

Biyolojik Ajanlar ve İmmün Modölatörler

Biological Agents and Immune Modulators

Dr. Nurhan SARIOĞLU

Balıkesir Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Balıkesir

ÖZET

Astımın kompleks patofizyolojisinin anlaşılması yeni tedavi seçeneklerinin gelişmesine imkan sağlamıştır. Ağır astımda yüksek doz inhaler kortikosteroid tedaviye rağmen kontrol sağlanamadığı durumlarda yeni hedefe yönelik ilaçlar akla gelmelidir. Hava yolu inflamasyonu T2 ve Non-T2 olarak iki alt gruba ayrılmış ve endotipler tanımlanmıştır. Günümüzde, T2 hedefli mevcut monoklonal antikorlar; omalizumab (anti-IgE), mepolizumab, reslizumab, benralizumab (anti-IL-5) ve dupilumab (anti-IL-4/IL-13). Monoklonal antikorlara ek olarak antisi-tokin ilaçlar (anti-IL-33), Janus kinaz (JAK) inhibitörleri, kemoatraktan reseptör homolog molekül olan CRTH2 antagonistleri gibi immün modölatör ilaç çalışmaları bulunmaktadır. Bu derlemede ağır astımda tedavi seçeneği olan biyolojik ajanlar ve araştırması devam eden immün modölatör ilaçlar sunulmuştur.

Anahtar Kelimeler: Ağır astım, biyolojik tedaviler, immün modölatörler.

SUMMARY

Understanding the complex pathophysiology of asthma allows the development of new treatment options. New targeted drugs should be considered in severe asthma cases that cannot be controlled despite high dose inhaled corticosteroid therapy. Airway inflammation has been divided into two subgroups as T2 and Non-T2 and further endotypes are defined. Currently, available monoclonal antibodies targeting T2 includes omalizumab (anti-IgE), mepolizumab, reslizumab and benralizumab (anti-IL-5) and dupilumab (anti-IL-4/IL-13). In addition to monoclonal antibodies; there are anticytokine drugs (anti-IL-33), and immune modulator drug studies such as Janus kinase (JAK) inhibitors and chemoattractant receptor homologous molecule (CRTH2) antagonists. In this review, biological agents and immune modulator drugs under investigation are presented.

Keywords: Severe asthma, biological treatments, immune modulators.

Yazışma Adresi / Address for Correspondence

Doç. Dr. Nurhan SARIOĞLU
Balıkesir Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Balıkesir
e-posta: nurhangencer@hotmail.com
DOI: 10.5152/gghs.2020.018

GİRİŞ

Astım heterojen bir hastalıktır ve çeşitli hücre tipleri, mediatörler ve inflamatuvar yollar tanımlanmıştır (Şekil 1). Kompleks inflamatuvar yollar olmakla birlikte tedavi hedeflerini belirlemek için temelde iki spesifik endotip (T2 yüksek ve düşük/non-T2) tanımlanmıştır⁽¹⁻³⁾. Aynı hastada farklı yollar arada bulunabilir, zaman içinde ya da farklı koşullarda değişimler ortaya çıkabilir ve esasında iki endotip kavramından çok daha kompleksir. T2 inflamasyonda eozinofil hakimiyeti izlenirken Non-T2'de nötrofilik ya da paucigranülositik inflamasyon gözlenmektedir⁽¹⁾.

Endotipler sekrete edilen sitokinler temelinde tanımlanmıştır⁽²⁾. İnterlökin (IL)-4, IL-5 ve IL-13 gibi sitokinler T-helper 2 (Th2) hücreler, CD4 lenfositler ya da innate lenfoid hücrelerden (ILC-2) salgılanmaktadır. Bu nedenle terminolojide Th2 yerine T2 ismi yer almıştır.

Ne Zaman Biyolojik Tedaviler Düşünülmeli?

Global Initiative for Asthma (GINA) 2019 ve 2020 raporunda ağır astım bölümü eklenmiştir⁽⁴⁾. Burada ağır astım fenotiplerine göre tedavi yaklaşımına yer verilmiştir. Biyolojik ajanlar basamak 5 tedavisinde

akla gelen ilaçlardır ancak her basamakta geriye dönüp tanıyı yeniden değerlendirme, doğrulama, hastalık kontrolünü bozan faktörleri gözden geçirmek gereklidir^(1,3).

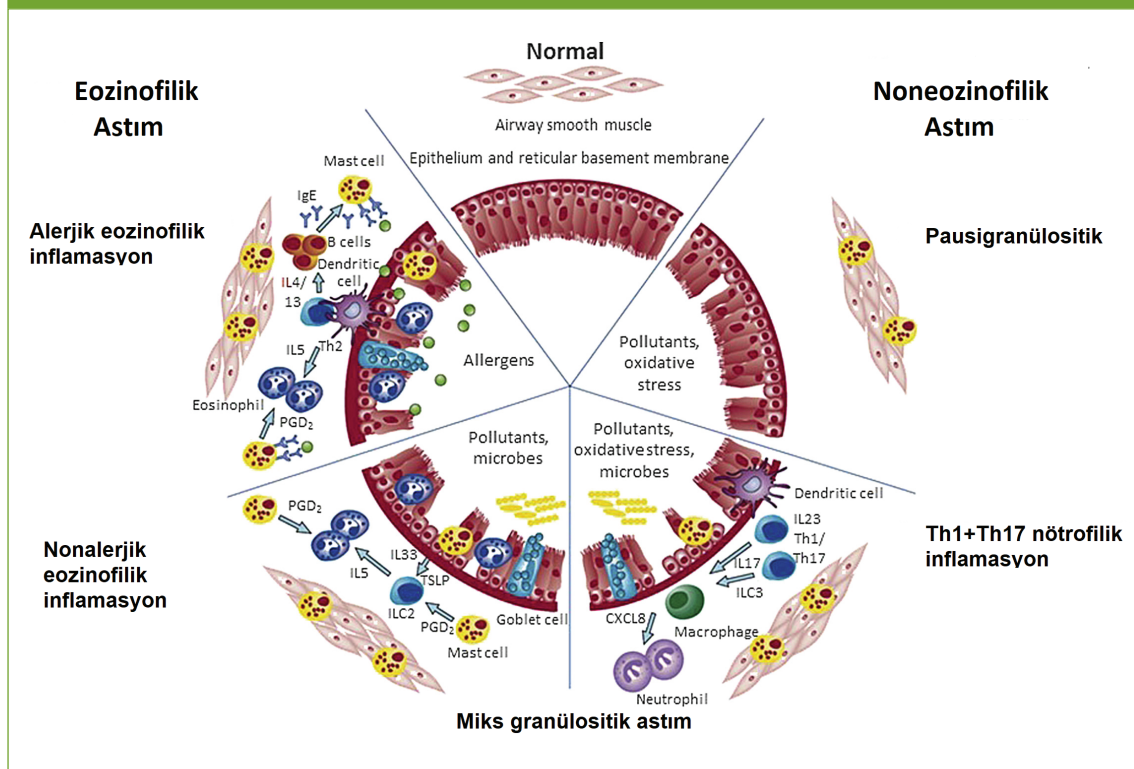
Çoğu astım hastasında, Tip 2 inflamasyon düzenli ve doğru İKS kullanıldığında hızla yanıt verir, bu hafif yada orta astım olarak sınıflandırılır⁽⁴⁾. Ağır astımda Tip 2 inflamasyon yüksek doz İKS'ye nispeten yanıt vermez (refrakter). Oral steroidlere yanıt verebilir fakat ciddi yan etkilerinden dolayı uzun süreli kullanım önerilmez alternatif tedavilere geçilmesi önerilir⁽⁴⁾.

