

# Astım Tedavisinde Yeni İlaçlar

## New Drugs in Asthma Treatment

**Dr. Merve TEPETAM**

Süreyyapaşa Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Alerji ve İmmünoloji Bölümü, İstanbul

### ÖZET

İmmünolojik olarak farklı yolların aracılık ettiği, heterojen bir hastalık olan astımı tek bir hastalık olarak kabul etmemiz doğru olmasa da; geçtiğimiz 20 yılda, tüm astımlı hastaların tedavisinde kombine inhaler kortikosteroid ve uzun etkili beta2-agonist kullanımı en etkili dayanak noktası olmuştur. Ancak bu geleneksel tedavi yöntemleriyle her astımlı hastada önerilen maksimum tedavi rejimine rağmen başarılı olunamadığı gösterilmiştir. Ayrıca bu ilaçların kullanımı ile ilgili yan etki, uyum ve tolerabilite ile ilgili kaygılar mevcuttur. Şimdiye kadar astımı önleyici veya kür edici etkili bir tedavi yöntemi bulunamamıştır. İnhaler kortikosteroidlerin etkisi ilaç kesildikten sonra devam etmemektedir ve ilaçlar uzun süreli remodeling etkisini geriye çevirip yavaşlatmamaktadırlar. Bu hastalığın patogenezinde kritik rol alan farklı inflamatuvar hücre tiplerinin salgıladığı sitokin ve pro-inflamatuvar hücre moleküllerine dayanarak astım fenotipleri tanımlanmıştır. Tüm bu durumlar astım yönetiminin kişiselleştirilerek hastalıktan sorumlu ana mekanizmayla ilişkili (Th2 aracılı; IL-4, IL-13, IL-9, IL-5 veya Th1 aracılı; TNF $\alpha$ , IL-17) inflamatuvar mediyatörler hedef alınarak yeni tedavilerin geliştirilmesi için çalışmaların yapılmasını sağlamıştır. Bu yeni ajanların birçoğu hala preklinik veya erken dönem geliştirilme aşamasındadır. Bu makalede şu an uygulanan ve henüz araştırma safhasında olan yeni tedavi yaklaşımlarının yapılan klinik çalışmalar neticesinde semptom, fizyolojik, immünopatolojik ve ataklar üzerindeki etkilerinden bahsedilecektir.

**Anahtar Kelimeler:** Astım, biyolojik ajanlar, yeni ilaçlar

### Yazışma Adresi / Address for Correspondence

Uzm. Dr. Merve TEPETAM

Süreyyapaşa Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Alerji ve İmmünoloji Bölümü, İstanbul

e-posta: fatmamervealan@hotmail.com

DOI: 10.5152/gghs.2015.048

## SUMMARY

*Although multiple inflammatory pathways have role for developing heterogeneous disease asthma, in the past 20 years, combined use of a bronchodilator, a longacting beta-2 agonist, corticosteroids, by the inhaled route has become the most effective mainstay treatment of this disease. But this conventional treatment at the maximum doses allowable is not effective in all patients with asthma. There is alot of concerns about adherence, tolerability, and side effects of this drugs. To date, there is no efective preventive strategy for asthma or a known cure. Unfortunately, the efects of inhaled corticosteroids on asthma rapidly disappear when the drug is discontinued. Moreover, current asthma drugs generally do not reverse or slow down most of the long term remodeling changes. Classification of different asthma pheontypes has been based on various types of inflammatory cells with a potential critical role in the pathogenesis of this disease by secreting cytokines and pro-inflammatory molecules. All these situations provide to personalize asthma management and developing clinacal trials, directly targeting mechanisms responsible for the underlying disease (Th2 mediated; IL-4, IL-13, IL-9, IL-5 or Th1 mediated; TNF $\alpha$ , IL-17). Most of these agents are stil preclinic or early development stage. This review focuses on the new treatments for asthma, drugs that are currently available or in late phase clinical development and in terms of its effects on symptoms, physiology, immunopathology and exacerbations depending on the relevant clinical trials.*

**Keywords:** Asthma, biological products, new drug

## GİRİŞ

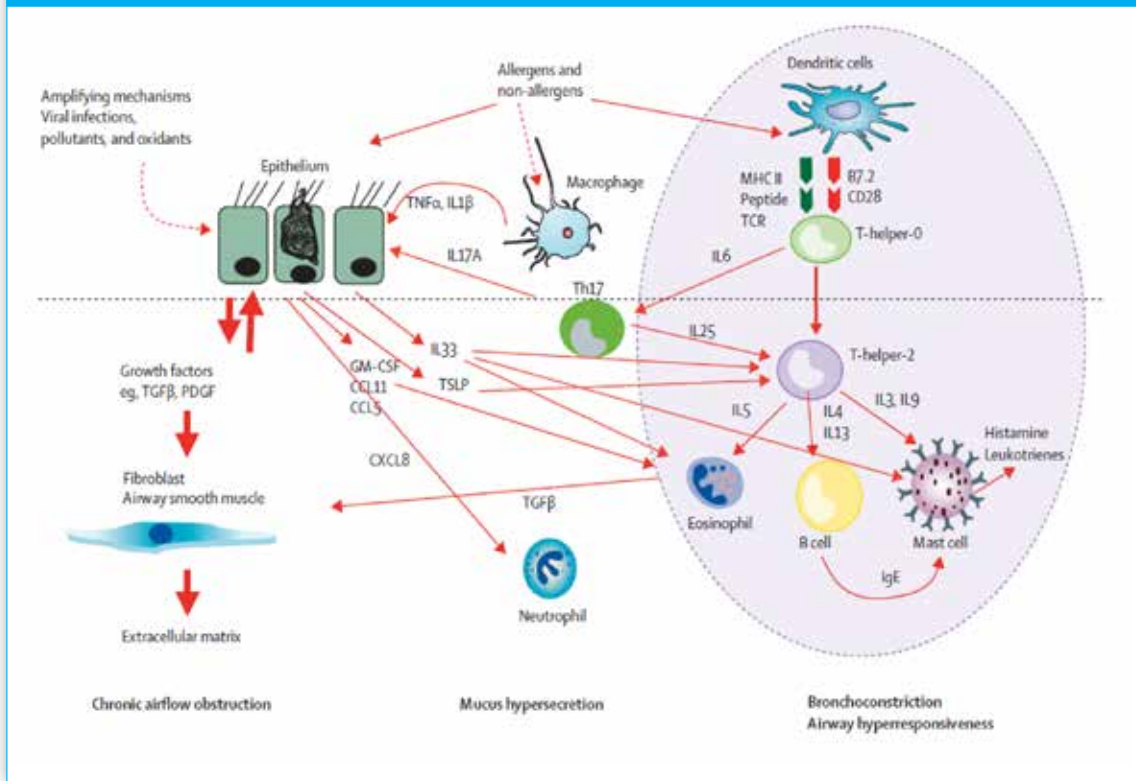
Astım çoğunlukla kronik hava yolu inflamasyonu ve bronş hiperreaktivitesi ile karakterize heterojen bir hastalıktır, ancak bunlar tanı için şart ve yeterli değildir<sup>(1)</sup>. Astımın dünyada yaklaşık 300 milyon kişiyi etkilediği düşünülmektedir. Farklı ülkelerde son 30 yılda yapılan araştırmalarla astım prevalansında artış olduğu gösterilmekte iken yakın dönemdeki araştırmalar ise bu artışın durduğunu, kimi yerlerde tersine döndüğünü saptamıştır<sup>(2-4)</sup>. Epidemiyolojik çalışmalarındaki bu değişiklikler çalışmada kullanılan astım tanı kriterlerinin ve mevcut tanıyı doğrulama stratejilerinin farklı olmasından veya çevresel farklılıklardan (kentsel-kırsal) kaynaklanabilir<sup>(5, 6)</sup>. Astım mortalitesinin ise inhaler kortikosteroidlerin kullanılmasıyla düşme trendinde olduğu gözlenirse de bazı spesifik hasta popülasyonlarında astım mortalite ve morbiditesinin arttığı saptanmıştır. 65 yaş üstü bireylerin, kadın cinsiyetin ve siyah ırkın mortalite açısından riskinin daha fazla olduğu saptanmıştır<sup>(7,8)</sup>. Genetik, çevresel, epigenetik ve diğer faktörler astım heterojenitesine katkıda bulunmaktadır. Etyolojik faktörlerden biri olan atopi astımla eş anlamlı değildir; astımlı hastaların %50'si atopik iken atopik hastaların çok azında astım gelişmektedir; bu da astımın kompleks, öngörülemeyen bir hastalık olduğunu destekler.

Bu hastalığın patogenezinde kritik rol alan farklı inflamatuvar hücre tiplerinin salgıladığı sitokin ve proinflamatuvar hücre moleküllerine dayanarak astım fenotipleri tanımlanmıştır. Astımın esas olarak Th2 hücre aracılı olduğu düşünülür. IL-4, IL-13, IL-9, IL-5 hava yolu inflamasyonunda rol alan ana sitokinlerdir. Son zamanlarda Th1, Th17, regülatuar T (Treg) hücreleri, sitotoksik CD8+ T hücreleri, nötrofiller, makrofajlar,

natural killer T hücreleri, dentritik hücreler, düz kas hücreleri ve  $\gamma\delta$  T hücrelerinin astım sürecinde rol aldığı gösterilmiştir<sup>(9)</sup>. Ayrıca bronş epitel hücrelerinin sadece astım oluşumunda değil aynı zamanda immün düzenleyici olarak da görev yaptığı gösterilmiştir<sup>(10)</sup>. Astımda hava yolu inflamasyonunda rol alan mediatörler ve etkileri Şekil 1'de gösterilmiştir<sup>(11)</sup>.

