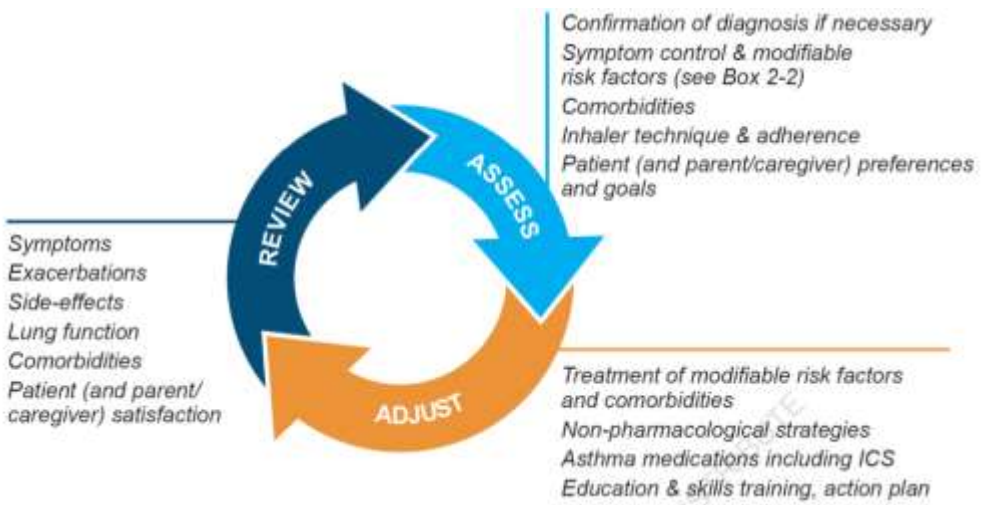
Tedavinin bireyselleştirilmesi

Hastanın karakteristikleri/fenotip/endotip özelliklerine göre bireyselleştirilir.

- Sağlık sistemi
- Maliyet
- Kaynaklar

Güncel astım basamak tedavisi

ve Bireyselleştirilmiş astım tedavisinde hastalık yönetim halkası



TRACK 1: PREFERRED CONTROLLER and RELIEVER

Using ICS-formoterol as the reliever* reduces the risk of exacerbations compared with using a SABA reliever, and is a simpler regimen

STEPS 1 – 2
As-needed-only low dose ICS-formoterol

STEP 3
Low dose maintenance ICS-formoterol

STEP 4
Medium dose maintenance ICS-formoterol

STEP 5
Add-on LAMA
Refer for assessment of phenotype. Consider high dose maintenance ICS-formoterol, ± anti-IgE, anti-IL5/5R, anti-IL4Rα, anti-TSLP

RELIEVER: As-needed low-dose ICS-formoterol*

See GINA severe asthma guide

TRACK 2: Alternative CONTROLLER and RELIEVER

Before considering a regimen with SABA reliever, check if the patient is likely to adhere to daily controller treatment

STEP 1
Take ICS whenever SABA taken*

STEP 2
Low dose maintenance ICS

STEP 3
Low dose maintenance ICS-LABA

STEP 4
Medium/high dose maintenance ICS-LABA

STEP 5
Add-on LAMA
Refer for assessment of phenotype. Consider high dose maintenance ICS-LABA, ± anti-IgE, anti-IL5/5R, anti-IL4Rα, anti-TSLP

RELIEVER: As-needed ICS-SABA*, or as-needed SABA

Other controller options (limited indications, or less evidence for efficacy or safety – see text)

Low dose ICS whenever SABA taken*, or daily LTRA ¹ , or add HDM SLIT	Medium dose ICS, or add LTRA ¹ , or add HDM SLIT	Add LAMA or add LTRA ¹ or add HDM SLIT, or switch to high dose ICS-only	Add azithromycin (adults) or add LTRA ¹ . As last resort consider adding low dose OCS but consider side-effects
---	---	--	--

Semptom kontrolü

- Gece ve gündüz semptom sıklığı
- Gece uyanma
- Aktivite kısıtlaması
- Kurtarıcı ilaç gereksinimi

Son 4 hafta içinde

1. Haftada 2'den fazla astım semptom varlığı
2. Astım nedeni ile herhangi bir gece uyanma
3. Haftada 2'den fazla kurtarıcı ilaç kullanma ihtiyacı
4. Astım nedeni ile herhangi bir aktivitenin kısıtlanması

Hiçbiri yok
İYİ KONTROL

1-2'si varsa
KİSMİ KONTROL

3-4'ü varsa
KONTROLSÜZ

Astım Kontrol Testi, Astım Kontrol Anketi

Gelecekte gelişebilecek istenmeyen sonuçlar için risk faktörlerinin kontrolü

Semptom kontrolü iyi olsa da değerlendir!!

Alevlenme risk faktörleri

- KontROLSÜZ astım
- Son bir yılda ≥ 1 ağır alevlenme
- Daha önce entübasyon/YBÜ öyküsü
- Aşırı SABA kullanımı
- Yetersiz İKS kullanımı
- Hatalı inhaler teknik
- İKS uyumsuzluğu
- Komorbiditeler
- Sosyoekonomik, psikolojik problemler
- Düşük FEV1, yüksek reversibilite
- Eozinofili, FeNO yüksekliği
- Maruziyetler: sigara, allerjen

Kalıcı hava yolu obst. risk faktörleri

- Erken doğum, düşük doğum ağırlığı ve infant dönemde aşırı kilo alımı
- Ağır alevlenme öyküsü olan hastanın İKS kullanmaması
- Maruziyetler
- Düşük FEV1, balgam yada kan eozinofili

İlaç yan etki gelişimi için risk faktörleri

- Sık SKS kullanımı
- Uzun süre, yüksek doz İKS kullanımı
- P450 inhibitör kullanımı
- Inhaler tekniğin kötü olması