Günümüzde biyolojik tedavilerin seçiminde sınırlı sayıda biyomarkır mevcuttur; total serum immunglobulin E (IgE), kan eozinofil sayısı, ekshal nitrik oksit (FeNO) ve periostin düzeyi⁽¹⁻³⁾. Ancak periostin ölçümü kemik metabolizmasından etkilendiği için kullanımı sınırlıdır⁽¹⁾. Ağır astımda klinik ve inflamatuvar fenotipe göre mevcut biyomarkırlar değerlendirilerek hedefe yönelik tedaviler belirlenmiştir⁽⁵⁾.

T2 Astım

Tip 2 inflamasyon astım hastalarının yaklaşık yarısında tanımlanmıştır ve eozinofilik fenotip ile ilişkilidir^(2,5,6). Tip 2 astımda, inhaler alerjenler, mikroplar, havadaki kirlleticiler hava yolu epitelinde timik stro-

Şekil 1. Astım patogenezinde immünopatolojik özellikler (Papi et al. Lancet 2018; 391: 783-800⁽⁶²⁾. Papi'nin izni ile alınmıştır).



mal lenfoprotein (TSLP), IL-25 ve IL-33 gibi mediatörlerin aktivasyonuna yol açarlar (Şekil 2). Th2 hücreler ve innate lenfoid hücreler (ILC2) Tip 2 immüniteyi yöneten şef hücrelerdir⁽³⁾. Bu hücrelerden salınan IL-4, IL-5, IL-13 gibi sitokinler eozinofil, bazofil, mast hücrelerini aktive ederler, B lenfositlerden IgE salınmasına yol açarlar (Şekil 2). Hava yolunda yapısal değişiklikler, mukus üretimi, hiperreaktivite ile sonuçlanır^(7,8).

T2 astım hem alerjik eozinofilik hem de nonalerjik eozinofilik astımı kapsar. Alerjik astımda IgE bağımlı yolak görev alır; B hücrelerden salınan IgE mast hücreleri ve bazofillerdeki tip 1 yüksek afiniteli IgE reseptörlerine (FcRI) bağlanarak onları aktive eder ve alergen spesifikdir^(2,3). Alerjik astım daha çok çocukluk çağında başlar.

Nonalerjik eozinofilik astım ise yaşamın daha ileriki yıllarında ortaya çıkar⁽³⁾. T2 sitokinler burada anahtar rol oynar. Kronik rinosinüzit, nazal polipler eşlik edebilir⁽³⁾.

Non-T2 Astım

Nötrofilik, miks yada paucigranülositik inflamasyonu kapsar, T1 ve Th17 hücrelerin aktivasyonu ile oluşur. Altta yatan mekanizmalar tam anlaşılamamıştır,

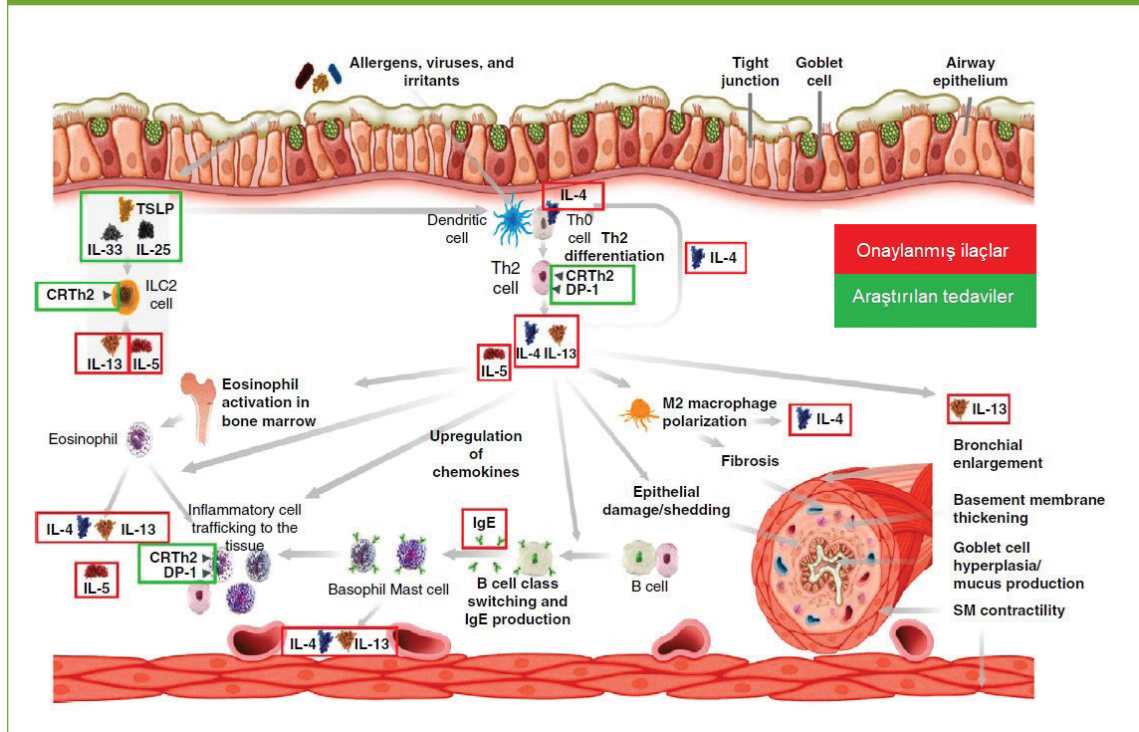
heterojendir. Obesite, solunum yolu infeksiyonları, sigara ve iritanların sorumlu olabileceği düşünülmektedir. Th17 hücrelerden üretilen ve nötrofilik inflamasyona neden olan IL-17 gibi sitokinler steroid rezistansı ile korelasyon göstermektedir^(3,9). Bu hastalar steroidde daha az yanıt verirler daha az alerjiktirler ve ileri yaşta tanı alırlar⁽²⁾. Non-Tip 2 astım grubu klinik olarak heterojendir, spesifik biomarkırları yoktur ve hedefe yönelik tedavi yaklaşımı güçtür⁽³⁾.