Özellikle hafif ve orta alerjik astım yaygın olarak Th2 hücre aracılı, eozinofil infiltrasyonu, mukus sekresyonu yapan hücrelerin hiperplazisi, metaplazi, remodeling ve bronş hiperreaktivitesi ile karakterizedir<sup>(12)</sup>. Oysaki ağır astım Th1 ve Th2 hücrelerinin birlikteliği ve Th17 hücrelerinin iş birliği ile karakterizedir. Ağır astımda TNF $\alpha$ , INF $\gamma$ , IL-17 ve IL-27 gibi sitokinlerle indüklenen nötrofil inflamasyonu ve infiltrasyonu kortikosteroid direnç gelişiminden sorumlu olabilir<sup>(13)</sup>. P38 Mitogen activated protein kinase (MAPK) aktivasyonu, mutasyona uğramış glukokortikosteroid reseptör GR $\beta$  ekspresyonunun artışı, makrofaj migratory inhibitör faktör (MIF) konsantrasyonunun artması ve histon deasetilaz-2 konsantrasyonunun azalması gibi faktörler kortikosteroid direnç mekanizmasında rol alırlar<sup>(14)</sup>. İşte tüm bunlar kortikosteroid direnç gelişiminin üstesinden gelmek ve ağır astımı tedavi etmek açısından yeni tedavi hedefleri olabilir.

İmmünolojik olarak bu kadar farklı yolların aracılık ettiği astımı tek bir hastalık olarak kabul etmemiz doğru olmasa da geçtiğimiz 20 yılda, tüm astımlı hastaların tedavisinde kombine inhaler kortikosteroid ve uzun etkili beta2-agonist kullanımı en etkili dayanak noktası olmuştur. Oysaki bu tedavi rejiminin etkinliğinin değerlendirilmesi amacıyla yapılan bir çalışmada Global Initiative for Asthma (GINA) rehberinin önerdiği şekilde uygulanan basamak tedavisiyle hastaların (farklı ağırlık düzeyinde hastalar; en az

Şekil 1. Astımda hava yolu inflamasyonunda rol alan mediatörler ve etkileri<sup>(11)</sup>.

ağır astım mevcut) sadece %68'inde başarılı olduğu gösterilmiştir; bu durum bu geleneksel tedavi yöntemleriyle her astımlı hastada önerilen maksimum tedavi rejimine rağmen başarılı olunamayabileceğini düşündürmektedir<sup>(15)</sup>.

Son yıllarda spesifik hasta gruplarına dayanan tedavi stratejileri ile astım etkisini azaltmak için astım subtipleri tanımlandı. Çok sayıda fenotipik küme ve inflamatuvar profil belirlense de bu kümelerin kesin tanımı hala tam olarak anlaşılmamıştır. Hastalar ortak klinik, fizyolojik, radyolojik, genetik ve immüno-patolojik vb. parametrelere dayanarak birçok farklı endotiplere ayrılrsa da erişkin hastaların 5 kümeden birine girme olasılığı çok fazladır<sup>(16-17)</sup>.

**İlk grup hastalar;** erişkin ağır astımlı, erken başlangıçlı, allerjik ve Th2 dominant tip. Bu hastalar yüksek hava yolu eozinofil, mast hücresi, IgE ve ekshale nitrik oksit (FeNO) düzeyine sahiptir<sup>(18)</sup>.

**İkinci grup hastalar;** geç başlangıçlı, Th2 dominant, eozinofilik ancak non allerjik hastalardır.

**Üçüncü grup hastalar;** egzersizle indüklenen semptomlarla karakterizedir. Mast hücreleri bu grupta önemli rol üstlenir.

**Dördüncü grup hastalar;** minimal Th2 yanıtı ile karakterize ancak obez hastalardır.

**Beşinci grup hastalar;** minimal Th2 yanıtı, balgamda nötrofil hakimiyeti ve TH-17 cevabıyla karakterizedir. Şekil 2'de bu 5 grup astım ve özellikleri belirtilmiştir<sup>(18)</sup>.

Çocuk hastalar da bu gruplardan birine girebilir ancak çocuk grup erişkinlerin birebir aynası değildir<sup>(19-20)</sup>. Ayrıca yeni tedavi stratejilerinin çoğu erişkinler ile yapıldığından çocuklardaki astım tedavisinden bahsedilmeyecektir.

Astımda farklı hasta tiplerini ayırmak için geliştirilen bu endotipleme henüz farklı tedavi stratejilerini de ayırmak için geliştirilmemiştir. Umulur ki dominant moleküler mekanizma ve tedavi yanıtı göz önüne alınarak yapılan bu endotipleme yeni tedavi yaklaşımlarını doğuracaktır.

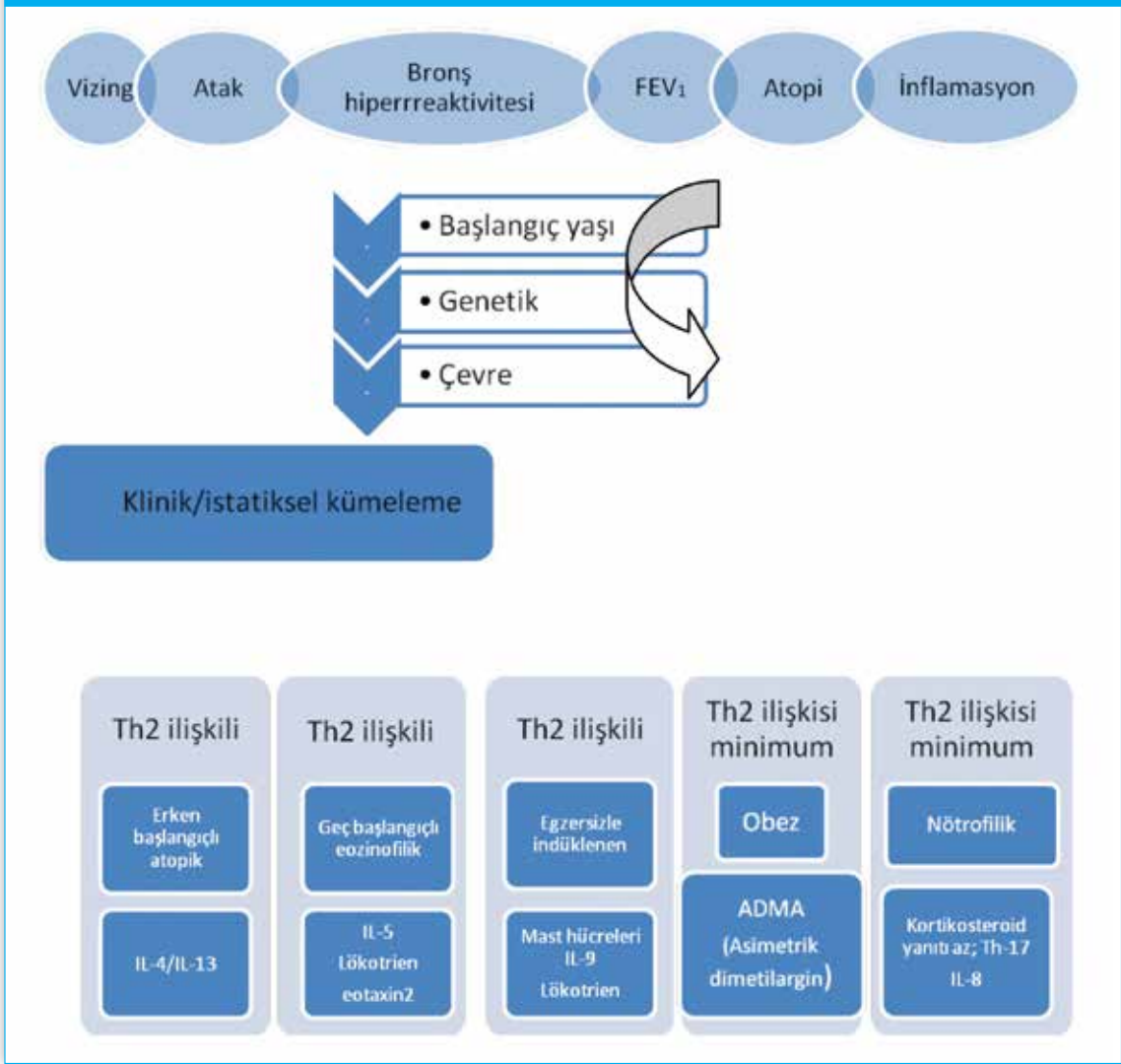
Bu makalede şu an uygulanan ve henüz araştırma safhasında olan yeni tedavi yaklaşımlarının yapılan klinik çalışmalar neticesinde fizyolojik ve klinik olarak etkilerinden bahsedilecektir.