- Zayıf semptom

k
(sık
kurt
kısıt
sebe

- En az 3 gün UKS kullanımı gerektiren sık atak (≥ 2 /yıl)
- Hastaneye yatışla sonlanan ağır atak

- 4-5. basamak tedaviye (orta veya yüksek doz

- Tanı doğru
- Yüksek doz tedavi
- Tedavi uyumu tam, inhaler teknik doğru

Tedavisi zor astım, ağır astım değildir!

azaltmak için bu basamakta tedavi gereken astım

azaltıldığında kontrolsüz olan astım

Kontrolsüz
astım

Tedavisi zor
astım

- Tanı?
- Tedavi uyumsuzluğu
- Hatalı inhaler teknik
- Komorbiditeler
- Sigara içilmesi
- Çevresel ve mesleki maruziyetlerin sürmesi

Ağır astım

Ağır astım
merkezine yönlendir

Çocukta

%2-5



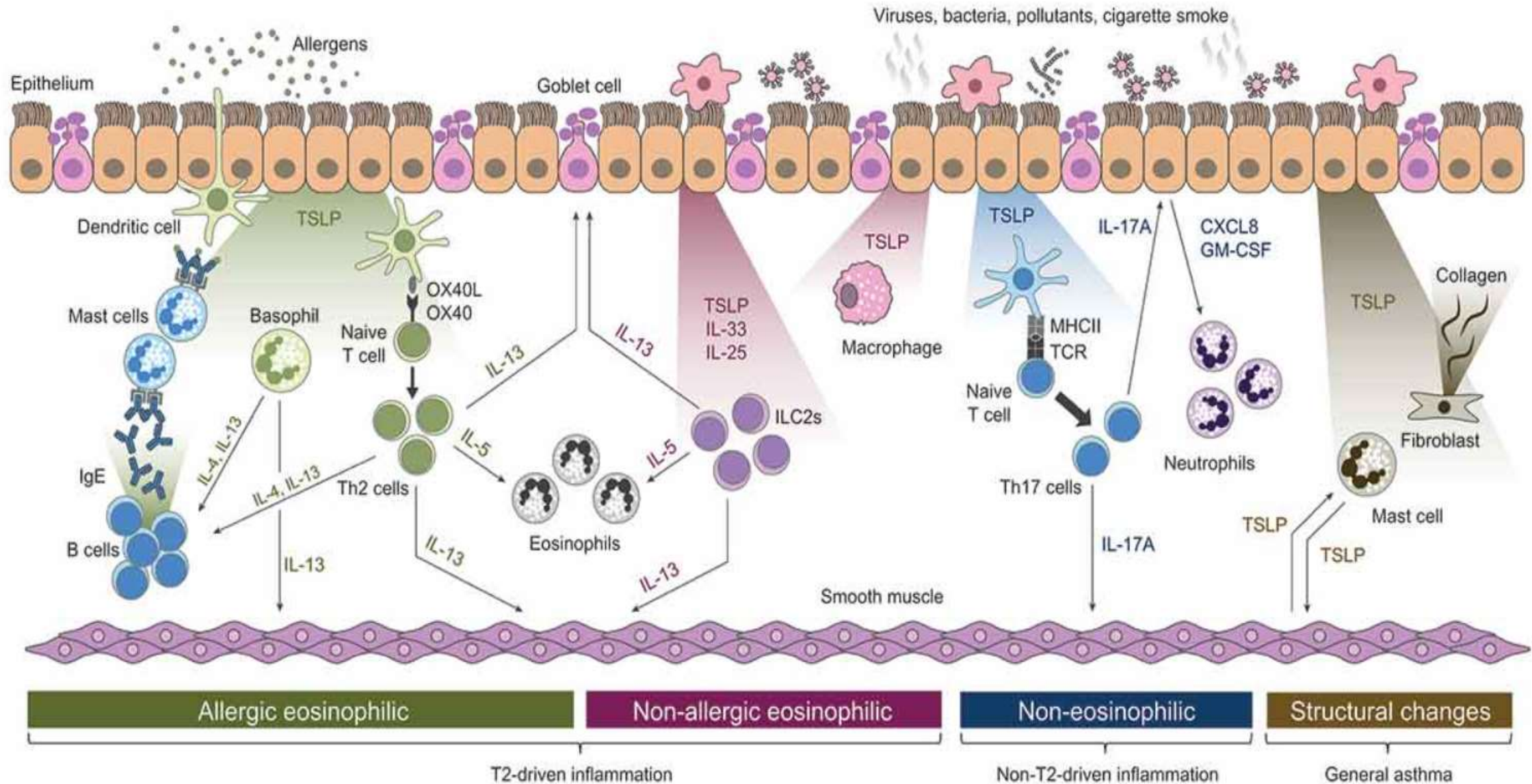
Erişkinde

%4.6



- Ağır astımlı hastalar ağır astım konusunda deneyimli merkezlerde izlenmelidir.
- Hastalar ilgili uzmanlık alanları ile birlikte multidisipliner bir şekilde izlenmelidir..
- Fenotip belirleme, fenotipe uygun tedavi seçiminde ve izlemde önemlidir...

Astımda inflamasyon oldukça karmaşık kaskadları barındırır.



Klinik özellikler eozinofilik astımlı hastaların saptanmasına olanak sağlar.