T2 HEDEFLİ TEDAVİLER

Anti-IgE: Omalizumab

Omalizumab, hibrid teknoloji ile üretilen humanize Anti-IgE antikordur ve astımda ilk onaylanan biyolojik ajandır^(10,11). IgE, alerjik astımda inflamasyon kaskadında önemli rol oynar, alerjene hücrel immün cevabın aktivasyonu sürecinde B hücrelerden salgılanır^(2,12). Omalizumab, mast hücreleri ve bazofillerde IgE'nin yüksek afiniteli reseptörüne (FcεRI) bağlanmasını ve bu hücrelerden mediatör salgılanmasını engeller^(13,14). Uzun süre kullanımda mast hücreleri ve bazofillerde FcεRI reseptörlerinin ekspresyonunda da azalmaya neden olmaktadır⁽¹⁴⁾. Omalizumabın gerçek yaşam çalışmalarında astım atakları ve hasta-ne yatışlarını azalttığı gösterilmiştir^(15,16). Retrospek-

Şekil 2. Astım immünopatogenezinde onaylanmış ve araştırılmakta olan tedaviler. (From McGregor MC, et al. Am J Respir Crit Care Med 2019; 199: 433-45⁽²⁾).



tif analizler yüksek eozinofil ve nitrik oksid (NO) seviyesi olan astımlılarda omalizumab tedavisiyle astım ataklarında daha fazla azalma olduğunu göstermiştir (EXTRA study)⁽¹⁷⁾. PROSPERO çalışması ise kan eozinofil ve FeNO düzeyinden bağımsız olarak omalizumab tedavisine iki grubun iyi yanıt verdiğini ortaya konmuştur⁽¹⁶⁾. Aynı zamanda IgE seviyesi düşük ve yüksek olan gruplarda (30-700 IU/mL) benzer yarar olduğu saptanmıştır. Bu çalışma düşük T2 biomarkır olan hastalarda bile omalizumabın etkisi olduğunu kanıtlamıştır⁽¹⁶⁾. Bir çalışmada, nonatopik astımlı hastalarda, omalizumabın bazofillerdeki FcεRI reseptör ekspresyonunu azaltarak nonalerjik astımda rol alabileceği gösterilmiştir⁽¹⁸⁾. Ayrıca, sonbahardan önce omalizumab tedavisi başlanan okul çağı çocuklarında Rinovirüse karşı IFN-α cevabını arttırdığı ve viral enfeksiyonların pık yaptığı dönemde virüs ilişkili alevlenmeleri azalttığı gösterilmiştir⁽¹⁹⁾.

ANTI-IL5

Mepolizumab

İnterlökin 5 (IL-5), Th2 lenfositler, innate lenfoid hücreler (ILC)-2 ve mast hücreler tarafından üretilir; eozinofillerin aktivasyonu, yenilenmesi ve yaşam sürecinde görev alan temel sitokindir (Şekil 2)^(1,2). Anti-IL-5 ajanlar eozinofilik hava yolu inflamasyonunu baskılamaktadır⁽¹⁻³⁾. Mepolizumabla ilgili yapılan klinik çalışmalarda genellikle yüksek doz IKS almasına rağmen yılda en az iki alevlenme geçiren kan eozinofil $\geq 300/\mu\text{L}$ ya da balgam eozinofil $\geq \%3$ olan hastalar alınmıştır⁽²⁰⁾. Yıllık alevlenmelerde anlamlı azalma sağladığı gösterilmiştir. Dört haftada bir 100 mg subkutan (SC) uygulama şeklinde onaylanmıştır. Bu doz seçimi MENSA çalışmasından gelmektedir⁽²¹⁾. Mepolizumab 75 mg IV ve 100 mg subkutan uygulamada astım alevlenmelerini benzer oranda azalttığı (%50) gösterilmiştir. Bu çalışmada eozinofil sayısı $\geq 150/\mu\text{L}$ olan GINA basamak 4/5 kontrolsüz astım hastaları alınmış ve mepolizumabın etkinliği gösterilmiştir⁽²¹⁾.

MUSCA çalışmasında ise mepolizumab alan grupta SGRQ yaşam kalitesi ve FEV₁'de anlamlı iyileşme sağladığı gösterilmiştir⁽²²⁾. Mepolizumabın 52 haftalık etkinlik ve güvenlik çalışmasında (COSMOS study), en sık bildirilen yan etkiler nazofarenjit (%30), üst solunum yolu enfeksiyonu (%16), astım semptomlarında kötüleşme (%14) olmuştur⁽²³⁾. Uzun dönem (maksimum 4.5 yıl) güvenlik ve klinik yanıtın değerlendirildiği COLUMBA çalışmasında ise en sık bildirilen yan etkiler: üst solunum yolu enfeksiyonu (%67), baş ağrısı (%29), bronşit

(%21), astımın kötüleşmesi (%27). Anafilaksi hiçbir olguda bildirilmemiştir. Uzun dönemde (4.5 yıl) hastaların %33'ünde hiç alevlenme gelişmemiş ve astım kontrolünde %50 iyileşme saptandığı bildirilmiştir⁽²⁴⁾.

Mepolizumabın Churg-Strauss sendromunda dört haftada bir 300 mg kullanımı da onaylanmıştır⁽²⁾.