## MEVCUT TEDAVİ YAKLAŞIMLARI

### Konvansiyonel Tedaviler

Astım tedavisinde; allerjenden kaçınma, sigara içme ve obezite gibi ek hastalıkların tedavisi gerekli olsa da

Şekil 2. Astımda tanımlanan 5 tip küme ve özellikleri.



ilaçlar astım tedavisinin temelini oluşturmaya devam etmektedir. En son GINA bazlı kapsamlı, sistematik bir değerlendirmede belirtildiği üzere hafif-orta astımlı hastaların tedavisinde birçok ilacın etkinliği onaylanarak kullanılmaya devam edilmektedir<sup>(1-21)</sup>.

Kısa etkili beta2-agonistler tetikleyici ne olursa olsun bronkokonstrüksiyona engel olurlar, semptom giderici olarak kullanılırlar. Kontrol edici tedavilerden inhale kortikosteroidler (beklometazon, budesonide, siklesonid, flutikazon, mometazon) astım semptomlarını, yaşam kalitesini, solunum fonksiyonlarını, bronş hiperreaktivitesini düzelterip, atakların sıklık ve şiddetini azaltmaktadır<sup>(21)</sup>. Uzun etkili beta2-agonistler (formoterol ve salmeterol) inhale kortikosteroidlerle birlikte kullanıldıklarında semptomlar ve ataklar üzerinde oldukça etkilidirler<sup>(22)</sup>. Lökotrien antagonistleri (montelukast gibi) tek başına veya diğer kontrol edicilerle, özellikle allerjik hastalığı olanlarda

ve egzersizle ilişkili semptomu olanlarda etkilidir<sup>(23)</sup>. Uzun etkili muskarinik antagonistler (tiotropium) bronkodilatasyona neden olurlar ve inhale kortikosteroid ve uzun etkili beta2-agonistlerin etkisine kısmen yardımcı olurlar<sup>(24, 25)</sup>.

### Omalizumab

IgE gibi immünglobinlerin keşfi sadece yeni tanı sistemlerinin geliştirilmesine değil aynı zamanda monoklonal anti-IgE gibi yeni tedavilerin araştırılmasına da olanak sağlamıştır. Omalizumab IgE'nin Fc kısmına bağlanarak mast hücreleri, bazofil ve dentritik hücre yüzeylerindeki IgE reseptörlerinin aktivasyonunu engellemektedir. Böylece allerjik reaksiyona neden olan inflamatuvar mediatörlerin salınımı azalmaktadır<sup>(26)</sup>. Anti-IgE monoklonal antikör omalizumab tedavisi, birçok randomize kontrollü çalışma baz alınarak, son gaydaynarda 12 yaş üzeri, tedaviye yanıtı az, ağır, kontrol altına alınamayan, pereniyal aller-

jen duyarlılığına sahip, total IgE düzeyi 30-1500 IU/mL olan hastalarda kullanılması önerilmektedir<sup>(27)</sup>. Omalizumab tedavisinin atakları, inhaler ve sistemik steroid gereksinimini azaltıp FEV<sub>1</sub> ve zirve akım hızı (PEF) değerlerinde önemli gelişmelere neden olduğu, yaşam kalitesini arttırıp, semptomları kontrol altına aldığı birçok çalışma ile gösterilmiştir<sup>(28, 29)</sup>. Yüksek FeNO, periostin ve periferik eozinofil düzeyine sahip hastalarda daha efektif olduğu saptanmıştır<sup>(30)</sup>. Küçük bir çalışmadan çıkan veriler omalizumab tedavisinin sadece allerjik astımda değil nonallerjik astımda da FEV<sub>1</sub> düzeyini arttırarak etkili olabileceğini göstermiştir<sup>(31)</sup>. Bu yüzden tedavi yanıtının değerlendirilmesinde IgE'den ziyade eozinofil inflamasyonu ile ilişkili markörlerin kullanılması daha iyi bir alternatif olabilir.

### Bronşial Termoplasti

Bronşial termoplasti, radyofrekans enerjisine sahip elektrod aracılığıyla subsegmental hava yollarının 65 santigrad dereceye kadar ısıtılması esasına dayanan bronkoskopik bir prosedürdür. Özellikle büyük hava yollarının kas kitlesinin azalması hedeflenir<sup>(32)</sup>. Kör ve sham (placebo) kontrollü bir çalışmada atakları azalttığı, okul ve iş günü kaybını azaltarak kısmen yaşam kalitesini arttırdığı gösterilmiştir. Ancak tedavi prosedürü sırasında sham tedavisi alan hastaların bir kısmında da yaşam kalitesinde artma gözlenirken, aktif tedavi alanların %6'sında yatış gereksinimi olmuştur<sup>(33)</sup>. European Respiratory Society and American Thoracic Society (ERS-ATS) 2014 uzman görüşü; Bronşial termoplasti tedavisinin Kurumsal Değerlendirme Kurulu tarafından onaylanmış, bağımsız, sistematik, yayın ve çalışmalarda, ağır astım tedavisinde erişkinlerde kullanılmasını önermektedir (güçlü tavsiye, düşük kanıt düzeyi). Hangi astım fenotipinin yarar göreceği belirsiz olsa da mekanizma düz kas kitlesinde azalmayla ilgili olduğu için remodelingi olan hastalarda yanıt alma oranının daha yüksek olabileceği öngörülmektedir<sup>(34)</sup>.

### Th1 yanıtının immunomodulasyonu; Alerjen immunoterapi (AİT)

Allerjen immunoterapi yaklaşık bir asır kadar önce allerjik hastalıklarda semptomları ve ilaç kullanımını azaltan önemli bir tedavi stratejisi olarak Noon ve Freeman tarafından tanıtıldı. AİT'de hastanın duyarlı olduğu allerjen ekstresi giderek artan dozda verilerek immün cevabın değiştirilmesi hedeflenir. AİT Th2 düzeyini azaltıp regülatuar T hücrelerinden Th1 yanıtını arttırmaktadır. Bu hücreler IL-10 ve TGFβ salınımı ile allerjik inflamasyonu baskırlar. IL-10 allerjen spesifik IgE'yi, IgG4 ile değiştirirken, TGFβ ise allerjen spesifik IgA düzeyini yükseltir<sup>(35-36)</sup>.

Allerjen immunoterapinin atopik dermatit tedavisinde de etkili olabileceğine dair çalışmalar olsa da allerjik rinit, astım ve venom alerjisinin tedavisinde etkinliği uluslararası immunoterapi kılavuzları tarafından kabul görmüş bir tedavi yöntemidir<sup>(35-36)</sup>. Astımda ise hafif ve orta şiddette iyi seçilmiş olgularda yararlı olabileceği çift-kör plasebo kontrollü randomize klinik çalışmalarda gösterilmiştir<sup>(38-39)</sup>. Sublingualden ziyade subkutan immunoterapide anafaksiye varan ciddi yan etkilerin görülebilmesi ve geliştirilen potent antiinflamatuvar ilaçların devreye girmesi immunoterapiye olan ilgiyi azaltmış ve daha az tercih edilmesine yol açmıştır. Ancak son yıllarda astım patogenezinin aydınlatılması ile birlikte AİT'in hastalığın doğal seyrini değiştirip, uzun süreli remisyon hatta kür sağlayabildiği, yeni duyarlılıkların gelişimini ve özellikle çocuklarda astım gelişimini önlediği, bronş hiperreaktivitesini azaltıp, PD20 değerini arttırdığı gösterilmiş böylece yeniden güncel tedavi yöntemleri arasına girmiştir<sup>(40-41)</sup>. Unutulmamalıdır ki AİT ilaç tedavisine alternatif değildir, tamamlayıcı tedavi olarak antiinflamatuvar ilaçlarla birlikte kullanılması, ilaç tedavisinin yerini almasa da zamanla hastanın ilaç kullanımında azalma sağlamaktadır. Ayrıca FEV<sub>1</sub> düzeyi %70'in altında olan ağır astımlı hastalarda kontrendike olduğu unutulmamalıdır<sup>(42)</sup>.