Eozinofilik astımın özellikleri



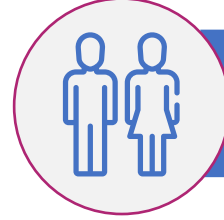
Yüksek kan eozinofil düzeyleri



OKS kullanımı



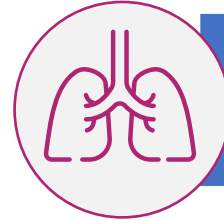
Sık yaşanan ağır alevlenmeler
(yılda ≥ 2 alevlenme)



Geç hastalık başlangıcı

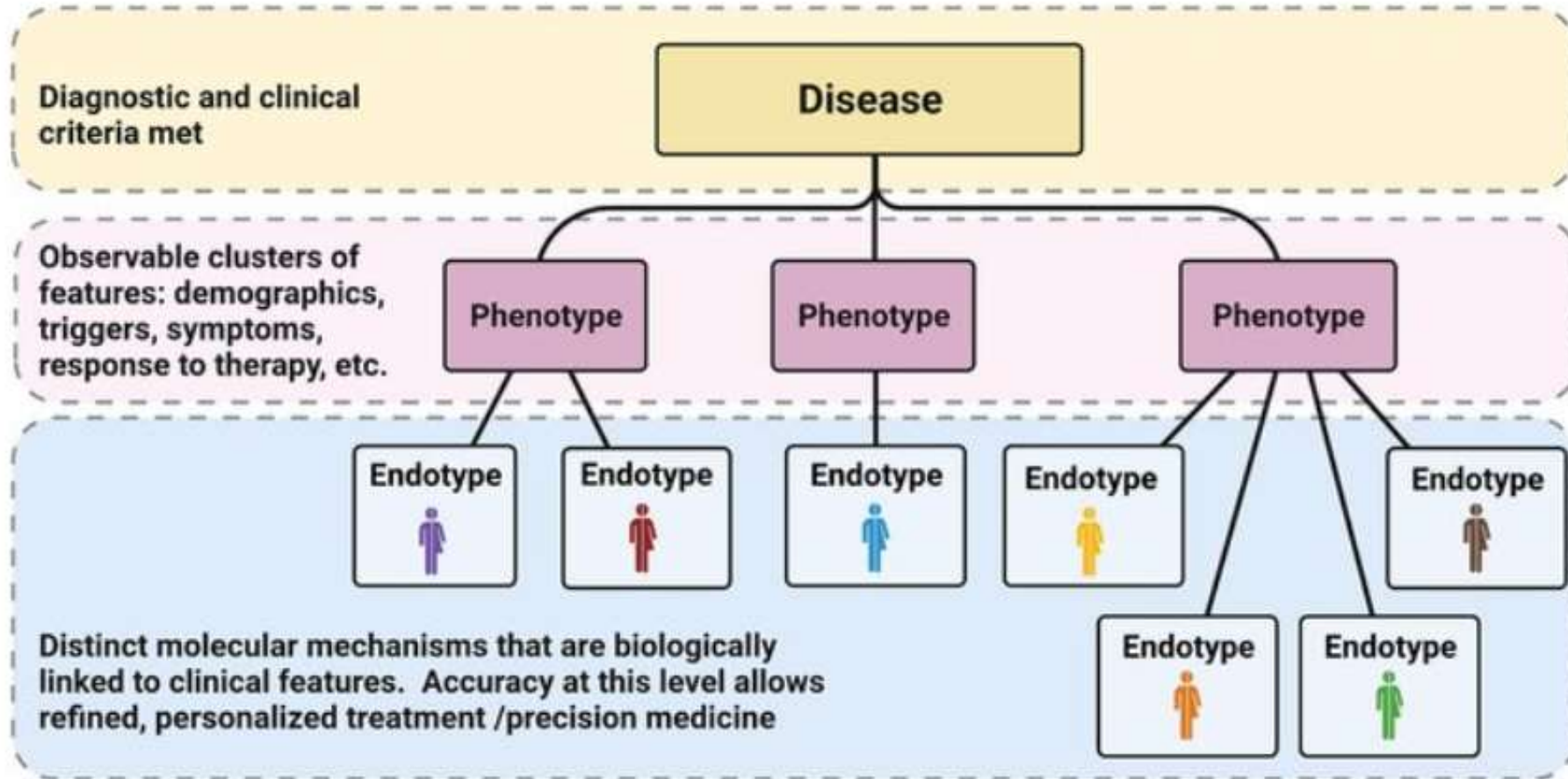


KRSvNP



Düşük FEV₁
(genellikle kalıcı hava akışı kısıtlılığıyla birlikte)