Reslizumab

Direkt olarak IL-5'i hedef alan ajandır, dolaşımdaki eozinofilleri azaltır⁽¹⁻³⁾. İki özelliği ile mepolizumabtan ayrılır:

1. İntravenöz (IV) uygulanması,
2. Kiloya göre doz ayarı yapılması (3 mg/kg/dört haftada bir)⁽¹⁾.

Reslizumabla ilgili randomize kontrollü çalışmalarda eozinofil sayısı $\geq 400/\mu\text{L}$ olan GINA basamak 4/5 hastalar alınmıştır astım alevlenmelerini ortalama %50 azalttığı, mepolizumabla benzer olduğu görülmüştür⁽²⁵⁾. Corren ve ark. çalışmasında, eozinofil sayısı $\geq 400/\mu\text{L}$ olan hastalarda FEV₁'de anlamlı iyileşme gözlenirken $< 400/\mu\text{L}$ olan hastalarda iyileşme gözlenmemiştir⁽²⁶⁾. Reslizumab alan hastalarda en sık yan etkiler; nazofarenjit, baş ağrısı, ÜSYE olarak bildirilmiştir ve plasebo ile benzer bulunmuştur. İki olguda anafilaksi gelişmiş, tedavi ile iyileşmiştir⁽²⁵⁾.

Benralizumab

Mepolizumab ve reslizumabtan farklı olarak eozinofillerin yüzeyinde bulunan IL5 reseptör α (IL-5R α) ünite bağlanan monoklonal antikordur ve aynı zamanda natürel killer hücrelere de bağlanarak eozinofiller üzerinde hücrel sitotoksik etki ve apoptozise yol açar^(20,27). Eozinofil sayısı $\geq 300/\mu\text{L}$ olan kontrolsüz eozinofilik astım olgularında 30 mg SC ilk üç doz dört haftada bir, daha sonra sekiz haftada bir uygulama şeklinde onaylanmıştır⁽²⁰⁾. Benralizumabla ilgili yapılmış iki büyük çalışma olan SIROCCO ve CALIMA çalışmalarında eozinofil düzeyi $\geq 300/\mu\text{L}$ olan ağır astım hastalarında yıllık atak sayısını azalttığı FEV₁ de anlamlı iyileşme sağladığı gösterilmiştir^(28,29). ZONDA çalışmasında ise eozinofil sayısı $\geq 150/\mu\text{L}$ olan hastalarda uzun dönemde oral kortikosteroid kullanımını %75 azalttığı ve yıllık alevlenmeleri %70 azalttığı gösterilmiştir⁽³⁰⁾. Uzun dönem etkinlik ve güvenlik çalışmalarında (BORA study) en sık bildirilen yan etkiler viral üst solunum yolu enfeksiyonları (%15), astımın kötüleşmesi (%3), enjeksiyon yerinde reaksiyon (%2) olmuştur^(31,32).

ANTI-IL-4/IL-13

Dupilumab

Dupilumab, IL-4 reseptör alfa subünite bağlanan monoklonal antikordur; ortak reseptöre bağlandıkları için IL-4 ve IL-13 sinyal yolağını bloke eder⁽³³⁾. Bu iki sitokin T2 inflamasyonda önemli rol oynamaktadır: T hücrelerin Th2 hücrelere diferansiyasyonu, B hücrelerden IgE üretimi (IL-4), hava yolunda remodeling, goblet hücrelerinden mukus üretimi, düz kas kontraktilitesi (IL-13) gibi etkilere neden olmaktadır (Şekil 2). Ayrıca, IL-13 hava yolu epitelinde direkt olarak FeNO üretimine etki eder, vasküler adezyon moleküllerini aktive ederek eozinofil migrasyonunda önemli rol oynar⁽¹⁾.

Dupilumab, astım ve atopik dermatit tedavisinde kullanımı onaylanmıştır⁽¹⁻³⁾. LIBERTY ASTHMA QUEST isimli geniş kapsamlı Faz III çalışmada ≥ 12 yaş 1902 kontrolsüz astım olgusunda Dupilumab sonuçları değerlendirilmiştir⁽³⁴⁾. Yıllık alevlenme sıklığında anlamlı azalma (ortalama %50), akciğer fonksiyonları ve astım kontrolünde iyileşme saptanmıştır. Yüksek eozinofil düzeyi ve FeNO seviyesi olan hastalarda daha yüksek oranda yanıt elde edilirken eozinofil düzeyi $< 150/\mu\text{L}$ ve FeNO < 25 pph olanlarda alevlenme

oranı plasebo ile benzer bulunmuştur. Elli iki hastada eozinofil düzeyinde geçici yükselme, iki hastada ciddi yan etki (hiperozinofili ve KEP) gözlenmiştir⁽³⁴⁾. Rabe ve ark. çalışmasında, oral steroid bağımlı astımlılarda dupilumab tedavisi ile oral steroid kullanımının %70 azaldığı, yaklaşık yarısında steroid tedavinin kesildiği gözlenmiştir⁽³⁵⁾. Steroid kullanımı azalmasına rağmen astım ataklarında yaklaşık %60 azalma ve akciğer fonksiyonlarında iyileşme saptanmıştır.

Kronik rinosinüzit ve nazal polipozis eşlik eden astımlılarda hem üst hava yolu hem alt hava yolunda olumlu etkileri ile yaşam kalitesini iyileştirdiği gösterilmiştir⁽³⁶⁾. FeNO düzeyi ve periostin, dupilumab tedavisine cevabı öngörmede belirleyici biomarkırlar olarak bildirilmiştir^(1,5).

Ağır astımda kullanımı onaylanmış olan biyolojik tedaviler Tablo 1'de verilmiştir.

IL-13 HEDEFLİ TEDAVİLER

Lebrikizumab

IL-13'e bağlanarak etkilerini bloke etmektedir. Lebrikizumabla ilgili yürütülen LAVOLTA I çalışmasında yüksek biomarkır seviyesi olan kontrolsüz astım olgularında (periostin ≥ 50 ng/mL ve eozinofil $\geq 300/\mu\text{L}$) astım ataklarını anlamlı azalttığı gözlenirken

Tablo 1. Ağır astımda (Tip 2 fenotip) tedavi onayı almış biyolojik ajanlar.