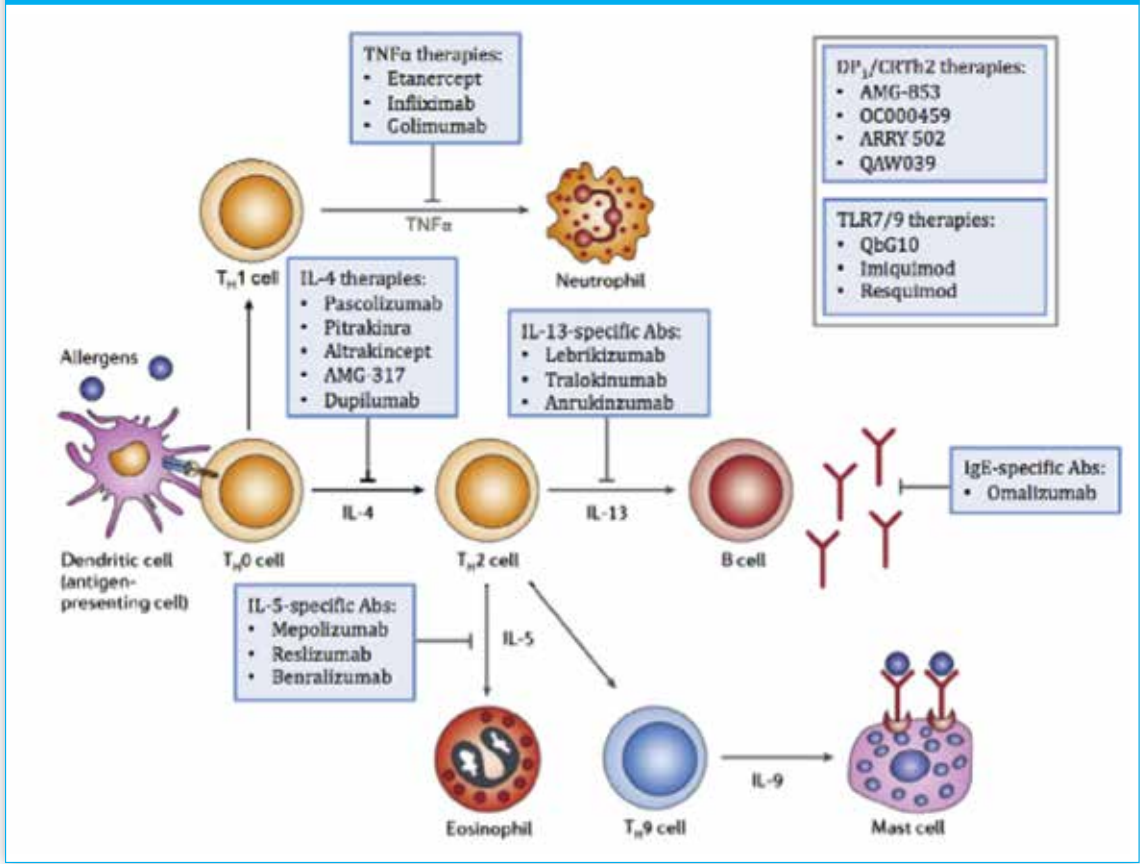
### GELECEKTEKİ TEDAVİ YAKLAŞIMLARI

Şimdiye kadar astımı önleyici veya kür edici etkili bir tedavi yöntemi bulunmamıştır. İnhaler kortikosteroidlerin etkisi ilaç kesildikten sonra devam etmektedir ve ilaçlar uzun süreli remodeling etkisini geriye çevirip yavaşlatmamaktadır<sup>(43-45)</sup>. Bu durum, inhaler steroid tedavisinin remodelingde rol alan IL-33 üzerine etkisinin olamayışı ile açıklanabilir<sup>(46)</sup>. Yeni ilaçların geliştirilmesi ile ilgili diğer gerekçeler bağımlılık, tolerabilite, uyum ve konvansiyonel astım tedavisinin yan etkileri olabilir<sup>(47-48)</sup>. İnhaler kortikosteroidler, büyüme, kemik dansitesi, adrenal fonksiyon ve katarakt gibi yan etkilere neden olmaktadır<sup>(49)</sup>. Salmeterol tedavisinin çok merkezli bir çalışmada (inhaler steroidle birlikte kullanıldığı tek düzenekte) mortalite riskini arttırabileceği konusunda kaygılar artmıştır<sup>(50)</sup>. Montelukastın ise, 2008'de yazılan bir makalede intihar riski taşımayan davranışsal bozukluklara yol açabileceği vurgulanmıştır<sup>(51-52)</sup>.

Tüm bu durumlar astım yönetiminin kişiselleştirilerek hastalıktan sorumlu ana mekanizma hedef alınarak yeni tedaviler geliştirilmesi için çalışmaların yapılmasını sağlamıştır.

### Mevcut Tedavilerin Modifikasyonu

Uzun etkili muskronik antagonistlerin; düşük doz inhaler steroid alıp, kontrol sağlanamayanlarda (pri-

Şekil 3. Yeni biyolojik ajanlar ve etkiledikleri sitokinler<sup>(54)</sup>.

mer sonuç sabah PEF değeri) ve inhaler steroid ile beta2-agonist kullanmasına rağmen kontrol altına alınmayan hastalarda (primer sonuç ilk atağa kadar geçen süre) etkili olduğu randomize kontrollü çalışmalarla etkili olduğu gösterilmiştir.

Ultra uzun etkili beta2-agonistler ilaç dozunu arttırmadan etkinin devam etmesini hedeflemektedirler. Indecaterol 24 saat etkili beta2-agonistin solunum fonksiyonlarına etkili olduğu ve güvenilir olduğu klinik çalışmalarla gösterilmiştir. Flutikazon furoat-vilanterol; ultra uzun etkili beta2-agonist ile inhaler steroid kombinasyon tedavisinin etkinliğinin flutikazon propionat-salmeterol kullanımıyla eşit olduğu faz 3 çalışmalarla gösterilmiştir. Disosiyatif kortikosteroid olarak tabir edilen yeni bir sınıf olan glukokortikosteroidlerin etkinliği preklinik olarak hayvansal deneylerde gösterilmiştir; bu ilaçların hedefi minimal yan etkiyle, tedavi etkinliğinin devam etmesidir, ayrıca glukokortikosteroid direnç gelişimini önlemek için moleküler çalışmalar devam etmektedir<sup>(53)</sup>.

### Sitokin Modülasyonu

Mevcut ilaçların geliştirilmeye çalışılmasının yanında astımda immünolojik yanıt ve hücre sinyallerini mo-

düle eden biyolojik ajanlar geliştirilmesi yönünde güçlü bir çaba mevcuttur. Omalizumab tedavisinin etkinliğinin gösterilmesi astım patogenezinde daha santral yollarda rol alan mediatörlerin hedeflenerek yeni biyolojik ajanların üretilmesi hususunda bilim adamlarını cesaretlendirmiştir. Bu yeni biyolojik ajanlar ve etkiledikleri sitokinler Şekil 3'te gösterilmiştir<sup>(54)</sup>.

### Anti-Th2 Sitokin Tedavisi

#### IL-5 antagonistleri

IL-5; Th2, natural killer hücreler, eozinofiller, bazofil ve CD34 pozitif hücreler tarafından üretilir. IL-5 kemik iliğinde ve periferik dolaşımda eozinofillerin maturasyonu ve diferansiyasyonunda kritik bir öneme sahiptir<sup>(55)</sup>. Şimdiye kadar mepolizumab ve reslizumab gibi farklı IL-5 inhibitörleri araştırılmıştır. Mepolizumab ile ilgili erken dönem çalışmalar, balgamda ve periferde eozinofil düzeyini azalttığını ancak solunum fonksiyonlarında kayda değer bir düzeltme meydana getirmediğini göstermiştir<sup>(56)</sup>. Ancak yüksek doz inhaler steroid tedavisine rağmen balgamda eozinofil düzeyi yüksek seyreden ağır astım hastalarında

**Tablo 1. Anti IL-5 biyolojik ajanlar ve etkileri<sup>(63)</sup>.**

Biyolojik ajan	Etki
Mepolizumab-Nair	Kan ve balgam eozinofil azalma Atak sayısında azalma Sistemik steroid kullanımında azalma
Mepolizumab-Haldar	Kan ve balgam eozinofil azalma Atak sayısında azalma Sistemik steroid kullanımında azalma Yaşam kalitesinde düzelme
Mepolizumab-DREAM	Kan ve balgam eozinofil azalma Atak sayısında azalma FEV <sub>1</sub> ve yaşam kalitesinde fark yok
Reslizumab	Kan ve balgam eozinofilisinde azalma Postpronkodilatör FEV <sub>1</sub> düzelme Ataklar ve semptomlar üzerinde etkili değil
Benralizumab	Balgam, havayolu, kan ve kemik iliğinde Eozinofil sayısında azalma

atakları ve sistemik steroid kullanma ihtiyacını azalttığı, semptomları ve solunum fonksiyonlarını iyileştirdiği gösterilmiştir<sup>(57-58)</sup>. Mepolizumab ile ilgili daha geniş çaplı bir çalışmada ise bu tedavinin atak sıklığını azalttığını fakat FEV<sub>1</sub>'de ve yaşam kalitesinde iyileşme meydana getirmediğini göstermiştir<sup>(59)</sup>. Böylece mepolizumab tedavisinin eozinofilik inflamasyonu olan ve sık atak geçiren hastalarda tedavi hedefi olabileceği düşünülebilir. Reslizumab tedavisinin ise eozinofil düzeyini azaltıp, post bronkodilatör FEV<sub>1</sub> düzeyini geliştirdiği ancak ataklar ve semptomlar üzerinde etkili olmadığı saptanmıştır<sup>(60)</sup>. IL5 reseptör  $\alpha$  blokleri olan benralizumab tedavisi, henüz faz II ve faz III raporları sonuçlanmasa da balgamda, periferde ve hava yollarında eozinofil düzeyini azaltmaktadır<sup>(61-62)</sup>. Anti IL-5 ile ilgili biyolojik ajanlar ve etkileri Tablo 1'de özetlenmiştir<sup>(63)</sup>.

#### IL-4 ve IL-13 antagonistleri

IL-4; TH-2 ve mast hücreleri tarafından üretilirken, IL-13; bunlara ilave olarak eozinofil ve bazofil gibi birçok hücre tarafından üretilmektedir<sup>(64, 65)</sup>. IL-4 ve IL-13 yapı olarak çok benzerlik göstermese de her ikisi de IL-4  $\alpha$  reseptörüne bağlanarak ve STAT 6 sinyali ile etkisini gösterirler<sup>(66, 67)</sup>. Ancak IL-4 $\alpha$  reseptörünün 2 tipi vardır; tip I sadece IL-4'e spesifik iken, tip II hem IL-4 hem de IL-13 'e bağlanabilir<sup>(68)</sup>. IL-4; TH2 aktivasyonunu, B lenfositlerine bağlanarak IgE sentezini ve mast hücrelerinin toplanmasını uyarırken, IL-13; IL-4 ile birlikte IgE sentezini uyarmasının yanısıra mukus hiperplazisinde, bronş hiperreaktivitesinde ve kortikosteroid insensitivitesinde önemli rollere sahiptir<sup>(69, 70)</sup>.