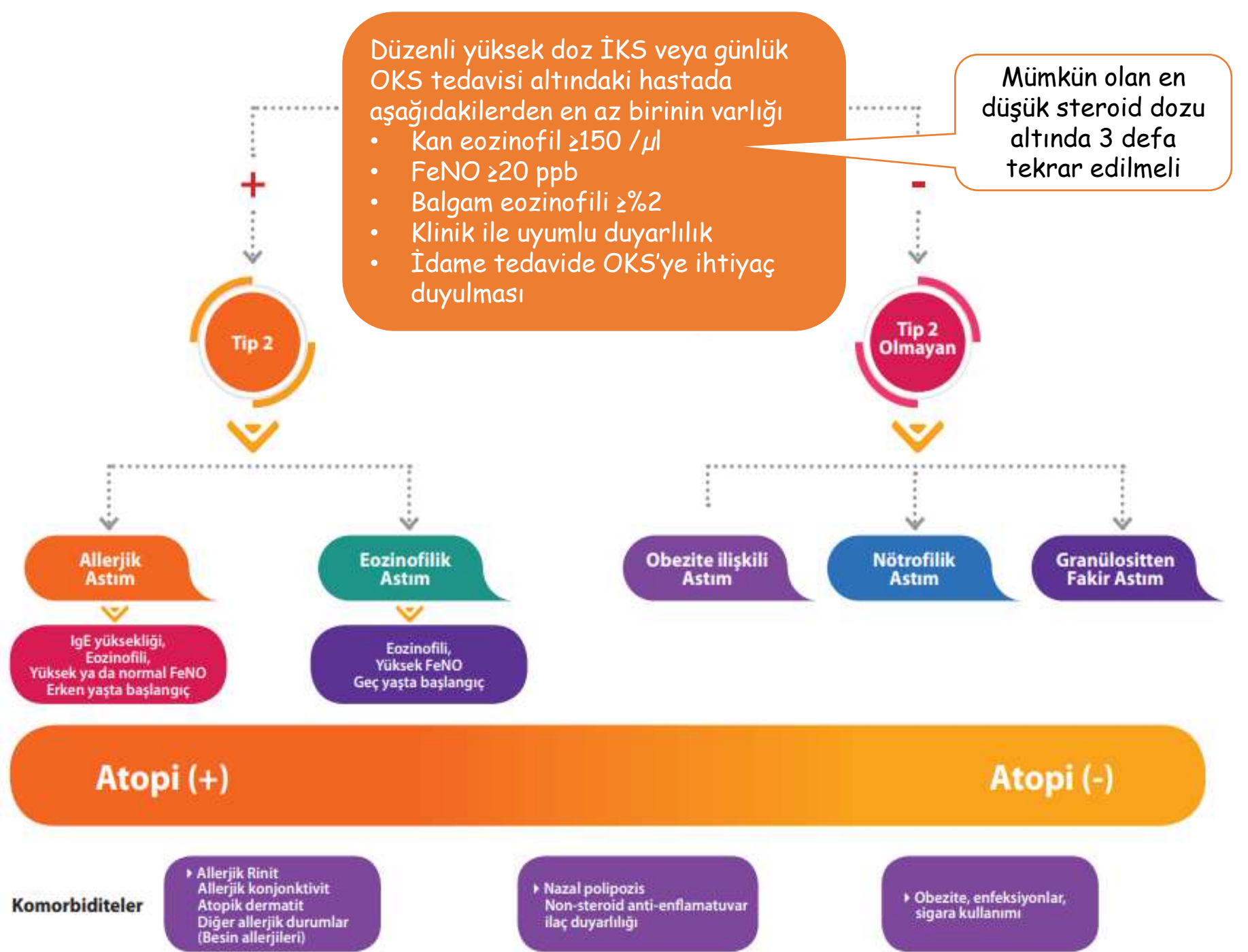
Fenotip ve endotip kavramları



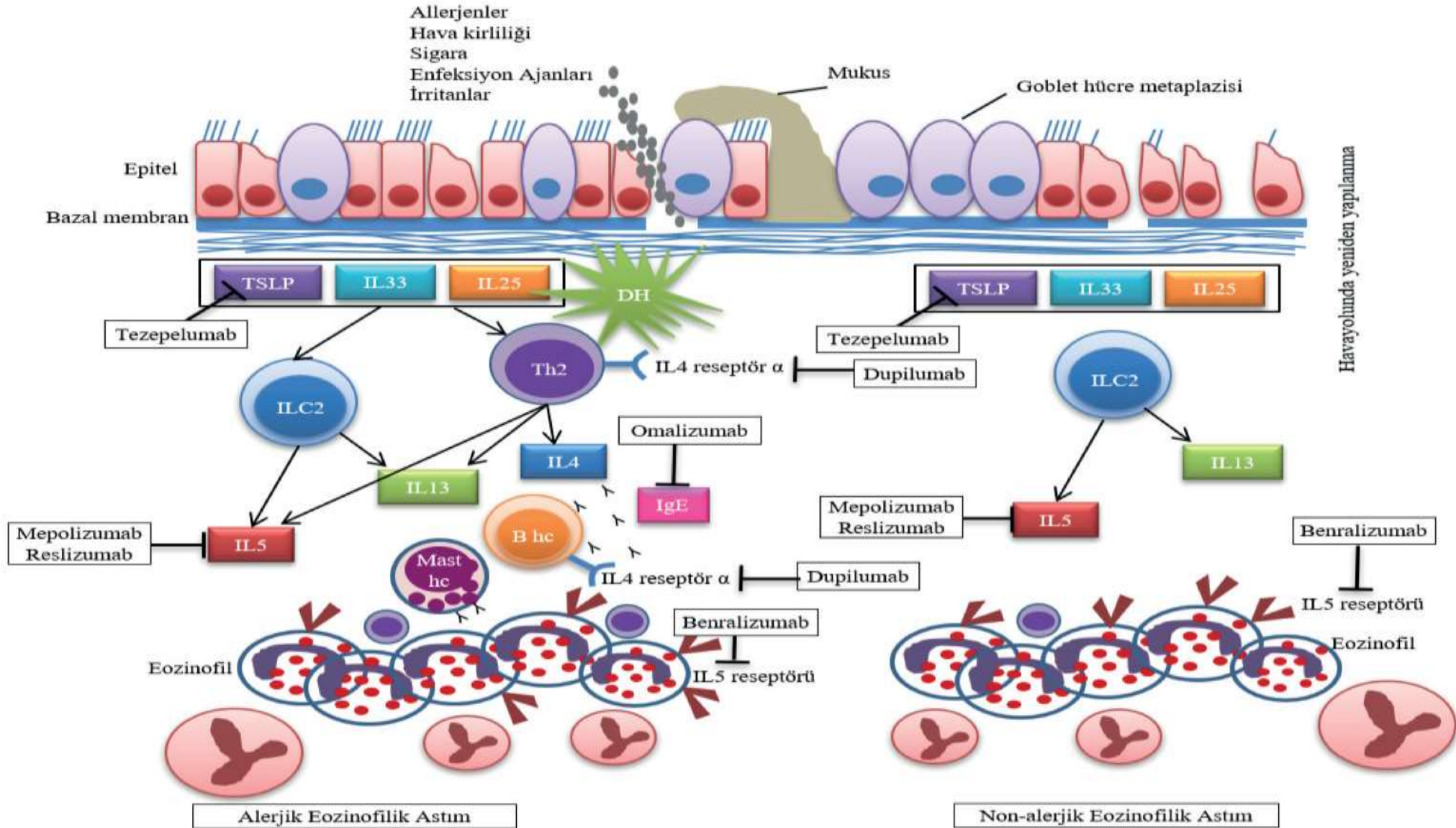
Ağır Astımlı hastada yaklaşım

Fenotipik yaklaşım

- Astım başlangıç yaşı
- Klinik bulgular
- Hava yolu inflamasyonu dolaylı belirteçleri
- Tedaviye yanıt