İlaç	Mekanizma	Endikasyon	Doz ve uygulama
Omalizumab	Anti-IgE	> 6 yaş (ülkemizde: > 12 yaş), ağır alerjik astım Total IgE ≥ 30 IU/mL ve Perennial alerjenlere karşı spesifik IgE veya deri testi pozitifliği	Kilo ve IgE düzeyine göre İki-dört haftada bir SC
Mepolizumab	Anti-IL-5	> 6 yaş, ağır eozinofilik astım (ülkemizde: > 18 yaş) Kan eozinofili $\geq 150-300$ hc/ μL Son bir yılda ataklar veya steroid bağımlı astım	100 mg dört haftada bir SC
Reslizumab	Anti-IL-5	> 18 yaş, ağır eozinofilik astım Kan eozinofili ≥ 400 hc/ μL veya steroid bağımlı astım	3 mg/kg dört haftada bir IV
Benralizumab	Anti-IL-5 Reseptör α	> 12 yaş, ağır eozinofilik astım Kan eozinofili ≥ 300 hc/ μL Son 1 yılda ataklar veya steroid bağımlı astım	30 mg İlk üç doz dört haftada bir sonra Sekiz haftada bir SC
Dupilumab	Anti-IL-4R	> 12 yaş, ağır eozinofilik astım Kan eozinofili > 150 hc/ μL Son bir yılda ataklar veya steroid bağımlı astım	300 mg iki haftada bir SC

LAVOLTA II çalışmasında astım atakları üzerinde anlamlı etkisi olmadığı görülmüştür⁽³⁷⁾. Her iki çalışmada da FEV₁ üzerinde anlamlı iyileşme gözlenmiştir⁽³⁷⁾. Faz III çalışmalar kendi içinde uyumsuzluk gösterse de beş klinik çalışmanın değerlendirildiği metaanalizde yüksek periostin seviyesi olan kontrolsüz astım olgularında lebrikizumabın astım ataklarını anlamlı ölçüde azalttığı bildirilmiştir⁽³⁸⁾.

Tralokinumab

IL-13 Rα1 ve IL-13 Rα2'ye bağlanarak IL-13 etkilerini bloke etmektedir. Tralokinumabla ilgili yapılan Faz III çalışmalarda uyumsuz sonuçlar ortaya çıkmıştır. STRATOS 1 çalışmasında FeNO düzeyi yüksek olan hastalarda tralokinumabın astım ataklarını azalttığı gösterilirken STRATOS 2 çalışmasında ataklar üzerine etkisi olmadığı görülmüştür⁽³⁹⁾. Tralokinumabın hava yolunda eozinofilik inflamasyon üzerindeki etkilerini araştıran MESOS çalışmasında bronş mukozası, kan ve balgam eozinofilisi üzerinde etkisi olmadığı, IgE ve FeNO düzeyini azalttığı gösterilmiştir⁽⁴⁰⁾. Bu sonuçlar IL-13'ün orta ağır astım hastalarında eozinofilik hava yolu inflamasyonu üzerinde hayati etkisi olmadığını göstermiştir.

Gelecekteki Biyolojikler ve İmmünmodülatörler

Klinik çalışmaları devam eden biyolojik ve immün modülatör ajanlar Tablo 2'de verilmiştir.

Tezepelumab

Targeting thymic stromal lymphopoietin (TSLP) hava yolu epitelinde inhalen alerjenler ve proinflatuvar tetikleyicilere bağlı olarak üretilmektedir ve dendritik hücrelere bağlanarak onların naif T hücrelerini aktive etmelerini sağlamaktadır (Şekil 2)^(2,20).

Tezepelumab ise TSLP'ye bağlanarak onun etkilerini bloke etmektedir. Tezepelumabla yapılan Faz II randomize kontrollü çalışmada (RCT); orta yüksek doz İKS kullanmasına rağmen kontrolsüz astımı olan, önceki yıl hastanede yatarak tedavi gerektiren bir alevlenme ya da sistemik steroid gerektiren iki alevlenmesi olan olgular alınmış⁽⁴¹⁾. Düşük doz (70 mg), orta doz (210 mg) ve yüksek doz (280 mg) (dört haftada bir sc) tedavi grupları ve 1 plasebo grubu olacak şekilde dizayn edilmiştir. Yıllık alevlenme oranlarında plaseboya göre sırasıyla (düşük, orta, yüksek doz) %61, %71 ve %66 azalma ve yıllık FEV₁ düzeyinde anlamlı artış saptanmıştır. Bazal eozonofil düzeyinden bağımsız olarak astım ataklarını azalttığı gözlenmiştir. Ek olarak kan eozinofil düzeyi, FeNO ve IgE seviyelerinde azalma sağladığı görülmüştür. Çalışmada üç ciddi yan etki gözlenmiş [bir hastada pnömoni ve strok (ex)], bir hasta Gulian Barre sendromu gelişmiştir. Faz III çalışmalar devam etmektedir.

Diğer biyolojik ajanlardan farklı olarak epitel düzeyinde inflamasyonu ilk basamakta baskıladığından astımın farklı fenotiplerinde (noneozinofilik, T2 veya Non-T2 astım) faydalı olabileceği düşünülmektedir^(42,43).

ANTI-IL-33

Farelerde ev tozu akarı astım modelinde, anti-IL-33 verilmesi ile hava yolu inflamasyon gelişimini baskıladığı, remodelingi önlediği, akciğer fonksiyonlarındaki azalmayı engellediği gösterilmiştir⁽⁴⁴⁾. Ayrıca, rinovirüsle tetiklenen atak modelinde anti-IL-33 verilmesiyle viral replikasyonun da azaldığı gözlenmiştir⁽⁴⁵⁾. Faz II klinik çalışmaları devam etmektedir.

Tablo 2. Araştırması devam eden biyolojik ve immün modülatör ilaçlar.

