

Astımda Bireyselleştirilmiş Tedavi

Individualized Treatment in Asthma

Dr. Funda AKSU, Dr. Kurtuluş AKSU

SBÜ, Ankara Atatürk Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Ankara

ÖZET

Astım genellikle aynı şemsiye altında farklı hastalıkları gruplayan heterojen bir hastalıktır. Yıllar içerisinde hekimler astım fenotiplerinden esas olarak semptomların sunumu, semptomların başlangıcı, hastalığın şiddeti, alerji ve eozinofili gibi diğer durumların eşzamanlı varlığına dayanarak bir fikir sahibi olmuşlardır. Son yıllarda biyoteknoloji alanında son derece hızlı bir ilerleme yaşanmaktadır. Bu yeni sağlık teknolojileri, kronik hastalıklar için geliştirilmekte olan hedefe yönelik tedavilerin kullanımını kolaylaştıracaktır. En yaygın kronik hastalıklardan biri olan astım, yıllar önce omalizumabın ve daha yakın zamanda ise anti-sitokin ve anti-sitokin reseptör antikörlerinin ortaya çıkmasıyla hedefe yönelik tedavilerin uygulandığı hastalıklardan biridir. Astım gibi oldukça heterojen ve kompleks bir hastalık için bireyselleştirilmiş tedavi oldukça mantıklıdır. Eğer tedaviye yanıtız bir astımlı hasta ise astım alt-tipinin belirlenmesi ve bireye özgü tedavinin planlanması gerekmektedir.

Anahtar Kelimeler: Astım, alerji, eozinofili, fenotip, bireysel tedavi.

SUMMARY

Asthma is a heterogeneous disease that often groups different diseases under the same umbrella. Over the years, physicians have had an idea from the phenotypes of asthma based primarily on the simultaneous presence of other conditions, such as the presentation of symptoms, the onset of symptoms, the severity of the disease, allergies and eosinophilia. In recent years, there has been an extremely rapid progress in the field of biotechnology. These new health technologies will facilitate the use of targeted therapies that are being developed for chronic diseases. Asthma, one of the most common chronic diseases, is one of the diseases in which targeted therapies are applied with the emergence of omalizumab, and more recently anti-cytokine and anti-cytokine receptor antibodies. Individualized treatment is quite logical for a highly heterogeneous and complex disease such as asthma. If an asthma patient unresponsive to treatment, the subtype of asthma should be determined and individualized treatment should be planned.

Keywords: Asthma, allergy, eosinophilia, phenotype, individual treatment.

Yazışma Adresi / Address for Correspondence

Doç. Dr. Kurtuluş AKSU
SBÜ, Ankara Atatürk Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Ankara
e-posta: kurtulusaksu@yahoo.com
DOI: 10.5152/gghs.2020.015

Son yıllarda biyoteknoloji alanında son derece hızlı bir ilerleme yaşanmaktadır. Moleküler biyoloji analizlerinin yaygın kullanılabilirliği sayesinde yakın gelecekte bir kişiden bir damla kan alınarak o kişinin tüm genomunun çok kısa bir sürede açığa çıkarılması mümkün olabilecektir. Bu yeni sağlık teknolojileri, kronik hastalıklar için geliştirilmekte olan hedefe yönelik tedavilerin kullanımını kolaylaştıracaktır. En yaygın kronik hastalıklardan biri olan astım, yıllar önce omalizumabın ve daha yakın zamanda ise anti-sitokin ve anti-sitokin reseptör antikolarının ortaya çıkmasıyla hedefe yönelik tedavilerin uygulandığı hastalıklardan biridir. Bu biyolojik ajanların klinik pratikte ve faz çalışmalarında kullanılması, cevap veren ve cevap vermeyen hastaların varlığını ortaya koymuştur. Klinik yanıtlardaki gözlenen heterojenite, astım fenotipleri kavramını güçlendirmiş ve bu yaygın hastalığı çok daha spesifik hastalık alt gruplarına ayırmıştır. İlerleyen yıllarda yanıt veren hastalarda gen ekspresyonunun ayrıntılı analizi, bu gelişmiş tedavilerin hedefleri için spesifik biyobelirteçleri tanımlamayı ve daha da fazla gelişmelerini mümkün kılacaktır⁽¹⁾.