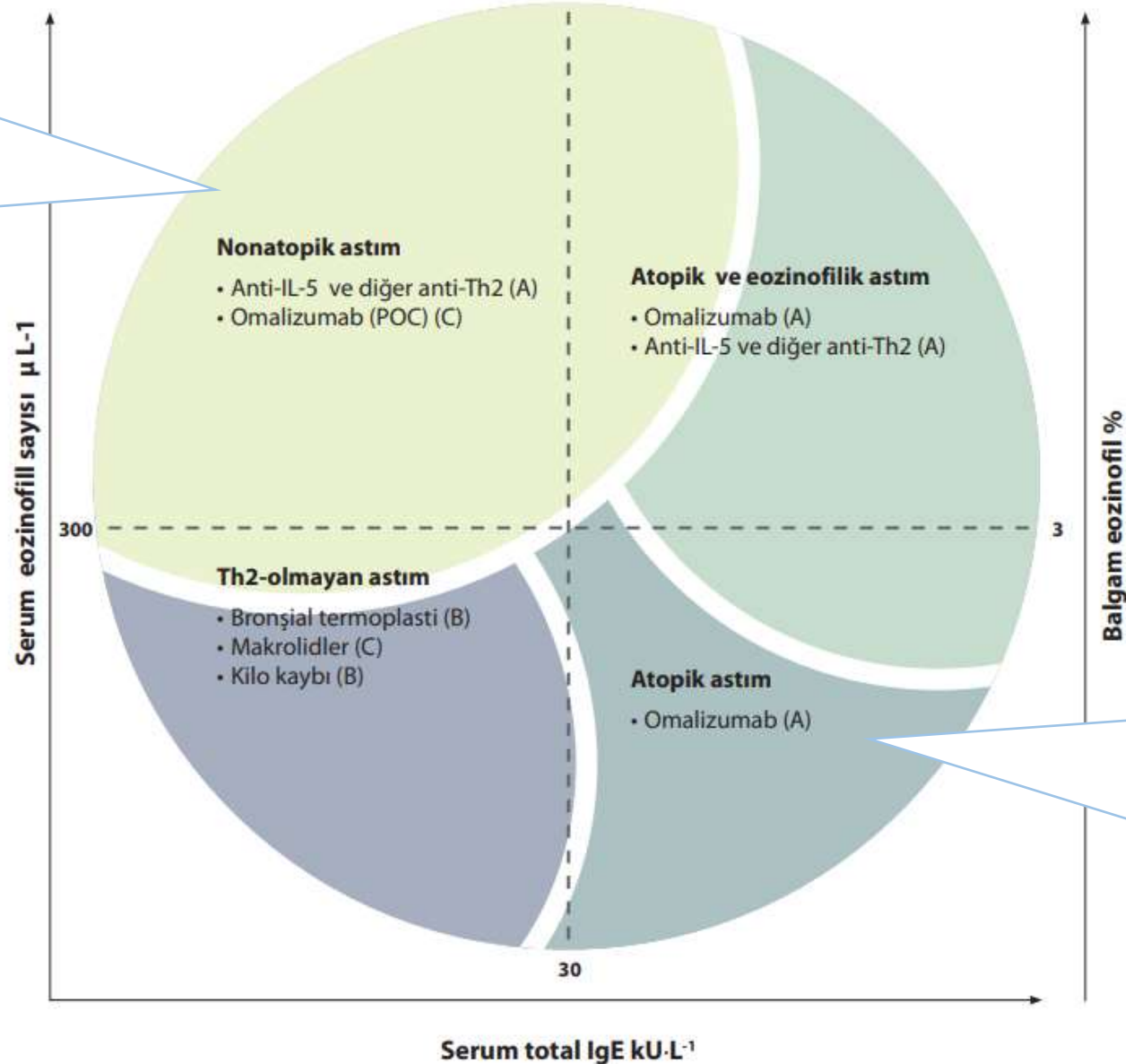


Ağır astımda biyolojik tedaviler




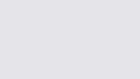
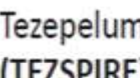



Ağır astımda tedavi

- Bir önceki yıl ≥ 1 astım atağı
- Erişkin başlangıçlı astım
- Nazal polip
- $\text{FeNO} \geq 50$ ppb
- Periferik $\text{eo} \geq 150$ (IL5) ya da 300 (IL5R) / μl