İlaç	Etki mekanizması	Uygulama	Araştırılan hasta grubu
Tezepelumab	TSLP	SC	Kontrolsüz ağır astım
AMG-282	IL-33 antagonist	SC/IV	Hafif atopik astım, Rinosinüzit
ANB020		SC/IV	Ağır astım
GSK		IV	Orta-ağır astım
Fevipirant	CRTH2 antagonist	Oral	Kontrolsüz astım (orta-ağır)
Timapirant		Oral	Ağır astım (eozinofilik)
MK-1029		Oral	Montelukastla kontrol sağlanamayan persist astım
ADC		Oral	Kontrolsüz astım
Asapirant		Oral	Alerjik astım, alerjik rinit
Tofacitinib	JAK1/JAK3	Oral	Atopik dermatit
Apremilast	PDE4 inhibitör	Oral	Atopik dermatit
Roflumilast		Oral	Astım

Janus Kinaz (JAK) İnhibitörleri

Janus kinase (JAK) kinaz ailesi temel olarak hemopoetik hücrelerde eksprese edilmektedir. Th1, Th2, Th17 ve Treg hücrelerde bulunmaktadır⁽⁴⁶⁾. JAK-STAT (sinyal transducer activator of transcription) yolağı inflamatuvar sitokinlerin (interlökinler, interferonlar) regülasyonunda merkezi rol oynar. Alerjik hastalıklarda artmış olan sitokinler ve mediatörler JAK'ı aktive ederler⁽⁴⁶⁾. JAK/STAT sinyali yolağı hem Th2 hem de NonTh2 ilişkili inflamasyonda merkezi rol oynar. Astımın yaklaşık %25'i nonalerjik olarak sınıflanır; Th1 and Th17 cevabının artması ile karakterizedir ve interferon- γ (IFN- γ) üretiminde artış ve nötrofilik inflamasyon ile sonuçlanır^(47,48).

Ovalbuminle sensitize olmuş farelerde tofacitinibin (JAK1/JAK3 inhibitör) akciğerde eozinofilleri, IL-13 ve eotaxinleri azalttığı gösterilmiştir⁽⁴⁹⁾. Yirmibeş orta ağır astım ve 21 sağlıklı gönüllüden alınan bronkoalveoler lavaj örneklerinde tofacitinibin T hücre aracılı indüklenen IFN- γ , IL-13 ve IL-17 sitokinleri inhibe ettiği görülmüştür⁽⁵⁰⁾. Bu ilaçlar, oral olması ve Non-T2 astım için seçenek olmaları nedeniyle umut vaat etmektedir.

CRTH2 Antagonistleri

Th2 hücrelerde eksprese edilen kemoatraktan reseptör homolog molekül olan CRTH2, aynı zamanda prostoglandin D2 (PGD2) reseptör olarak bilinmektedir⁽⁴⁶⁾. PGD2 arasıdonik asit metabolizması sonucu üretilmekte ve temel olarak IgE aracılığı ile mast hücrelerden salınmaktadır⁽⁵¹⁾. Mast hücreleri dışında trombositler, alveoler makrofajlar, Th2 hücreler, dendritik hücrelerden de az miktarda PGD2 üretilmektedir⁽⁵²⁾. PGD2'nin bağlandığı CRTH2 reseptörler ise Th2 hücreler, eozinofiller, bazofiller, ILC2 hücrelerinde bulunmaktadır^(53,54). PGD2 nin CRTH2 reseptöre bağlanması ile birlikte Th2 sitokinler (IL-4, IL-5, IL-9, IL-13) salınmakta, eozinofil, bazofil ve ILC2 hücreler aktive olmaktadır.

Pek çok CRTH2 antagonisti astım ve alerjik hastalıkların tedavisinde araştırılmaktadır. Burada amaç; Th2 aracılı inflamasyonu bloke etmek, mast hücreleri, bazofil ve eozinofillerin aktivasyonunu engellemektir⁽⁴⁶⁾.

Fevipirant; astımda yeni oral tedavi için geliştirilen CRTH2 antagonisti ilaçlardan biridir⁽⁵⁵⁾. Gonen ve ark tarafından yapılan Faz II çalışmada, fevipirantın balgam eozinofilisini azalttığı, kan eozinofil düzeyini etkilemediği gösterilmiştir⁽⁵⁶⁾. Bateman ve ark tarafından yapılan Faz III çalışmada, düzenli İKS tedavisi altında yetersiz kontrol olan alerjik as-

tımlılarda İKS ye ek olarak fevipirant, montelukast ve plasebo uygulanmıştır⁽⁵⁷⁾. Hem fevipirant hem de montelukast kolunda FEV₁'de plaseboya göre anlamlı iyileşme gözlenmiş, astım semptom kontrolünde anlamlı farklılık saptanmamıştır.

Setipirant, bir diğer CRTH2 antagonisti ilaç olup, alerjenle indüklenen geç astmatik cevabı ve hava yolu hiperreaktivitesini azalttığı gösterilmiştir⁽⁵⁸⁾. Bu alanda devam eden farklı ilaç çalışmaları bulunmaktadır.

PDE4 İnhibitörleri

Fosfodiesteraz 4 (PDE4), temel olarak inflamatuvar hücrelerde (nötrofiller, T lenfositler, makrofajlar) eksprese edilen hücre içi siklik adenozin monofosfatı (cAMP) düzenleyen bir enzimdir⁽⁵⁹⁾. Bu enzimin aktivasyonu epitel hücre hasarı, mikrobiyal invazyon, çeşitli sitokin ve mediatörlerin gen transkripsiyonu aktive olmasına yola açar⁽⁴⁶⁾. PDE4 inhibitörleri geniş anti-inflamatuvar aktivite alanına sahip ilaçlardır.

Bu ilaçlardan roflumilast, uzun etkili bronkodilatör tedaviye rağmen yeterli kontrol sağlanamayan, sık atak geçiren ciddi hava yolu darlığı olan KOAH hastalarında 2011 yılında kullanıma girmiştir. Daha sonra astım popülasyonunda çalışılmaya başlanmıştır. Faz II çalışmada hafif ve orta astımı olan hastalarda günde bir kez roflumilast kullanımı ile FEV₁'de anlamlı iyileşme olduğu görülmüştür⁽⁶⁰⁾. Roflumilastın akciğer fonksiyonları ve astım semptomlarını iyileştirmede düşük doz inhale beklametazon kadar etkili olduğu saptanmış ancak oldukça fazla yan etki gözlenmesi nedeniyle daha ileri geliştirilmiş PDE4 inhibitörlerine ihtiyaç olduğu bildirilmiştir⁽⁶¹⁾. Bu alanda çalışmalar devam etmektedir.