Astım genellikle aynı şemsiye altında farklı hastalıkları gruplayan heterojen bir hastalıktır. Yıllar içerisinde hekimlerastım fenotiplerinden esas olarak semptomların sunumu, semptomların başlangıcı, hastalığın şiddeti, alerji ve eozinofili gibi diğer durumların eşzamanlı varlığına dayanarak bir fikir sahibi olmuşlardır. İnhalasyon kortikosteroid (İKS) tedavisi astım tedavisinin temel taşıdır. Çünkü astım temelde eozinofilik inflamatuvar bir hastalık olarak kabul edilir. Buna karşın İKS tedavisine terapötik cevap veren astımlı olgularözellikle eozinofili kanıtı olanlar olgulardır ancak bunlar tüm astımlı olgularnsadece %50'sini içermektedir⁽²⁻⁴⁾.

Astım gibi oldukça heterojen ve kompleks bir hastalık için bireyselleştirilmiş tedavi oldukça mantıklıdır. Ancak çok yakın zamana kadar tüm astımlı hastalar 'astım'dı ve geleneksel tedaviler vardı. Gelinen noktada ise klinik-fizyolojik karakterlere ve biyobelirteçlere göre fenotip ve endotip sınıflamaları ile homojen gruplara göre farklı tedaviler mevcuttur. Fenotip, klinik olarak gözlemlenen özelliklerdir, paterni tanımlar, klinik ve fizyolojik karakterleri belirler. Endotip ise hastalığın ortaya çıkış mekanizmasını esas alır, moleküler mekanizmaları açıklar. Bireyselleştirilmiş astım tedavisi yaklaşımında astım tanısı konulduktan sonra ilk yapılması gereken standart astım tedavisine yanıtız bir hasta mı bunun belirlenmesi gerekmektedir. Eğer tedaviye yanıtız bir astımlı hasta

ise astım alt-tipinin belirlenmesi ve bireye özgü tedavinin planlanması gerekmektedir^(5,6).

Astımda bireyselleştirilmiş tıbbın başlangıcı yüksek maliyeti nedeniyle anti-immünglobulin (Ig)E antikor tedavisinin Global Initiative for Asthma (GINA) kılavuzuna girmesiyle olmuştur. Ağır alerjik astım fenotipi, alerjik geçmişi olan ve yüksek serum IgE düzeyleri olan ağır astımın varlığına göre tanımlanmıştır. Yakın zamana kadar, astımda kişiselleştirilmiş tedavi sınırlı olmuştur. Çünkü astımın farklı tipleri tanımlamak için geliştirilmiş bir biyobelirteç eksikliği vardır. Buna ek olarak, çok yakın zaman kadar astım tedavisi "genel olarak tek beden herkese uyar" temelinde düşünülen ve hala büyük ölçüde kabul edilen tedavi yöntemi ile yönetilmiştir. Kişiselleştirilmiş tedavi paradigması ise oldukça yenidir⁽⁷⁾. Kişiselleştirilmiş tıp, her bir denek için genler, çevre ve yaşam tarzındaki bireysel değişkenlik göz önünde bulundurularak hastalığın tedavisi ve önlenmesine yönelik bir yaklaşım olarak tanımlanabilir.

Bu yaklaşımı kullanarak, "doğru ilacı doğru hastaya doğru zamanda" verme olasılığı artacaktır^(5,7,8). Bu yaklaşımın kabul edilmesinin nedeni, nedensel yollara işaret etmesi ve dolayısıyla her bir hasta için endotipik bir tanımlamaya yol açmasıdır⁽⁷⁾. Astımda kişiselleştirilmiş tedavi için gerekli olan en önemli husus tarafsız bir şekilde fenotiplendirme yapmaktır. Öngörücü ve yanıtı değerlendirebilen biyobelirteçlerin tanımlanmasıyla doğru ve güvenilir teşhisler yapabilmek oldukça önemlidir.