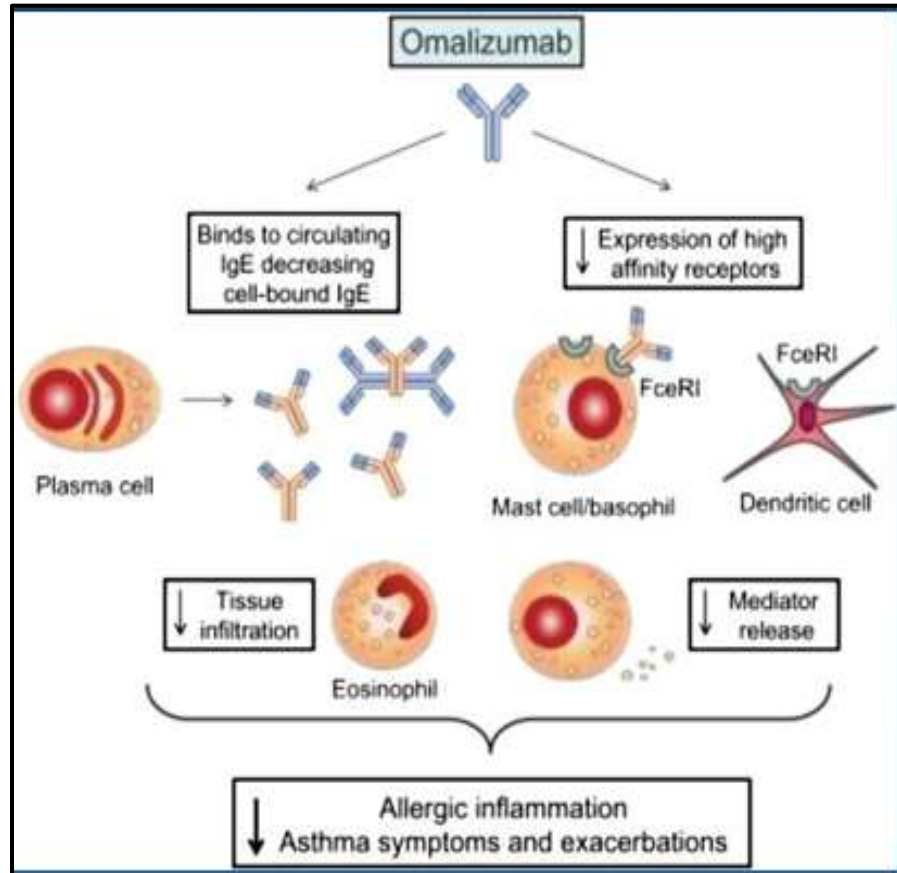
- ≥ 6 yaş (TR: 12 yaş)
- T.IgE: 30-1500 IU/ml
- Erken başlangıçlı
- Güçlü alerjene maruziyet-semptom ilişkisi
- $\text{FeNO} \geq 20$ ppb
- Periferik $\text{eo} \geq 260$ / μl

MoAb ve Preparat adı	Üretici firma FDA onay tarihi	Hedef molekül	Doz/uygulama yolu	Endikasyon (5. basamak tedavi olarak)
Omalizumab (XOLAIR) 				Perennial aeroallerjenlere duyarlılığı pozitif deri testi ve/veya spesifik IgE ile gösterilmiş, serum IgE düzeyi 30-1500 IU olan; inhale kortikosteroid ve uzun etkili beta2 agonist kullanmasına rağmen sık gündüz semptomları, gece uyanmaları ve birden fazla ağır astım alevlenmesi yaşadığı saptanmış, akciğer fonksiyonları kısıtlı olan (FEV1 < %80) persistan allerjik astımlı erişkinlerin ve ergenlerin tedavisinde kullanılır.
Mepolizumab (NUCALA) 				yüksek doz IKS ve ek olarak bir veya daha fazla kontrol ajanı kullanan (örneğin LABA vb), önceki yıl içerisinde en az iki alevlenme öyküsü olan (en az 3 gün sistemik KS tedavisi gereken) ve kandaki eozinofil sayımı tedavi başlangıcında ≥ 150 hücre/μl veya önceki 12 ay içerisinde ≥ 300 hücre/μl olan ağır persistan astımlı erişkin hastaların tedavisinde endikedir
Reslizumab (CINQAIR)* 	Teva Pharmaceuticals 2016	IL-5	IV infüzyon, 3 mg/kg/ 4 hf	>18 yaş, ağır eozinofilik astım
Benralizumab (FASENRA) 				yüksek doz IKS ve ek olarak bir veya daha fazla kontrol ajanı kullanan (örneğin LABA vb.), önceki yıl içerisinde en az iki alevlenme öyküsü olan (en az 3 gün sistemik KS tedavisi gereken) ve kandaki eozinofil sayımı ≥ 300 hücre/μl olan şiddetli eozinofilik astımı olan yetişkin hastalarda ek idame tedavisi olarak endikedir.
Dupilumab (DUPIXENT)* 	Regeneron Pharmaceuticals/ Sanofi Genzyme Astım: 2018 AD: 2017 NP: 2019	IL-4R α (IL-4/IL-13)	SC a-Yükleme: 400 mg Devam: 200 mg/2 hf b-Yükleme: 600 mg Devam: 300 mg/2 hf.	>12 yaş, a- Ağır eozinofilik astım b- Steroid bağımlı astım AD: >6 yaş** NP: >18 yaş*
Tezepelumab (TEZSPIRE)* 	2021 Astra Zeneca/Amgen	TSLP	SC 210 mg/4 hf.	>12 yaş, ağır astım