IL4 ve IL-13 yanıtını düzenlemek için farklı fazlarda birçok bileşikler geliştirilmektedir. Monoklonol IL-4 antikoru olan pascolizumab tedavisi, steroid almayan hastalarda etkisinin gösterilememesi üzerine; bu ajan ile ilgili çalışma durdurulmuştur (NCT00024544). Nebulize çözünebilir rekombinant human IL-4 reseptör blokleri, altrakineptin semptomlar ve hava yolu fonksiyonları üzerinde etkili ve güvenilir olduğu plasebo kontrollü randomize çalışmalarla gösterilmiştir. Ancak bu tedavinin orta persistan astımda etkili olduğu, hafif astımda etkisinin olmadığı tesbit edilmiştir<sup>(71)</sup>. IL-4 mutant proteini olan pitrakinra IL4R $\alpha$  üzerine bağlanıp IL4 ve IL-13 düzeyini azaltıp hafif astımda allerjen erken ve geç faz yanıtını baskıladığı, FEV<sub>1</sub>'i iyileştirip astım ataklarını azalttığı tesbit edilmiştir<sup>(72)</sup>. Yine IL-4R $\alpha$  blokleri olan AMG 317'nin klinik ve solunum fonksiyonları üzerinde etkili olmadığı randomize kontrollü çalışmalarla gösterilmiştir<sup>(73)</sup>. Ancak farklı bir IL-4R $\alpha$  blokleri olan dupilimabın balgamda veya periferde eozinofilisi olan orta ve ağır astımlı hastalarda inhaler steroid ve beta2-agonist tedavisinin kesilmesine rağmen atakları azalttığı, post bronkodilatör FEV<sub>1</sub>'i arttırdığı gösterilmiştir. Aynı zamanda bu tedavinin serumda CCL26 (eotaxin-3), CCL17, IgE ve FeNO konsantrasyonunu azalttığı gösterilmiştir<sup>(74)</sup>. Tüm bu bulgular bu tedavinin astımda daha iyi kontrol sağlayarak; kombine inhaler steroid ve beta2-agonist tedavisinin yerini alabileceğini düşündürmektedir.

Anti IL-13 olan lebrizumab tedavisinin; serumda IL-13 göstergesi olan periostin düzeyi yüksek olan hastalarda, yüksek doz inhaler steroid kullanımına rağmen kontrol altına alınmayan hastalarda FEV<sub>1</sub> değerini iyileştirdiği ancak ataklar ve semptomlar üzerinde etkili olmadığı gösterilmiştir<sup>(75)</sup>. Başka bir

**Tablo 2. Anti IL-4 ve anti IL-13 biyolojik ajanlar ve etkileri<sup>(63)</sup>.**

Biyolojik ajan	Etki
Pascolizumab (humanize anti IL-4)	Kortikosteroid almayan hastalarda etkisi yok
Pitrakinra (mutant IL-4 proteini)	Alerjen provokasyonu sonrasında erken ve geç faz yanıtı baskılıyor Klinik çalışmalarda sadece eozinofilisi olan gruplarda atak sayısında azalma ve semptomlarda düzelme var (eo>350)
Altrakincept (solubl rekombinant human IL-4R antikorü)	Akciğer fonksiyonlarında düzelme Havayolu inflamasyonunda azalma
AMG 317 (humanize anti IL-4R $\alpha$ )	Klinik etki yok
Dupilumab (Anti-IL4R $\alpha$ )	Akciğer fonksiyonlarında düzelme Atak sayısında azalma İnflamatuvar parametrelerde azalma
Lebrikizumab (Anti-IL13)	FEV <sub>1</sub> de düzelme (perioistin düzeyi ile korele)
Tralokinumab (Anti-IL13)	Astım kontrolüne etkisi yok Kurtarıcı ihtiyacında azalma Prebronkodilatör FEV <sub>1</sub> de düzelme (Balgam IL-13 ile korele)
GSK679586 (Anti-IL13)	Klinik etki yok

anti IL-13 olan tralokinumab'ın FEV<sub>1</sub> ve semptomlar üzerinde etkili olmadığı ancak indükte balgamda IL13 düzeyi yüksek saptanan subgrupta FEV<sub>1</sub> düzeyini belirgin bir düzeyde arttırdığı tesbit edilmiştir<sup>(76)</sup>. Anti IL-4 ve IL-13 ile ilgili biyolojik ajanlar ve etkileri Tablo 2'de özetlenmiştir<sup>(63)</sup>.

### IL-9 antagonistleri

IL-9 bronş hiperreaktivitesi, eozinofil, lenfosit inflamasyonu ve mast hücre hiperplazisi ile ilişkili bir mediatördür. MEDI-528 anti IL-9 monoklonal antikorunun faz2 çalışmada orta ve ağır astımda atak sıklığını azaltan güvenilir bir ilaç olduğu gösterilmiştir<sup>(77)</sup>.

### Th-2 antagonistleri olarak ifade edilen kemoatraktan homolog reseptörler

Kemoatraktan homolog reseptörler; DP2 reseptör olarak da bilinen prostaglandin D2 ile aktive olan Th-2 hücrelerde (CRTh2) ve eozinofillerde eksprese olan moleküllerdir. Bu hücrelerdeki CRTh2 reseptörlerinin aktivasyonu bu hücrelerin kemotaksisine neden olur. Bu yüzden bu reseptörlerin blokasyonu astım tedavisinde yararlı olabilir<sup>(78)</sup>. Orta persistan astımlı hastalarda inhaler steroid kullanmayanlarada CRTh2 antagonisti OC000459' nin FEV<sub>1</sub>'i düzelttiği, yaşam kalitesini ve gece semptomlarını balgamda eozinofil düzeyini etkilemeden iyileştirdiği saptanmıştır<sup>(79)</sup>. Başka bir çalışmada CRTh2

antagonisti AMG 853 'ün kontrol altına alınamayan orta-ağır astımlı hastalarda inhaler steroid tedavisine eklendiğinde gerek semptomlar gerekse solunum fonksiyonlarında gelişmeye neden olmadığı gösterilmiştir<sup>(80)</sup>. Yine de bu tedavinin Th2 baskın hasta grubunda daha etkili olup olunamayacağı net olarak bilinmemektedir<sup>(11)</sup>.

### Anahtar Efektör Hücre İnhibisyonu

#### Mast hücre inhibitörleri

Kromonlar allerjen maruziyeti ve egzersiz sırasında aktive olan mast hücrelerini inhibe ederek oldukça etkili olmuşlardır ancak bu etkilerinin kısa olması uzun süreli kullanımlarına kısıtlama getirmiştir. Altta yatan mekanizma tam olarak aydınlatılmasa da yüzeydeki klorid iyon kanallarının hareket ederek furosemidin diüretik etkisinin taklit edilmesiyle mast hücre fonksiyonları etkilenmektedirler. Daha uzun süreli etkileri için farmokodinamik çalışmalara ihtiyaç vardır.

Mast hücrelerinin ömrü, stem cell factor reseptörü (c-kit) ile stem cell factor (SCF) arasındaki ilişkiye bağlıdır. Bu yollardaki blokajın astım hayvan modellerinde astımda kontrol sağladığı gösterilmiştir.



**Tablo 3. Potansiyel fenotipe dayalı tedavi yaklaşımları özeti<sup>(34)</sup>.**

Astım	İlişkili durum	Hedefe yönelik tedavi
Ağır alerjik astım	Kan ve balgam eozinofili	Anti IgE
	Serum total IgE yüksek	Anti IL-4/IL-13
	FENO yüksek	Anti IL-4R
Eozinofilik astım	Kan ve balgam eozinofili	Anti-IL-5
	Rekürren atak	Anti IL-4/IL-13
	FENO yüksek	Anti IL-4R
Nötrofilik astım	Kortikosteroid direnci	Anti-IL-8
	Bakteriyel infeksiyonlar	CXCR2 antagonistleri
Kronik havayolu obstrüksiyonlu astım	Havayolu duvar kalınlığı	Anti-IL13
Rekürren ataklı astım	Balgam eozinofilisi (>%2,5-3)	Anti-IL-5
	Inhale kortikosteroid ve/veya Beta2-agoniste yetersiz yanıt	Anti IgE
Kortikosteroid direnci	Balgamda nötrofil artışı	p38 MAPK inhibitörleri

Trozin kinaz Syk, mast hücre yüzeyindeki IgE'ye bağlanarak aktive olan, lipid mediatörlerin sentezi ve salınımına yol açan intraselüler bir enzimdir. Son yıllarda antisense oligodeoxynucleotide anti-Syk (Syk ASO) inhalasyon yolla uygulandığında trakeal düz kas hücre kontraksiyonunu azalttığını ve inflamasyonu baskıladığını saptamıştır<sup>(81)</sup>. Sistemik yan etkilerini minimize eden R112, R343, Bay 613-606 gibi yeni tirozin kinaz Syk inhibitörleri de geliştirilmiştir. Yine tirozin kinaz inhibitörü olan masinitib, c-kit ve platelet growth factor (PDGF) trozin kinazı inhibe ederek oral steroid ihtiyacını azaltır astım kontrolünü sağlar ancak solunum fonksiyonları üzerine etkisi gösterilememiştir. Hangi astım tipinin yarar göreceği henüz belirlenmese de mast hücre komponenti olanların yarar görme olasılığı yüksektir.

