



AKCİĞER SAĞLIĞI VE YOĞUN BAKIM DERNEĞİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ



AKCİĞER HASTALIKLARI ve YOĞUN BAKIM GÜNLERİ: 3  
Tanı ve Tedavide Son Gelişmeler Sempozyumu

# ASTIMDA YENİ BİYOLOJİK AJANLAR

Doç. Dr. İnsu Yılmaz

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları AD

İmmünoloji ve Allerji Hastalıkları BD



# Astım-Yeni biyolojik tedaviler

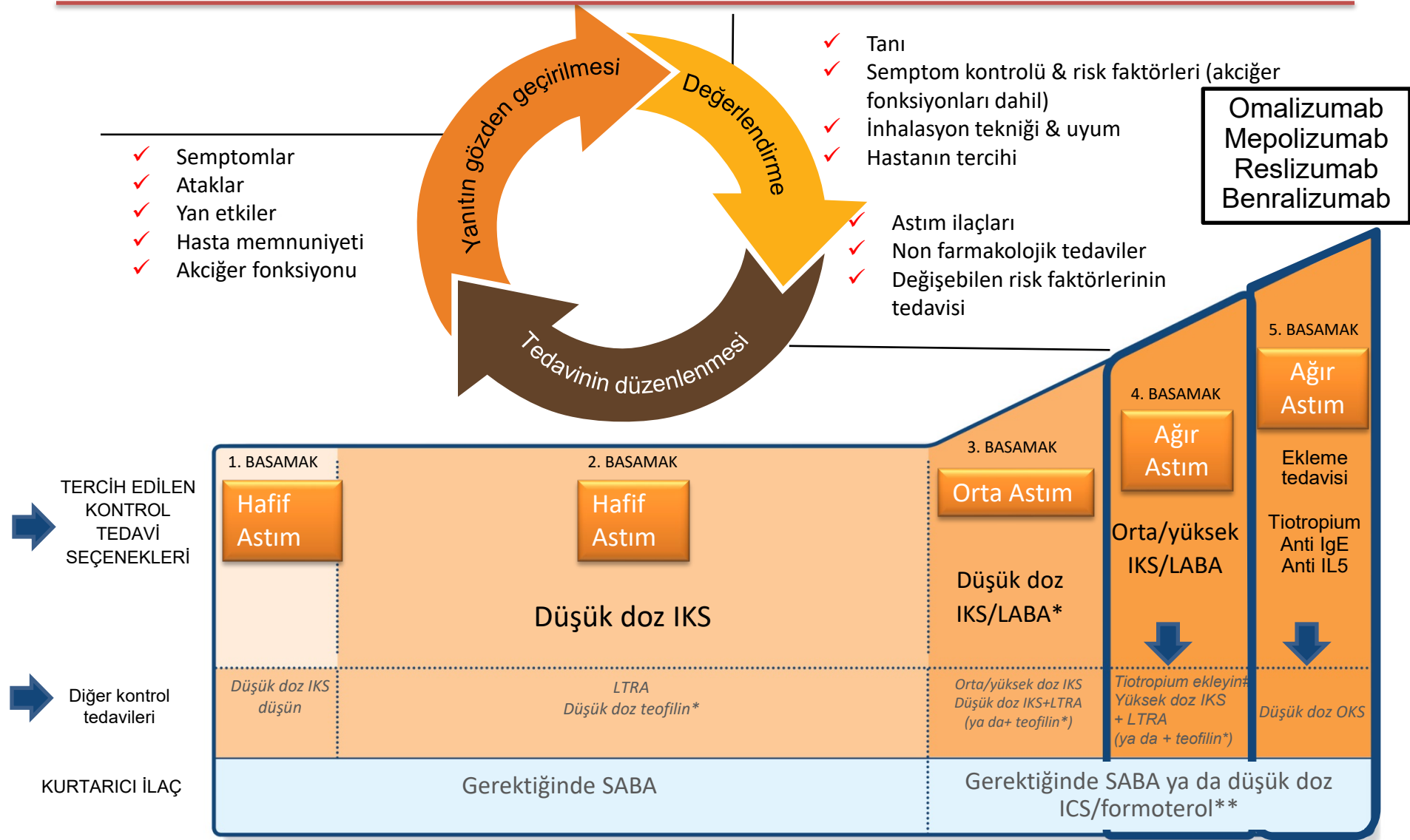
---

- ❑ Omalizumab (Anti-IgE)
- ❑ Mepolizumab (Anti-IL5)
- ❑ Reslizumab (Anti-IL5)
- ❑ Benralizumab (Anti-IL5R $\alpha$ )
- ❑ Dupilumab (Anti-IL4R $\alpha$ )
- ❑ Tezepelumab (Anti-TSLP)