Astımlı hastaların yaklaşık yarısı alerjik astımdır. Ağır astımlı hastaların da yaklaşık yarısında T-helper 2 hücre artışı vardır. Bu hücreler interlökin (IL)-4, IL-5 ve IL-13 salgırlar. Bu sitokinler eozinofil ve IgE artışına yol açarlar. U.S. Food and Drug Administration (FDA) tarafından halihazırda onaylanan 5 monoklonal antikor vardır ve bunların tamamı alerjik ya da Tip 2 inflamasyon üzerine etkileri vardır⁽⁹⁾. Astım hastalarının fenotiplenmesi sürecinde yaş, cinsiyet ve vücut kitle indeksi anahtar kriterlerdir^(10,11). Astımın başlama yaşı da belirlenmelidir. Çünkü erken yaşlarda başlayan astım atopik fenotiple ilişkilidir. Hasta ayrıca egzersiz gibi astım semptomlarını tetikleyen durumlar hakkında da sorgulanmalıdır. Aspirinin tetiklediğiastım fenotipi için geçerli olan aspirin desensitizasyonu gibi özel tedavi hususları nedeniyle hastalara sistematik olarak aspirinin tetikleyici olup olmadığı sorulmalıdır. Yıllık alevlenmelerin sayısı kısmen zayıf astım kontrolünü tanımlamak ve aynı zamanda hastayı tedavide bir basamak arttırmayı

gerektiren sık alevlenen grup olarak sınıflandırmak için önemli bir değişkendir⁽¹⁾. Atopik astım en yaygın astım fenotipidir. Alerji testi, hastanın bildirdiği alerjik öykü tarafından yönlendirilen cilt prick testlerine dayanır^(10,12). Astımlı hastaların tedavisinde spirometri esastır. FEV₁ ile öngörülen değer $< \%80$ 'ine sahip hava akımı tıkanıklığı daha ağır hasta fenotiplerini tanımladığı için önemli bir özelliktir. Reversibilitenin gösterilmesi kendi içinde bir fenotip oluşturmaz ancak atopik alt gruplarda daha sık görülür. Bronkodilatör reverzibilite obez hastalarda daha az görülür^(10,13). Küme analizlerinde bulunan eozinofilik astım fenotipi ağır ve sık alevlenmelerle belirgin olduğu için kan ve balgam eozinofil sayıları ağır astımı olan hastalarda faydalı olabilir. Total IgE sadece alerjik bronkopulmoner mikozdan şüpheleniliyorsa veya omalizumab tedavisine başlamadan önce ölçülmelidir. Alerjik bronkopulmoner mikozu düşündürecek merkezi bronşektazi aramak için akciğer bilgisayarlı tomografi taraması yapılmalıdır^(10,14).

Sigara içme durumu kendi başına bir astım fenotipini tanımlamaz. Bununla birlikte, çocuklarda ve yetişkinlerde alevlenme riskinin artmasından sorumludur ve akciğer fonksiyonunu bozar⁽¹⁵⁻²⁰⁾.

Klinik değişkenlere dayanan U-BIOPRED kohortunda tarafsız kümelenme ile iyi kontrol edilen orta ile ağır astım fenotipinin ve üç ağır astım fenotipinin tanımlaması yapılmıştır. Bu üç ağır astım fenotipi;

1. Geç başlangıçlı, geçmişte veya halihazırda sigara içen ve kronik hava akımı tıkanıklığı olan grup ki ağırlıklı olarak eozinofilik gruptur,
2. Kronik hava akımı tıkanıklığı olan, sigara içmeyen ve oral kortikosteroid tedavisi kullanan grup,
3. Sık alevlenmesi olan, normal akciğer fonksiyonlarına sahip obez bayanlar olarak tanımlanmıştır⁽²¹⁾.

SARP kohortunda ise erken başlangıçlı atopik, hafif ila orta şiddette olan grup, sık alevlenmeleri olan obez geç başlangıçlı atopik olmayan grup ve oral kortikosteroid tedavisi kullanan ciddi hava akımı tıkanıklığı olan grup olarak 5 fenotip belirlenmiştir⁽¹⁰⁾. Leicester kohortunda eozinofilik astımın bir belirteci olarak balgam eozinofili kullanıldığında, kadın obez hastalarda erken başlangıçlı ve semptomları baskın bir non-eozinofilik grup (semptom belirgin) ile geç başlangıçlı rinosinüzit, aspirin duyarlılığı ve tekrarlayan alevlenmeler ile ilişkili bir eozinofilik küme (inflamasyon belirgin) tanımlanmıştır⁽¹¹⁾. Schleich ve arkadaşlarının çalışmalarında ise eşlik eden yüksek kan ve balgam eozinofili

ile karakterize edilen klinik fenotip, zayıf astım kontrolü ve astım alevlenmesine eğilim ile ilişkilendirilmiştir⁽²²⁾.