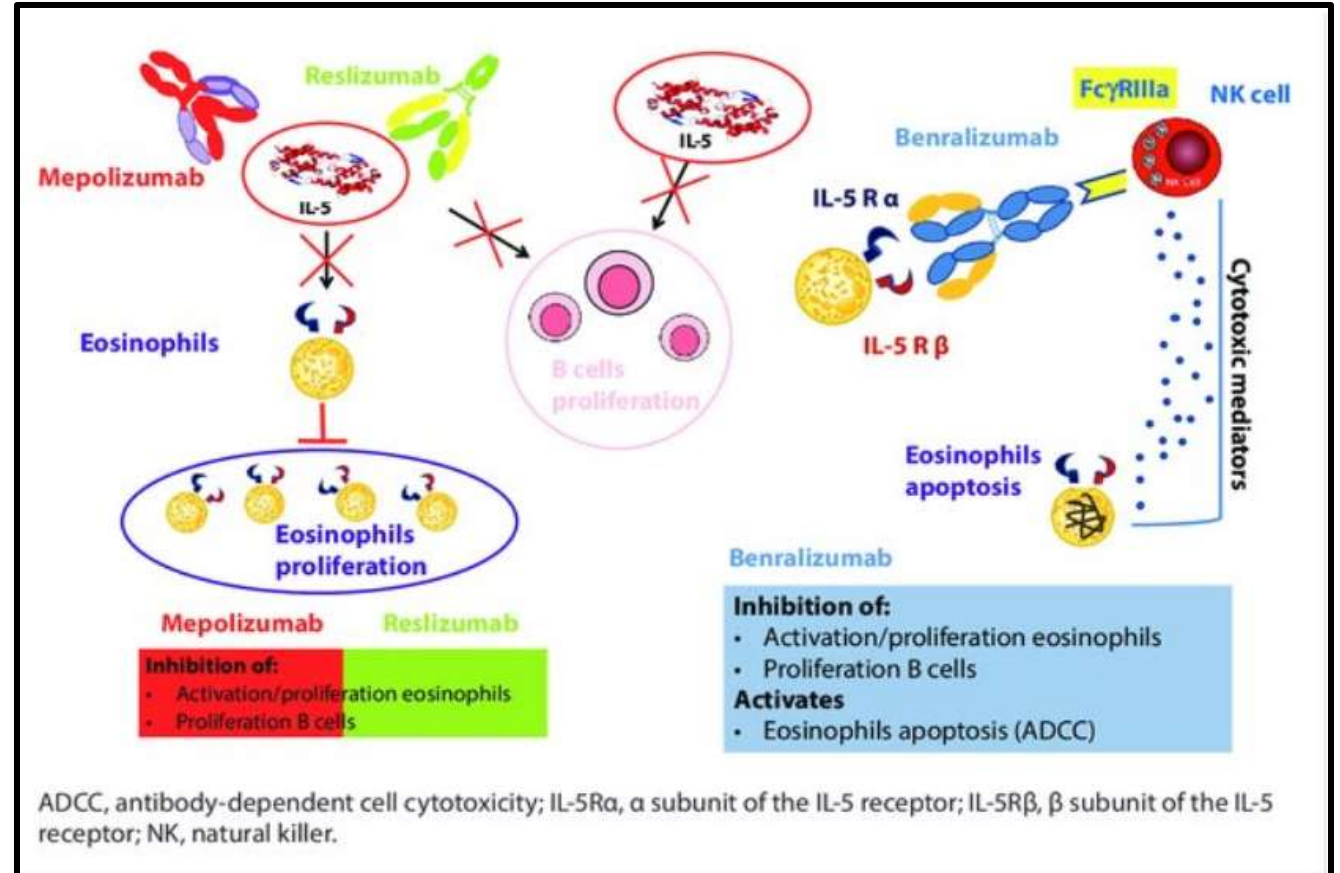
MoAb: Monoklonal antikor, R: Reseptör, NP: Nazal polip, KSÜ: Kronik spontan ürtiker, AD: Atopik dermatit, EGPA: Polianjitis ile birlikte olan eozinofilik granülomatosis, HES: Hiper eozinofilik sendrom, hf: Hafta, a: Alfa.

*Ülkemizde onayı yok, **Ülkemizde onayı >12 yaş

Omalizumab



Mepolizumab vs. Benralizumab



→ Add-on biyolojik tedavi seçimi

Uygunluk

- Yüksek doz İKS+LABA altında, tip 2 inflamasyon bulguları olan hastalarda, semptom kontrolü kötü olan alevlenmeler ile seyrediyorsa Tip2 inflamasyonu hedef alan tedaviler açısından değerlendirilir.
- Komorbiditeleri ve mevcut biyolojilere yanıtı öngördürebilecek faktörleri değerlendirilir
- Maliyet, dozaj, sıklık, uygulama yolu ve hastanın tercihini göz önünde bulundurulur

İlk hangi biyolojik ?

Anti-IgE (Omalizumab)

Hastada ağır alerjik astım var mı?
- Duyarlanma-Spesifik IgE (deri-serum)
- Dozaja uyan totak IgE ve kilo
- Son bir yılda alevlenmeler olması

Astım yanıtını öngördürebilecek faktörler

Anti-IgE için

- Eo \geq 260/ μ l
- FeNO \geq 20 ppb
- Allerjen ilişkili sempt
- Çocukluk çağı başlangıcı

Anti-IL5/IL5R (Benralizumab, mepolizumab)

Hastada ağır eozinofilik astım var mı?
- Son bir yılda alevlenmeler olması
- Eozinofili (150 ya da 300 ve üstü)

Anti-IL5/ILR için

- Daha yüksek Eo seviyeleri
- Son yılda fazla alevlenme
- erişkin başlangıç
- Nazal polip varlığı

Anti-IL4Ra (Dupilumab)

Hastada ağır eozinofilik astım/tip 2 astım var mı?
- Son bir yılda alevlenmeler olması
- Eozinofili, Eo 150 ve üstü ve 1500 ve altı
Ya da FeNO 25 ve üstü ya da idame OKS kullanımı

Anti-IL4Ra için

- Daha yüksek Eo seviyeleri
- Daha yüksek FeNO seviyeleri

Anti-TSLP (Tezepelumab)

Hastada ağır astım var mı?
-Son bir yılda alevlenmeler olması

Anti-TSLP için

- Daha yüksek Eo seviyeleri
- Daha yüksek FeNO seviyeleri

Kriterlere uygun birini seç ve en az dört ay sonra yanıtı değerlendir

6-12 aya uzat

unclear

İyi yanıt ?

yes

Good response to T2-targeted therapy

no

Kes Diğeri bir tip 2 biyolojik için değerlendir

no

Little/no response to T2-targeted therapy

Eligible for none? Return to section 7

Ağır astımda biyolojik seçimi

Ağır astım

OKS bağımlı değil

OKS bağımlı
Benralizumab
Mepolizumab
Dupilumab

Eozinofil <150

Eozinofil >150-300

Alevlenmeler

Alevlenmeler

Semptomlar

Alerjik
Omalizumab

Genç, alerjik,
ürtiker,
FEV1>%70
Omalizumab

FEV1 <%70
Maliyet ve hasta
tercihine göre
Benralizumab,
Mepolizumab
Reslizumab,
Dupilumab

FEV1>%70
Komorbiditelere bak

Nazal polip
Benralizumab
Mepolizumab
Omalizumab
Dupilumab

Atopik dermatit
Dupilumab

Ürtiker
Omalizumab

EGPA
Benralizumab
Mepolizumab

FEV1 <%70
Maliyet ve hasta
tercihine göre
Benralizumab,
Mepolizumab,
Reslizumab,
Dupilumab,

Ağır astımlı hastanın izlemi

- Alevlenme yok
- Prednizon %75-100↓
- ACQ <0.5
- FEV1'de >500 ml ↑
- Sinüs tutulumu düzelmesi



Tam
yanıt

- 3-6 ayda bir takip
- Tedaviyi azalt
 - ilk olarak OKS
 - diğer ek ilaçlar
 - İKS (3-6 aydan sonra, en az orta dozda devam)
- Devam eden biyolojik tedaviye ihtiyacı tekrar değerlendirir

Tedaviye iyi yanıt veren bir hastada en az 12 aylık tedavi sonrası biyolojik tedavinin kesilmesi değerlendirilebilir.