### Eozinofil inhibitörleri

Eozinofilik inflamasyonu baskılamak için sitokin inhibitörleri, immün düzenleyiciler, adezyon molekül inhibitörleri gibi pek çok molekül geliştirilmiştir. TPI-ASM8, CCR3 kemokini bloke eden ve granulocyte-macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF), IL-3 and IL-5 reseptörlerini hedefleyen, 2 oligonükleotid içeren nebulize bir ilaçtır. Hafif astımda havayolu inflamasyonunu ve balgamdaki eozinofiliyi azalttığı gösterilmiştir. Ayrıca hayvan deneylerinde inhale budesonid gibi monocytes chemotactic protein-1 (MCP-1) ve IL-13 düzeyini azalttığı saptanmıştır<sup>(81)</sup>.

### Anti Th1 Sitokin Tedavisi

#### Anti IL-17

IL-17 reseptör aktivasyonu IL-1 $\beta$ , IL-6, TNF $\alpha$ , GM-CSF ve nihayetinde nötrofil inflamasyonuna yol açan birçok mediatörlerin salınımına yol açar<sup>(82)</sup>. Brodalumab IL-25 gibi IL 17 ailesine ait birçok sinyali inhibe eden, IL-17R $\alpha$ 'ya bağlanan monoklonal bir antikordur. 3 doz brodalumabın plasebo ile karşılaştırıldığı faz IIa çalışmasında güvenilir olduğu gösterilirken astım kontrolü üzerindeki etkisi henüz görülmemiştir. Ancak reversibilitesi yüksek olan subgrupta astım kontrolünün daha iyi olduğu saptanmıştır<sup>(83)</sup>.

#### Anti TNF $\alpha$

Th-1 sitokin proinflamatuvar mediatörü olan TNF $\alpha$ ; bronş hiperreaktivitesini, mukus sekresyonunu ve makrofaj aktivasyonunu indükler. Bir TNF $\alpha$  blokleri olan etanercept ile ağır astımlılarda yapılan iki plasebo kontrollü çalışmadan biri olan Berry ve arkadaşlarının<sup>(84)</sup> çalışmasında bronş hiperreaktivitesi ve FEV<sub>1</sub> düzeyleri ve astım kontrol düzeyinde düzelmeler saptanırken, Morjoria ve arkadaşlarının<sup>(85)</sup> çalışmasında sadece astım kontrol testinde anlamlı düzelmeler bulunmuş, diğer parametreler plasebodan farksız olarak gözlenmiştir. Holgate ve arkadaşları<sup>(86)</sup> daha geniş çaplı, plasebo kontrollü olarak yaptıkları faz II çalışmada beklenen prebronkodilatör FEV<sub>1</sub> yüzdesi, astım kontrol anketi, astım atakları ve bronş hiperreaktivitesinde farklılık saptanmamıştır. Çalışma süresince

etanercept iyi tolere edilmiş ama astımlı hastalarda çok önemli bir yarar sağlanamamıştır. Araştırmacılar bu yüzden de astım tedavisinde yerinin olup olmayacağına açıklık kazanmadığını bildirmişlerdir.

Başka bir TNF $\alpha$  inhibitörü olan golimumabın en fazla hasta katılımlı olan çalışmasında, kontrol altına alınmayan ağır astımlı hastalarda etkili olmadığı gösterilse de bronkodilatör yanıtı %12'nin üzerinde olan hasta subgrubunda, ağır astım atak sıklığını plaseboya göre daha çok azalttığı saptanmıştır. Ancak enfeksiyon, malignite hatta ölüm gelişimi gibi ciddi yan etkilerin görülmesi nedeniyle çalışmalar durdurulmuştur. İnfliximab tedavisinin orta astımlılarda PEF değişkenliğini azalttığı, hafif atak sayısında azaltma yaptığı gösterilse de golimumab çalışması sırasında bu çalışma ayrıntılı incelendiğinde verilerin güvenilir olmaması gerekçesiyle geri çekilmiştir<sup>(87)</sup>.

Camille ve arkadaşları<sup>(88)</sup> steroid bağımlı hastalara anti TNF $\alpha$  uyguladıkları seride, herne kadar kontrollü çalışmaya ihtiyaç olsa da, TNF $\alpha$  inhibitörlerinin ağır steroid refrakter hastalarda; kar zarar oranı, astım ciddiyeti, yaşamı tehdit eden ataklar, uzun süreli steroid kullanımının komplikasyonları göz önüne alınarak uygulanabileceğini önermişlerdir.

### CXCR2 antagonistleri

CXCL8 (IL-8) nötrofillerin kemoatraksiyon ve aktivasyonunda CXCR2 reseptörler aracılığıyla görev yapan önemli bir kemokin olabilir. CXCR2 antagonisti SCH527123'nin astımı olmayan hastalarda balgamda ozonla indüklenen nötrofil düzeyini azalttığı gösterilmiştir<sup>(89, 90)</sup>. Ağır astımlı hastalarda da balgam nötrofil düzeyini azaltmasının yanında, hafif atakları azalttığı ancak astım kontrolü üzerine bir etkisinin olmadığı saptanmıştır<sup>(91)</sup>. Nötrofilik fenotipin kullanılmasında balgamda eozinofil düzeyinin %2'nin altında olması ve periferde eozinofil düzeyinin 200 $\mu$ L altında olması kriteri ele alınmıştır.

### TARTIŞMA

İnhaler kortikosteroidlerin, beta2-agonistlerin ve lökotrien düzenleyicilerinin belirgin klinik başarılarına rağmen özellikle ağır astımın yükü artmaya devam etmektedir. Yakın zamanda astım tedavisinde etkili olabilecek, son 20 yılda birçok biyolojik yollar araştırılmıştır. Bu yeni ajanların birçoğu hala preklinik veya erken dönem geliştirilme aşamasındadır. Hangi grup hastaların hangi tedaviye yanıt vereceğini ve mevcut tedaviye ilave olarak verilecek bu yeni moleküllerin etkinliğini gösterecek klinik çalışmalar geliştirmek oldukça zordur. Bunun bir nedeni zaten mevcut tedavi yaklaşımlarının birçok astımlı hastada kontrolü sağlama ve çok farklı endotipe sahip olan hetorejen

bir hastalık olan astımdaki bu yeni tedavi yaklaşımlarının etkinliğinin değerlendirilmesiyle ilgili klinik çalışmalarda fenotipleme yapılmayarak tip 2 hata riskinin artmasıdır. Yeni bir ilaç çıktığında tedavi yanıtını etkileyecek biyomarkırların araştırılması ilerdeki klinik çalışmalara da ışık tutup, o hasta profilinin tedavisinin klavuzlara girmesine katkıda bulunacaktır. Tedavi yanıtının göstergesi olarak birçok biyomarkır araştırılmıştır. FENO atopi ile ilişkili olup, omalizumab ve inhaler steroid yanıtını değerlendirmede bir prediktör olabilir. İndükte balgamda ve kanda eozinofil düzeyinin araştırılması anti IL-5 ve IL-4 tedavi etkinliğinde önemli bir belirteçdir. Serum periostin düzeyi lebrikuzumab (anti IL-13) tedavisinde, balgamda gen ekspresyon analizi, astımda TH2 yüksek ve düşük subtiplerin ayrımında kullanılabilir. Gerek Th1, gerekse Th2 ve mediatörlerine yönelik biyolojik ajanlar ve ilişkili durum; yani potansiyel fenotipe dayalı tedavi Tablo 3'te özetlenmiştir<sup>(34)</sup>.

Tedavi yanıtını değerlendirmede kullanılan bu bahsedilen prediktörlerin saptanmasını içeren klinik çalışma dizaynları sayesinde ileride astım tedavisinde ilerlemeler kaydedilecektir.

### KAYNAKLAR

1. Global strategy for asthma management and prevention. 2014 Global Initiative for Asthma (GINA) . Available from: <http://www.ginasthma.org/>
2. von Mutius E. The rising trends in asthma and allergic disease. *Clin Exp Allergy* 1998; 28(Suppl 5): 45-9; discussion 50-1.
3. Senthilselvan A, Lawson J, Rennie DC, Dosman JA. Stabilization of an increasing trend in physician-diagnosed asthma prevalence in Saskatchewan, 1991 to 1998. *Chest* 2003; 124: 438-48.
4. Von Hertzen L, Haahtela T. Signs of reversing trends in prevalence of asthma *Allergy* 2005; 60: 283-92.
5. Pearce N, Ait-Khaled N, Beasley R, Mallol J, Keil U, Mitchell E, et al; the ISAAC Phase Three Study Group. Worldwide variations in the prevalence of asthma symptoms: the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC). *Eur Respir J* 1998; 12: 315-35.
6. Kausel L, Boneberger A, Calvo M, Radon K. Childhood asthma and allergies in urban, semiurban, and rural residential sectors in Chile. *Scientific World Journal* 2013; 2013: 935-7.
7. WHO. Global surveillance, prevention and control of chronic respiratory diseases: a comprehensive approach. 2007. [www.who.int/gard/publications/GARD%20Book%202007.pdf](http://www.who.int/gard/publications/GARD%20Book%202007.pdf)
8. Akinbami LJ, Moorman JE, Bailey C, Zahran HS, King M, Johnson CA, et al. Trends in asthma prevalence, health care use, and mortality in the United States, 2001-2010. *NCHS Data Brief* 2012; 94: 1-8.
9. Mullane K. The increasing challenge of discovering asthma drugs. *Biochem Pharmacol* 2011; 82: 586-99.