KAYNAKLAR

1. Busse WW. *Biological treatments for severe asthma: A major advance in asthma care.* *Allergol Int* 2019; 68: 158-66.
2. McGregor MC, Krings JG, Nair P, Castro M. *Role of Biologics in Asthma.* *Am J Respir Crit Care Med* 2019; 199: 433-45.
3. Godar M, Blanchetot C, de Haard H, Lambrecht BN, Brusselle G. *MAbs. Personalized medicine with biologics for severe type 2 asthma: Current status and future prospects.* 2018; 10: 34-45.
4. *Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention, 2019 and 2020. Available from: www.ginasthma.org*
5. Diamant Z, Vijverberg S, Alving K, et al. *Toward clinically applicable biomarkers for asthma: An EAACI position paper.* *Allergy* 2019; 74: 1835-51.
6. Woodruff PG, Modrek B, Choy DF, et al. *T-helper type 2-driven inflammation defines major subphenotypes of asthma.* *Am J Respir Crit Care Med* 2009; 180: 388-95.

7. Fahy JV. Type 2 inflammation in asthma-present in most, absent in many. *Nat Rev Immunol* 2015; 15: 57-65.
8. Israel E, Reddel HK. Severe and difficult-to-treat asthma in adults. *N Engl J Med* 2017; 377: 965-76.
9. Lambrecht BN, Hammad H. The immunology of asthma. *Nat Immunol.* 2015; 16: 45-56. doi:10.1038/ni.3049. PMID:25521684.
10. Belliveau PP. Omalizumab: A monoclonal anti-IgE antibody. *Med Gen Med* 2005; 7: 27. PMID: 16369332.
11. D'Amato G, Liccardi G, Noschese P, Salzillo A, D'Amato M, Cazzola M. Anti-IgE monoclonal antibody (omalizumab) in the treatment of atopic asthma and allergic respiratory diseases. *Current Drug Targets-Inflammation & Allergy* 2004; 3: 227-9. doi:10.2174/1568010043343615.
12. Al Ammari MA. Biologic therapy in severe asthma: An update. *Arch Asthma Allergy Immunol* 2019; 3: 3-9.
13. Manka LA, Wechsler ME. Selecting the right biologic for your patients with severe asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2018; 121: 406-13.
14. McCracken JL, Tripple JW, Calhoun WJ. Biologic therapy in the management of asthma. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2016; 16: 375-82.
15. Yorgancıoğlu A, Öner Erkekol F, Mungan D, et al. Long-Term Omalizumab Treatment: A Multicenter, Real-Life, 5-Year Trial. *Int Arch Allergy Immunol* 2018; 176: 225-33.
16. Casale TB, Luskin AT, Busse W, et al. Omalizumab effectiveness by biomarker status in patients with asthma: evidence from PROSPERO, a prospective real-world study. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2019; 7: 156-64. e1.
17. Hanania NA, Wenzel S, Rose n K, et al. Exploring the effects of omalizumab in allergic asthma: An analysis of biomarkers in the EXTRA study. *Am J Respir Crit Care Med* 2013; 187: 804-11.
18. Garcia G, Magnan A, Chiron R, 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.
19. Teach SJ, Gill MA, Togias A, et al. Preseasonal treatment with either omalizumab or an inhaled corticosteroid boost to prevent fall asthma exacerbations. *J Allergy Clin Immunol* 2015; 136: 1476-85.
20. Edris A, De Feyter S, Maes T, Joos G, Lahousse L. Monoclonal antibodies in type 2 asthma: A systematic review and network meta-analysis. *Respir Res* 2019; 20: 179.
21. Ortega HG, Liu MC, Pavord ID, et al. Mepolizumab treatment in patients with severe eosinophilic asthma. *N Engl J Med* 2014; 371: 1198-207.
22. Chupp GL, Bradford ES, Albers FC, et al. Efficacy of mepolizumab add-on therapy on health-related quality of life and markers of asthma control in severe eosinophilic asthma (MUSCA): A randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, multicentre, phase 3b trial. *Lancet* 2017; 5: 390-400.
23. Lugogo N, Domingo C, Chanez P, et al. Long-term efficacy and safety of Mepolizumab in patients with severe eosinophilic Asthma: A Multi-center, Open-label, Phase IIb Study. *Clin Ther* 2016; 38: 2058-69.
24. Khatri S, Moore W, Gibson PG, et al. Assessment of the long-term safety of mepolizumab and durability of clinical response in patients with severe eosinophilic asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2019; 143: 1742-51.
25. Castro M, Zangrilli J, Wechsler ME, et al. Reslizumab for inadequately controlled asthma with elevated blood eosinophil counts: results from two multicentre, parallel, double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trials. *Lancet Respir Med* 2015; 3: 355e66.
26. Corren J, Weinstein S, Janka L, Zangrilli J, Garin M. Phase 3 study of reslizumab in patients with poorly controlled asthma: effects across a broad range of eosinophil counts. *Chest* 2016; 150: 799e810.
27. Pelaia C, Calabrese C, Vatrella A, et al. Benralizumab: from the basic mechanism of action to the potential use in the biological therapy of severe eosinophilic asthma. *Biomed Res Int* 2018; 2018: 4839230.
28. Bleecker ER, FitzGerald JM, Chanez P, et al. SIROCCO Study Investigators. Efficacy and safety of benralizumab for patients with severe asthma uncontrolled with high-dosage inhaled corticosteroids and long-acting β_2 -agonists (SIROCCO): A randomised, multicentre, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet* 2016; 388: 2115-27.
29. FitzGerald JM, Bleecker ER, Nair P, et al. CALIMA Study Investigators. Benralizumab, an antiinterleukin-5 receptor α monoclonal antibody, as add-on treatment for patients with severe, uncontrolled, eosinophilic asthma (CALIMA): A randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet* 2016; 388: 2128-41.
30. Nair P, Wenzel S, Rabe KF, et al. ZONDA Trial Investigators. Oral glucocorticoid-sparing effect of benralizumab in severe asthma. *N Engl J Med* 2017; 376: 2448-58.
31. Busse WW, Bleecker ER, FitzGerald JM, et al. Long-term safety and efficacy of benralizumab in patients with severe, uncontrolled asthma: 1-year results from BORA phase3 extension trial. *Lancet* 2019; 7: 46-59.
32. FitzGerald JM, Bleecker ER, Bourdin A, et al. Two-Year Integrated Efficacy And Safety Analysis Of Benralizumab In Severe Asthma *J Asthma Allergy* 2019; 12: 401-13.
33. Pepper AN, Renz H, Casale TB, Garn H. Biologic therapy and novel molecular targets of severe asthma. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2017; 5: 909-16.
34. Castro M, Corren J, Pavord ID, et al. Dupilumab efficacy and safety in moderate-to-severe uncontrolled asthma. *N Engl J Med* 2018; 378: 2486e96.
35. Rabe KF, Nair P, Brusselle G, et al. Efficacy and safety of dupilumab in glucocorticoid-dependent severe asthma. *N Engl J Med* 2018; 378: 2475-85.
36. Bachert C, Mannent L, Naclerio RM, et al. Effect of subcutaneous dupilumab on nasal polyp burden in patients with chronic sinusitis and nasal polyposis: A randomized clinical trial. *JAMA* 2016; 315: 469-79.
37. Hanania NA, Korenblat P, Chapman KR, et al. Efficacy and safety of lebrikizumab in patients with uncontrolled asthma (LAVOLTA I and LAVOLTA II): Replicate, phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled trials. *Lancet Respir Med* 2016; 4: 781-96.
38. Liu Y, Zhang S, Chen R, et al. Meta-analysis of randomized