Astımda biyobelirteçler, astım aralığını oluşturan tüm fenotipleri tanımlamak ve spesifik tedavilere yanıt verecek hastaları tanımlamak için önemlidir. Biyobelirteç, normal veya patolojik biyolojik süreçlerin veya terapötik bir müdahaleye biyolojik yanıtın bir göstergesi olarak ölçülebilen ve değerlendirilebilen bir karakteristik olarak tanımlanır⁽²³⁾. Astım tedavisinde çoğunlukla T2 yüksek astım fenotipini gösteren birkaç biyo-belirteç mevcuttur. Bunlar arasında kan eozinofil sayısı, serum IgE, serum periostin seviyeleri, ekshale soluk havasında nitrik oksit (fractional exhaled nitric oxide; FeNO) seviyeleri ve balgam eozinofil sayısı bulunur. Balgam eozinofili özellikle kortikosteroid tedavisi ile tedaviye yanıt değerlendirmesinde kullanıldığında alevlenmelerde azalma açısından iyi sonuç elde etmeye yardımcı olabilir. Ancak aynı durum FeNO için geçerli değildir⁽²⁴⁾.

Biyobelirteçlerin kullanımı spesifik biyolojik tedavilere uygun hastaları tanımlamak için giderek daha fazla kullanılmakta olup kan eozinofil sayısı, ağır eozinofilik astımı ve sık alevlenme öyküsü olan hastalarda anti-IL-5 tedavisi yaklaşımlarının klinik etkinliğini tahmin etmek için bir biyobelirteç olarak kullanılmaktadır (25-28). Ağır alerjik astım tedavisinde total serum IgE seviyesi, omalizumab (anti-IgE) kullanımında bir biyo-belirteç olarak kullanılmıştır. Yüksek FeNO seviyeleri (> 19.5 ppb) ve kan eozinofil sayısı ($> 260 /\mu\text{L}$) omalizumab tedavisiyle alevlenmelerde azalma arasında ilişki olduğu görülmüştür⁽²⁹⁾. Astımın gelecekteki yönetiminde biyobelirteçlerin klinisyenlere rehberlik etmesi için astımın moleküler fenotiplerinin, özellikle Th2 olmayan yolların tanımlanması, bu moleküler fenotiplerini tanımlamak için daha fazla fenotipik ve öngörücü biyo-belirteçlerin geliştirilmesi ve hedefe yönelik tedavilere yanıt tahmin edecek spesifik biyo-belirteçlerin geliştirilmesine artan bir ihtiyaç vardır. En önemlisi de astım fenotiplerini tanımlamak için tarafsız bir yaklaşım gereklidir⁽⁷⁾. Son olarak kişiselleştirilmiş tıbbın uygulanmasını sağlamak için hastanın fenotipi oluşturulmalıdır ancak hastanın durumu ve çevresi hakkında bilgi de önemlidir. Bu bağlamda mobil telefon tabanlı interaktif sistemler veya internet tabanlı sistemleri içeren mobil sağlık hizmetlerinin kullanımı kişiselleştirilmiş astım tedavisinde önemli bir yer olacaktır⁽³⁰⁾.