10. Hallstrand TS, Woodruff PG, Holgate ST, Knight DA. Function of the airway epithelium in asthma. *J Allergy (Cairo)* 2012; 2012: 160586.
11. Chung KF. New treatments for severe treatment-resistant asthma: targeting the right patient. *Lancet Respir Med* 2013; 1: 639-52.
12. Hansbro PM, Kaiko GE, Foster PS. Cytokine/anti-cytokine therapy - novel treatments for asthma? *Br J Pharmacol* 2011; 163: 81-95.
13. Wang W, Li JJ, Foster PS, Hansbro PM, Yang M. Potential therapeutic targets for steroid-resistant asthma. *Curr Drug Targets* 2010; 11: 957-70.
14. Barnes PJ, Adcock IM. Glucocorticoid resistance in inflammatory diseases. *Lancet* 2009; 373: 1905-17.
15. Bateman ED, Boushey HA, Bousquet J, Busse WW, Clark TJ, Pauwels RA, et al. Can guideline-defined asthma control be achieved? The Gaining Optimal Asthma Control study. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 170: 836-44.
16. Carolan BJ, Sutherland ER. Clinical phenotypes of chronic obstructive pulmonary disease and asthma: recent advances. *J Allergy Clin Immunol* 2013; 131: 627-34.
17. Wenzel SE. Asthma: defining of the persistent adult phenotypes. *Lancet* 2006; 368: 804-13.
18. Wenzel SE. Asthma phenotypes: the evolution from clinical to molecular approaches. *Nat Med* 2012; 18: 716-25.
19. Fitzpatrick AM, Teague WG, Meyers DA, Peters SP, Li X, Li H, et al. Heterogeneity of severe asthma in childhood: confirmation by cluster analysis of children in the National Institutes of Health/National Heart, Lung, and Blood Institute Severe Asthma Research Program. *J Allergy Clin Immunol* 2011; 127: 382-89, e1-13.
20. Chang TS, Lemanske RF Jr, Mauger DT, Fitzpatrick AM, Sorkness CA, Szeftel SJ, et al. Childhood asthma clusters and response to therapy in clinical trials. *J Allergy Clin Immunol* 2014; 133: 363-9.
21. Expert Panel Report 3 (EPR-3). Guidelines for the diagnosis and management of asthma-summary report 2007. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 120(Suppl 5): S94-138.
22. Lemanske RF Jr, Mauger DT, Sorkness CA, Jackson DJ, Boehmer SJ, Martinez FD, et al. Step-up therapy for children with uncontrolled asthma receiving inhaled corticosteroids. *N Engl J Med* 2010; 362: 875-85.
23. Joos S, Miksch A, Szecsenyi J, Wieseler B, Grouven U, Kaiser T, et al. Montelukast as add-on therapy to inhaled corticosteroids in the treatment of mild to moderate asthma: a systematic review. *Thorax* 2008; 63: 453-62.
24. Peters SP, Kunselman SJ, Icitovic N, Moore WC, Pascual R, Ameredes BT, et al. Tiotropium bromide step-up therapy for adults with uncontrolled asthma. *N Engl J Med* 2010; 363: 1715-26.
25. Kerstjens HA, Engel M, Dahl R, Paggiaro P, Beck E, Vandewalker M, et al. Tiotropium in asthma poorly controlled with standard combination therapy. *N Engl J Med* 2012; 367: 1198-207.
26. Kopp MV. Omalizumab: Anti-IgE Therapy in Allergy. *Curr Allergy Asthma Rep* 2011; 11: 101-6.
27. Türkteş H, Bavbek S, Çelik G, Demir T, Gemicioğlu B, Günen H et al. Ağır astım tedavisi uzman görüşü. *Tuberk Toraks* 2014; 62: 51-67.
28. Barnes PJ. Severe asthma: advances in current management and future therapy. *J Allergy Clin Immunol* 2012; 129: 48-59.
29. Sole` r 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 Resp J* 2001; 18: 254-61.
30. Hanania NA, Wenzel S, Rosen K, Hsieh HJ, Mosesova S, Choy DF, et al. Exploring the effects of omalizumab in allergic asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2013; 187: 804-11.
31. Garcia G, Magnan A, Chiron R, Contin-Bordes C, Berger P, Taillé C, et al. A proof of concept randomized-controlled trial of omalizumab in patients with severe difficult to control nonatopic asthma. *Chest* 2013; 144: 411-9.
32. Cox PG, Miller J, Mitzner W, Leff AR. Radiofrequency ablation of airway smooth muscle for sustained treatment of asthma: preliminary investigations. *Eur Respir J* 2004; 24: 659-63.
33. Castro M, Rubin AS, Laviolette M, Fiterman J, De Andrade Lima M, Shah PL, et al; AIR2 Trial Study Group. Effectiveness and safety of bronchial thermoplasty in the treatment of severe asthma: a multicenter, randomized, double-blind, sham-controlled clinical trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2010; 181: 116-24.
34. Chung KF, Wenzel SE, Brozek JL, Bush A, Castro M, Sterk PJ, et al. International ERS/ATS guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma. *Eur Respir J* 2014; 43: 343-73.
35. James LK, Durham SR. Update on mechanisms of allergen injection immunotherapy. *Clin Exp Allergy* 2008; 38: 1074-88.
36. Casale TB, Stokes JR. Future forms of immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 2011; 127: 8-15.
37. Cox L, Compalati E, Kundig T, Larche M. New directions in immunotherapy. *Curr Allergy Asthma Rep* 2013; 13: 178-95.
38. Canonica GW, Baena-Cagnani CE, Bousquet J, et al. Recommendations for standardization of clinical trials with Allergen Specific Immunotherapy for respiratory allergy. A statement of a World Allergy Organization (WAO) taskforce. *Allergy* 2007; 62: 317-24.
39. Joint Task Force on Practice Parameters; American Academy of Allergy Asthma and Immunology; American College of Allergy, Asthma and Immunology; Joint Council of Allergy, Asthma and Immunology. Allergen immunotherapy: a practice parameter second update. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 120(Suppl 3): 25-85.
40. Dinakar C, Portnoy JM. Allergen immunotherapy in the prevention of asthma. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2004; 21: 131-6.
41. Panjo G, Barbero G, De Luca F, Morabito L, Parmiani S. Prevention of new sensitization in asthmatic children monosensitized to house dust mites by specific immunotherapy. *Clin Exp Allergy* 2001; 31: 1392-7.