- Alevlenmelerin %50 ↓
- Prednizon %50↓
- ACQ<1.5
- FEV1'de 200 -500 ml ↑



Kısmi
yanıt

- Tedaviyi 6-12 ay uzatmayı düşün

- Alevlenmelerin <%50 ↓
- Prednizon <%50↓
- ACQ >1.5
- FEV1'de <200 ml ↑



Yanıtsız

- Biyolojik tedaviyi durdur
- Temel unsurları tekrar değerlendir
- Yapılmadıysa HRCT
- Fenotipi ve tedavi seçeneklerini tekrar değerlendir
 - Balgam indüksiyonu (yapılabiliyorsa)
 - Alternatif tanılar için bronkoskopi?
 - Makrolid, düşük doz OKS?
 - Bronşial termoplasti?
 - Sonuç vermeyen ek tedavileri durdurun

- İyileştirmeye çalış
- İnhaler teknik
 - Uyum
 - Komorbidite yönetimi
 - Hastaların sosyal/duygusal ihtiyaçları

- Tedavi altında daha kötü
- Alevlenme <%25↓
- Prednizon dozu aynı /↑
- FEV1'de kötüleşme
- İnflamasyonda kötüleşme

Ağır astımda biyolojiklere yanıtısızlık durumunda yaklaşım

Havayolu inflamasyonu kontrol edilmeli
Tip 2? Tip 2 dışı



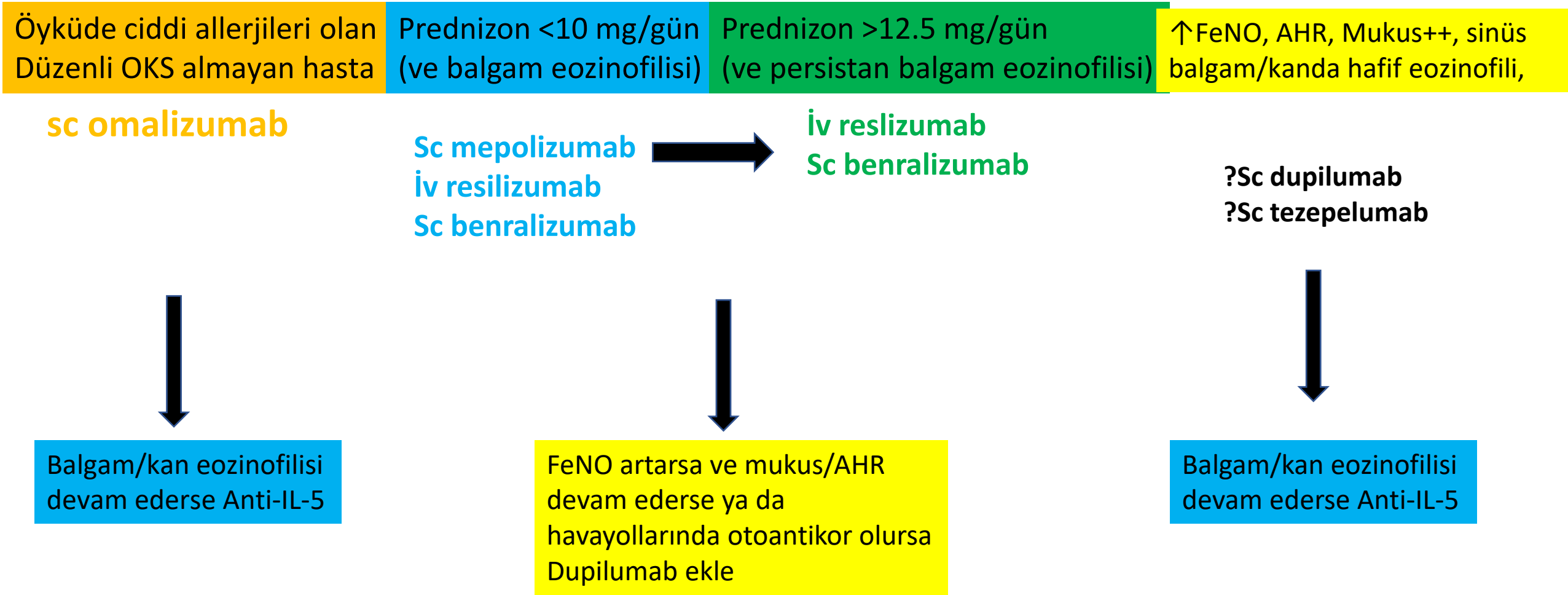
Persistent eosinofili varsa
Benralizumab

Eozinofili yoksa
İnfeksiyon dışlanmalı,
tedavi edilmeli

İnfeksiyon yoksa
Dupilumab ya da
Omalizumab düşünölmeli

- Benrazilumab altındaki alevlenmelerin çoğu eozinofilik değildir. İnfeksiyona bağlı olabilir.
- Reslizumab/mepolizumab altındaki alevlenmelerin çođu eozinofiliktir, Benralizumab denenebilir.

Alevlenmelerde biyolojik deęiřimi için Hamilton Stratejisi





Soru ve katkılarınız için teşekkürler