KAYNAKLAR

1. Guilleminault L, Ouksel H, Belleguic C, et al. Personalised medicine in asthma: from curative to preventive medicine. *Eur Respir Rev* 2017; 26: 160010.
2. Global Initiative for Asthma. *Global Strategy for Asthma Management and Prevention*, 2020. Available from: www.ginasthma.org [Accessed 08 June 2020].
3. Green RH, Brightling CE, Woltmann G, et al. Analysis of induced sputum in adults with asthma: identification of subgroup with isolated sputum neutrophilia and poor response to inhaled corticosteroids. *Thorax* 2002; 57:875-879.
4. Schleich FN, Manise M, Sele J, et al. Distribution of sputum cellular phenotype in a large asthma cohort: predicting factors for eosinophilic vs neutrophilic inflammation. *BMC Pulm Med* 2013; 13: 11.
5. Chung KF, Wenzel SE, Brozek JL, et al. International ERS/ATS guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma. *Eur Respir J* 2014; 43: 343-373.
6. Dunn RM, Wechsler ME. Anti-interleukin therapy in asthma. *Clin Pharmacol Ther*. 2015;97(1):55-65.
7. Chung KF. Personalised medicine in asthma: time for action. *Eur Respir Rev* 2017; 26:170064 [<https://doi.org/10.1183/16000617.0064-2017>].
8. Chung KF. New treatments for severe treatment-resistant asthma: targeting the right patient. *Lancet Respir Med* 2013; 1: 639-652.
9. Institute for Clinical and Economic Review, 2018 Draft Report - Biologic Therapies for Treatment of Asthma.
10. Moore WC, Meyers DA, Wenzel SE, et al. Identification of asthma phenotypes using cluster analysis in the Severe Asthma Research Program. *Am J Respir Crit Care Med* 2010; 181: 315-323.
11. Haldar P, Pavord ID, Shaw DE, et al. Cluster analysis and clinical asthma phenotypes. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 178: 218-224.
12. Heinzerling L, Mari A, Bergmann K-C, et al. The skin prick test-European standards. *Clin Transl Allergy* 2013;3: 3.
13. McGarry ME, Thakur N, Oh SS, et al. Effect of obesity on bronchodilator response in minority children with asthma: the GALA II and SAGE II studies. D94. *The Bermuda Triangle of pediatric respiratory diseases: asthma, obesity, and sleep disordered breathing*. *Am J Respir Crit Care Med* 2014; 189: A6322.
14. Agarwal R, Chakrabarti A, Shah A, et al. Allergic bronchopulmonary aspergillosis: review of literature and proposal of new diagnostic and classification criteria. *Clin Exp Allergy* 2013; 43: 850-873.
15. Baines KJ, Simpson JL, Wood LG, et al. Transcriptional phenotypes of asthma defined by gene expression profiling of induced sputum samples. *J Allergy Clin Immunol* 2011; 127: 153-160.
16. Wenzel SE. Asthma phenotypes: the evolution from clinical to molecular approaches. *Nat Med* 2012; 18:716-725.
17. Schatz M, Hsu J-WY, Zeiger RS, et al. Phenotypes determined by cluster analysis in severe or difficult-to-treat asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2014; 133: 1549-1556.
18. Etzel RA. How environmental exposures influence the development and exacerbation of asthma. *Pediatrics* 2003;112: 233-239.
19. Eisner MD. Environmental tobacco smoke exposure and pulmonary function among adults in NHANES III: impact on the general population and adults with current asthma. *Environ Health Perspect* 2002; 110: 765-770.
20. Weiss ST, Utell MJ, Samet JM. Environmental tobacco smoke exposure and asthma in adults. *Environ Health Perspect* 1999; 107: Suppl. 6, 891-895.
21. Lefaudeux D, De Meulder B, Loza MJ, et al. U-BIOPRED clinical adult asthma clusters linked to a subset of sputum -omics. *J Allergy Clin Immunol* 2017; 139: 1797-1807.
22. Schleich FN, Chevrement A, Paulus V, et al. Importance of concomitant local and systemic eosinophilia in uncontrolled asthma. *Eur Respir J* 2014; 44: 97-108.
23. Amur S, LaVange L, Zineh I, et al. Biomarker qualification: toward a multiple stakeholder framework for biomarker development, regulatory acceptance, and utilization. *Clin Pharmacol Ther* 2015; 98: 34-46.
24. Petsky HL, Cates CJ, Lasserson TJ, et al. A systematic review and meta-analysis: tailoring asthma treatment on eosinophilic markers (exhaled nitric oxide or sputum eosinophils). *Thorax* 2012; 67: 199-208.
25. Pavord ID, Korn S, Howarth P, et al. Mepolizumab for severe eosinophilic asthma (DREAM): a multicentre, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2012; 380: 651-659.
26. Ortega HG, Liu MC, Pavord ID, et al. Mepolizumab treatment in patients with severe eosinophilic asthma. *N Engl J Med* 2014; 371: 1198-1207.
27. Ortega HG, Yancey SW, Mayer B, et al. Severe eosinophilic asthma treated with mepolizumab stratified by baseline eosinophil thresholds: a secondary analysis of the DREAM and MENSA studies. *Lancet Respir Med* 2016;4: 549-556.
28. Bleecker ER, FitzGerald JM, Chanez P, et al. Efficacy and safety of benralizumab for patients with severe asthma uncontrolled with high-dosage inhaled corticosteroids and long-acting 2-agonists (SIROCCO): a randomised, multicentre, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet* 2016; 388: 2115-27.
29. Hanania NA, Wenzel S, Rosen 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: 804-811.
30. Simpson AJ, Honkoop PJ, Kennington E, et al. Perspectives of patients and healthcare professionals on mHealth for asthma self-management. *Eur Respir J* 2017; 49: 1601966.