42. *Immunotherapy in allergic asthma: consensus conference.* *Ann Allergy Asthma Immunol* 2001; 87: 1-69.
43. *Martinez FD. New insights into the natural history of asthma: primary prevention on the horizon.* *J Allergy Clin Immunol* 2011; 128: 939-45.
44. *Guilbert TW, Morgan WJ, Zeiger RS, Mauger DT, Boehmer SJ, Szeftler SJ, et al. Long-term inhaled corticosteroids in preschool children at high risk for asthma.* *N Engl J Med* 2006; 354: 1985-97.
45. *Warner SM, Knight DA. Airway modeling and remodeling in the pathogenesis of asthma.* *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2008; 8: 44-8.
46. *Saglani S, Lui S, Ullmann N, Campbell GA, Sherburn RT, Mathie SA, et al. IL-33 promotes airway remodeling in pediatric patients with severe steroidresistant asthma.* *J Allergy Clin Immunol* 2013; 132: 676-85e13.
47. *Rabe KF, Vermeire PA, Soriano JB, Maier WC. Clinical management of asthma in 1999: the Asthma Insights and Reality in Europe (AIRE) study.* *Eur Respir J* 2000; 16: 802-7.
48. *Partridge MR, van der Molen T, Myrseth SE, Busse WW. Attitudes and actions of asthma patients on regular maintenance therapy: the INSPIRE study.* *BMC Pulmon Med* 2006; 6: 13.
49. *Lipworth BJ. Systemic adverse effects of inhaled corticosteroid therapy: a systematic review and meta-analysis.* *Arch Intern Med* 1999; 159: 941-55.
50. *Nelson HS, Weiss ST, Bleecker ER, Yancey SW, Dorinsky PM. The Salmeterol Multicenter Asthma Research Trial: a comparison of usual pharmacotherapy for asthma or usual pharmacotherapy plus salmeterol.* *Chest* 2006; 129: 15-26.
51. *Philip G, Hustad C, Noonan G, Malice MP, Ezekowitz A, Reiss TF, et al. Reports of suicidality in clinical trials of montelukast.* *J Allergy Clin Immunol* 2009; 124: 691-6e6.
52. *Philip G, Hustad CM, Malice MP, Noonan G, Ezekowitz A, Reiss TF, et al. Analysis of behavior-related adverse experiences in clinical trials of montelukast.* *J Allergy Clin Immunol* 2009; 124: 699-706e8.
53. *Olin JT, Wechsler ME. Asthma: pathogenesis and novel drugs for treatment* *BMJ* 2014; 349: g5557.
54. *Pelaia G, Vatrella A, Maselli R. The potential of biologics for the treatment of asthma.* *Nat Rev Drug Discover* 2012; 11: 962-3.
55. *Ying S, Durham SR, Corrigan CJ, Hamid Q, Kay AB. Phenotype of cells expressing mRNA for TH2 type (interleukin 4 + and interleukin5) and TH1- type (interleukin 2 and interferon gamma) cytokines in bronchoalveolar lavage and bronchial biopsies from atopic asthmatic and normal control subjects.* *Am J Respir Cell Mol Biol* 1995; 12: 477-87.
56. *Leckie MJ, ten Brinke A, Khan J, Diamant Z, O'Connor BJ, Walls CM, et al. Effects of an interleukin-5 blocking monoclonal antibody on eosinophils, airway hyper-responsiveness, and the late asthmatic response.* *Lancet* 2000; 356: 2144-8.
57. *Haldar P, Brightling CE, Hargadon B, Gupta S, Monteiro W, Sousa A, et al. Mepolizumab and exacerbations of refractory eosinophilic asthma.* *N Engl J Med* 2009; 360: 973-84.
58. *Nair P, Pizzichini MM, Kjarsgaard M, Inman MD, Efthimiadis A, Pizzichini E, et al. Mepolizumab for prednisone-dependent asthma with sputum eosinophilia.* *N Engl J Med* 2009; 360: 985-93.
59. *Pavord ID, Korn S, Howarth P, et al. Mepolizumab for severe eosinophilic asthma (DREAM): a multicentre, double-blind, placebocontrolled trial.* *Lancet* 2012; 380: 651-9.
60. *Castro M, Mathur S, Hargreave F, Boulet LP, Xie F, Young J, et al. Reslizumab for poorly controlled, eosinophilic asthma: a randomized, placebocontrolled study.* *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 184: 1125-32.
61. *Busse WW, Katial R, Gossage D, Sari S, Wang B, Kolbeck R, et al. Safety profile, pharmacokinetics, and biologic activity of MEDI- 563, an anti-IL-5 receptor alpha antibody, in a phase I study of subjects with mild asthma.* *J Allergy Clin Immunol* 2010; 125: 1237-44.e2.
62. *Lavolette M, Gossage DL, Gauvreau G, Leigh R, Olivensstein R, Katial R, et al. Effects of benralizumab on airway eosinophils in asthmatic patients with sputum eosinophilia.* *J Allergy Clin Immunol* 2013; 132: 1086-96.e5.
63. *Dursun AB. Biyolojik ajanların astım tedavisindeki yeri.* *Türkiye Toraks Derneği* 2014.
64. *Bradding P. The role of the mast cell in asthma: a reassessment.* *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2003; 3: 45-50.
65. *Li H, Sim TC, Alam R. IL-1& released by and localized in human basophils.* *J Immunol* 1996; 156: 4833-8.
66. *Mueller TD, Zhang JL, Sebald W, Duschl A. Structure, binding, and antagonists in the IL-4/IL-13 receptor system.* *Biochim Biophys Acta* 2002; 1592: 237-50.
67. *Goebeler M, Schnarr B, Toksoy A, Kunz M, Brocker EB, Duschl A, et al. Interleukin-13 selectively induces monocyte chemoattractant protein-1 synthesis and secretion by human endothelial cells. Involvement of IL-4R alpha and Stat6 phosphorylation.* *Immunology* 1997; 91: 450-7.
68. *Maes T, Joos GF, Brusselle GG. Targeting interleukin-4 in asthma: lost in translation?* *Am J Respir Cell Mol Biol* 2012; 47: 261-70.
69. *Li-Weber M, Krammer PH. Regulation of IL-4 gene expression by T cells and therapeutic perspectives.* *Nat Rev Immunol* 2003; 3: 534-43.
70. *Hershey GK. IL-13 receptors and signaling pathways: an evolving web.* *J Allergy Clin Immunol* 2003; 111: 677-90 quiz 91.
71. *Borish LC, Nelson HS, Corren J, Bensch G, Busse WW, Whitmore JB, et al; IL-4R Asthma Study Group. Efficacy of soluble IL-4 receptor for the treatment of adults with asthma.* *J Allergy Clin Immunol* 2001; 107: 963-70.
72. *Wenzel S, Wilbraham D, Fuller R, Getz EB, Longphre M. Effect of an interleukin-4 variant on late phase asthmatic response to allergen challenge in asthmatic patients: results of two phase 2a studies.* *Lancet* 2007; 370: 1422-31.
73. *Corren J, Busse W, Meltzer EO, Mansfield L, Bensch G, Fahrenholz J, et al. A randomized, controlled, phase 2 study of AMG 317, an IL-4R alpha antagonist, in patients*

- with asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2010; 181: 788-96.
74. Wenzel S, Ford L, Pearlman D, Spector S, Sher L, Skobieranda F, et al. Dupilumab in persistent asthma with elevated eosinophil levels. *N Engl J Med* 2013; 368: 2455-66.
  75. Corren J, Lemanske RF, Hanania NA, Korenblat PE, Parssey MV, Arron JR, et al. Lebrikizumab treatment in adults with asthma. *N Engl J Med* 2011; 365: 1088-98.
  76. Piper E, Brightling C, Niven R, Oh C, Faggioni R, Poon K, et al. A phase II placebo-controlled study of tralokinumab in moderate-to-severe asthma. *Eur Respir J* 2013; 41: 330-8.
  77. Parker JM, Oh CK, Laforce C, Miller SD, Pearlman DS, Le C, et al; MEDI-528 Clinical Trials Group. Safety profile and clinical activity of multiple subcutaneous doses of MEDI-528, a humanized antiinterleukin-9 monoclonal antibody, in two randomized phase 2a studies in subjects with asthma. *BMC Pulm Med* 2011; 11: 14.
  78. Pettipher R, Hansel TT, Armer R. Antagonism of the prostaglandin D2 receptors DP1 and CRTH2 as an approach to treat allergic diseases. *Nat Rev Drug Discov* 2007; 6: 313-25.
  79. Barnes N, Pavord I, Chuchalin A, Bell J, Hunter M, Lewis T, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of the CRTH2 antagonist OC000459 in moderate persistent asthma. *Clin Exp Allergy* 2012; 42: 38-48.
  80. Busse WW, Wenzel SE, Meltzer EO, Kerwin EM, Liu MC, Zhang N, et al. Safety and efficacy of the prostaglandin D2 receptor antagonist AMG 853 in asthmatic patients. *J Allergy Clin Immunol* 2013; 131: 339-45.
  81. Chini L, Monteferrario E, Graziani S, Moschese V. Novel treatments of asthma and allergic diseases. *Paediatr Respir Rev* 2014; 15: 355-62.
  82. Molet S, Hamid Q, Davoine F, Nutku E, Taha R, Page N, et al. IL-17 is increased in asthmatic airways and induces human bronchial fibroblasts to produce cytokines. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 108: 430-8.
  83. Busse WW, Holgate S, Kerwin E, Chon Y, Feng J, Lin J, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled study of brodalumab, a human anti-IL-17 receptor monoclonal antibody, in moderate to severe asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2013; 188: 1294-302.
  84. Berry MA, Hargadon B, Shelley M, Parker D, Shaw DE, Green RH, et al. Evidence of a role of tumor necrosis factor alpha in refractory asthma. *N Engl J Med* 2006; 354: 697-708.
  85. Morjaria JB, Chauhan AJ, Babu KS, Polosa R, Davies DE, Holgate ST. The role of a soluble TNFalpha receptor fusion protein (etanercept) in corticosteroid refractory asthma: a double blind, randomised, placebo controlled trial. *Thorax* 2008; 63: 584-91.
  86. Holgate ST, Noonan M, Chanez P, Busse W, Dupont L, Pavord I, et al. Efficacy and safety of etanercept in moderate-to-severe asthma: a randomised, controlled trial. *Eur Respir J* 2011; 37: 1352-9.
  87. Wenzel SE, Barnes PJ, Bleecker ER, Bousquet J, Busse W, Dahlén SE, et al. A randomized, double-blind, placebo controlled study of tumor necrosis factor-alpha blockade in severe persistent asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2009; 179: 549-58.
  88. Camille T, Claire P, Sylvain MA, Rapahel B, Marie CD, Bruno CD, et al. Monoclonal anti TNFalpha antibodies for Severe Steroid-Dependent Asthma; A Case Series. *The Open Respiratory Medicine Journal* 2013; 7: 21-5.
  89. Chapman RW, Phillips JE, Hipkin RW, Curran AK, Lundell D, Fine JS. CXCR2 antagonists for the treatment of pulmonary disease. *Pharmacol Ther* 2009; 121: 55-68.
  90. Holz O, Khalilieh S, Ludwig-Sengpiel A, Watz H, Stryszak P, Soni P, et al. SCH527123, a novel CXCR2 antagonist, inhibits ozone-induced neutrophilia in healthy subjects. *Eur Respir J* 2010; 35: 564-70.
  91. Nair P, Gaga M, Zervas E, Alagha K, Hargreave FE, O'Byrne PM, et al. Safety and efficacy of a CXCR2 antagonist in patients with severe asthma and sputum neutrophils: a randomized, placebo-controlled clinical trial. *Clin Exp Allergy* 2012; 42: 1097-103.