- controlled trials for the efficacy and safety of anti-interleukin-13 therapy with lebrikizumab in patients with uncontrolled asthma. *Allergy Asthma Proc* 2018; 39: 332-7.
39. Panettieri RA Jr, Sjöbring U, Péterffy A, et al. Tralokinumab for severe, uncontrolled asthma (STRATOS 1 and STRATOS 2): Two randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 clinical trials. *Lancet Respir Med* 2018; 6: 511-25.
 40. Russell RJ, Chachi L, FitzGerald JM, et al. Effect of tralokinumab, an interleukin-13 neutralising monoclonal antibody, on eosinophilic airway inflammation in uncontrolled moderate-to-severe asthma (MESOS): A multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled phase 2 trial.
 41. Corren J, Parnes JR, Wang L, et al. Tezepelumab in Adults with Uncontrolled Asthma. *N Engl J Med* 2017; 377: 936-46.
 42. Görgülü B, Bavbek S. Alarmins and anti-alarmin biologics in asthma. *Tuberk Toraks*. 2018; 66: 166-75.
 43. Marone G, Spadaro G, Braile M, et al. Tezepelumab: A novel biological therapy for the treatment of severe uncontrolled asthma. *Expert Opin Investig Drugs* 2019; 28: 931-40.
 44. Allinne J, Scott G, Lim WK, et al. IL-33 blockade affects mediators of persistence and exacerbation in a model of chronic airway inflammation. *J Allergy Clin Immunol* 2019; 144: 1624-37.
 45. Werder RB, Zhang V, Lynch JP, et al. Chronic IL-33 expression predisposes to virus-induced asthma exacerbations by increasing type 2 inflammation and dampening antiviral immunity. *J Allergy Clin Immunol* 2018; 141: 1607-19.
 46. Howell MD, Fitzsimons C, Smith PA. JAK/STAT inhibitors and other small molecule cytokine antagonists for the treatment of allergic disease. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2018; 120: 367-75.
 47. Fahy JV. Type 2 inflammation in asthma: present in most, absent in many. *Nat Rev Immunol* 2015; 15: 57-65.
 48. Raundhal M, Morse C, Khare A, et al. High IFN-gamma and low SLPI mark severe asthma in mice and humans. *J Clin Invest* 2015; 125: 3037-50.
 49. Kudlacz E, Conklyn M, Andresen C, Whitney-Pickett C, Changelian P. The JAK-3 inhibitor CP-690550 is a potent anti-inflammatory agent in a murine model of pulmonary eosinophilia. *Eur J Pharmacol* 2008; 582: 154-61.
 50. Southworth T, Plumb J, Gupta V, et al. Anti-inflammatory potential of PI3Kdelta and JAK inhibitors in asthma patients. *Respir Res* 2016; 17: 124.
 51. Kao CC, Parulekar AD. Spotlight on fevipiprant and its potential in the treatment of asthma: Evidence to date. *J Asthma Allergy* 2019; 12: 1-5.
 52. Kostenis E, Ulven T. Emerging roles of DP and CRTH2 in allergic inflammation. *Trends Mol Med* 2006; 12: 148-58.
 53. Nagata K, Hirai H, Tanaka K, et al. CRTH2, an orphan receptor of T-helper-2-cells, is expressed on basophils and eosinophils and responds to mast cell-derived factor(s). *FEBS Lett* 1999; 459: 195-9.
 54. Xue L, Salimi M, Panse I, et al. Prostaglandin D2 activates group 2 innate lymphoid cells through chemoattractant receptor-homologous molecule expressed on TH2 cells. *J Allergy Clin Immunol* 2014; 133: 1184-94.
 55. White C, Wright A, Brightling C. Fevipiprant in the treatment of asthma. *Expert Opin Investig Drugs* 2018; 27: 199-207.
 56. Gönem S, Berair R, Singapuri A, et al. Fevipiprant, a prostaglandin D2 receptor 2 antagonist, in patients with persistent eosinophilic asthma: A single-centre, randomised, double-blind, parallel-group, placebo-controlled trial. *Lancet Respir Med*. 2016; 4: 699-707.
 57. Bateman ED, Guerrero AG, Brockhaus F, et al. Fevipiprant, an oral prostaglandin DP2 receptor (CRTh2) antagonist, in allergic asthma uncontrolled on low-dose inhaled corticosteroids. *Eur Respir J* 2017; 50: 1700670.
 58. Diamant Z, Sidharta PN, Singh D, et al. Setipiprant, a selective CRTH2 antagonist, reduces allergen-induced airway responses in allergic asthmatics. *Clin Exp Allergy* 2014; 44:1044-52.
 59. Pieretti S, Dominici L, Di Giannuario A, Cesari N, Dal Piaz V. Local antiinflammatory effect and behavioral studies on new PDE4 inhibitors. *Life Sci*. 2006; 79: 791-800.
 60. Bateman ED, Izquierdo JL, Harnest U, et al. Efficacy and safety of roflumilast in the treatment of asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2006; 96: 679-86.
 61. Bousquet J, Aubier M, Sastre J, et al. Comparison of roflumilast, an oral antiinflammatory, with beclomethasone dipropionate in the treatment of persistent asthma. *Allergy* 2006; 61: 72-8.
 62. Papi A, Brightling C, Pedersen SE, Reddel HK. Asthma. *Lancet* 2018; 391: 783e800.