Astım  
tedavisinde  
FDA onaylı

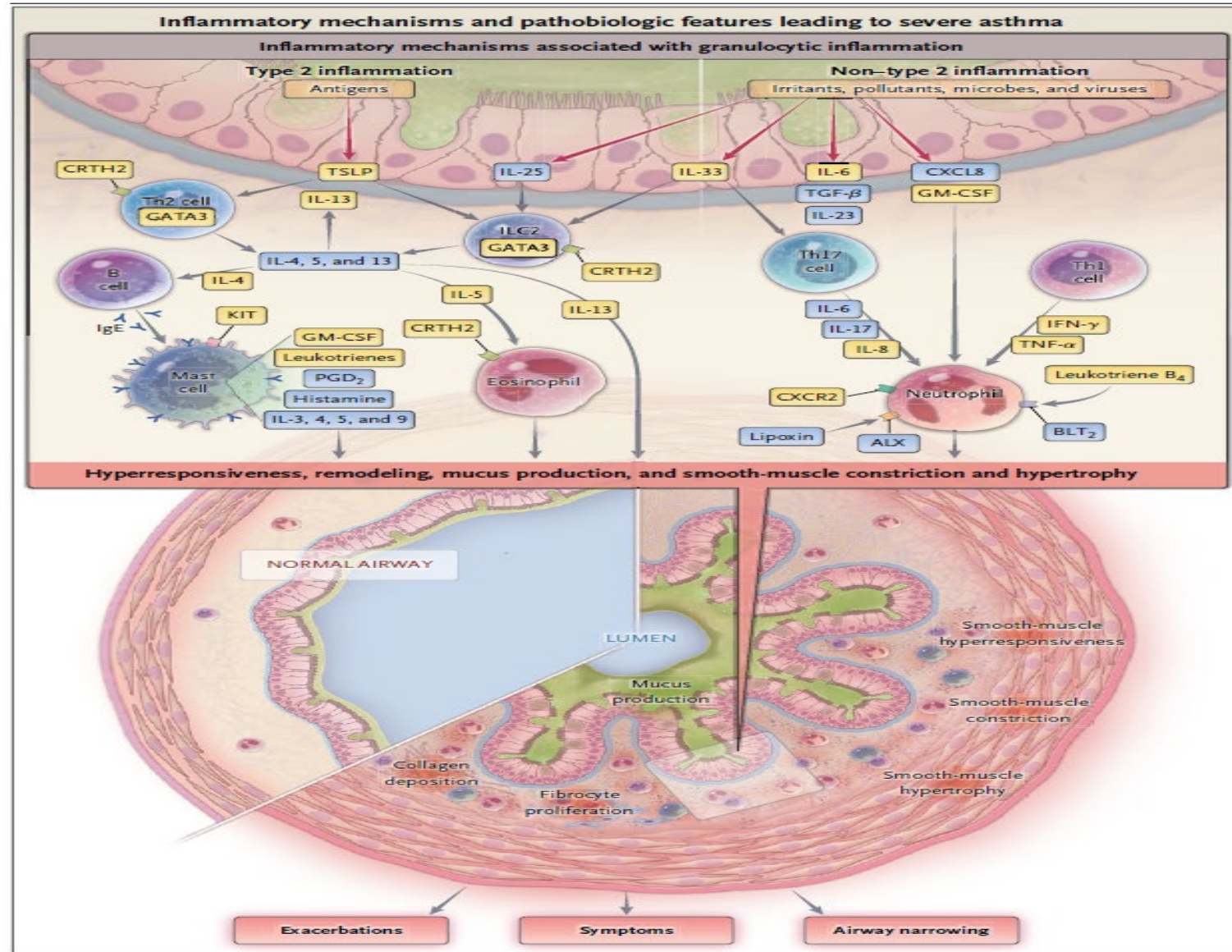
# GINA 2018 Astım tedavi



\*6-11 yaşlarındaki çocuklarda teofilin önerilmemektedir ve 3. basamak tedavisi olarak orta doz İKS tercih edilmektedir.; \*\*Düşük doz İKS/formoterol, düşük doz budesonid/formoterol ya da düşük doz beklometazon/formoterol idame ve kurtarıcı ilaç reçetelenen hastalar için kurtarıcı ilaçtır.

#Atak öyküsü olan hastalarda ekleme tedavisi olarak sof-mist inhaler ile tiotropium; <12 yaş için endike değildir.

# Tip 2 ve Tip 2 olmayan inflamasyon



# AĞIR ASTIM- TANIM

## **Ağır astım**

❑ Yüksek doz inhaler steroid ile birlikte ikinci bir kontrol edici ilaç (Uzun etkili beta-agonist, lökotrien reseptör antagonisti veya teofilin) ve/veya önceki yıla göre > %50'den fazla kullanılan oral steroide rağmen kontrol edilemeyen astım olarak tanımlanır

### **❑ 1-Sorunlu astım:**

- ❖ Yanlış tanı,
- ❖ Hasta uyumsuzluğu,
- ❖ Tedavi edilmemiş komorbiditeler,
- ❖ En az üç ay bir astım uzmanı tarafından tedavi ve takip edilmemiş olması.

### **2- Tedaviye dirençli astım:**

- ❖ Yüksek doz standart tedaviye rağmen, kontrol altına alınamamış veya, ancak yüksek doz tedavi ile kontrolü devam ettirilebilen.

*Eur Respir J 2014;43(2):343-73*

## **DSÖ ağır astım sınıflaması**

### **1-Tedavi edilmemiş ağır astım**

- ❖ Astım tanısının konulamaması
- ❖ Astım ilaçlarına ulaşılamaması

### **2-Tedavisi güç ağır astım**

- ❖ Yetersiz ve yanlış kullanım
- ❖ İlaç uyumu
- ❖ Çevresel tetikleyiciler
- ❖ Komorbid hastalıklar

### **3-Tedaviye dirençli ağır astım**

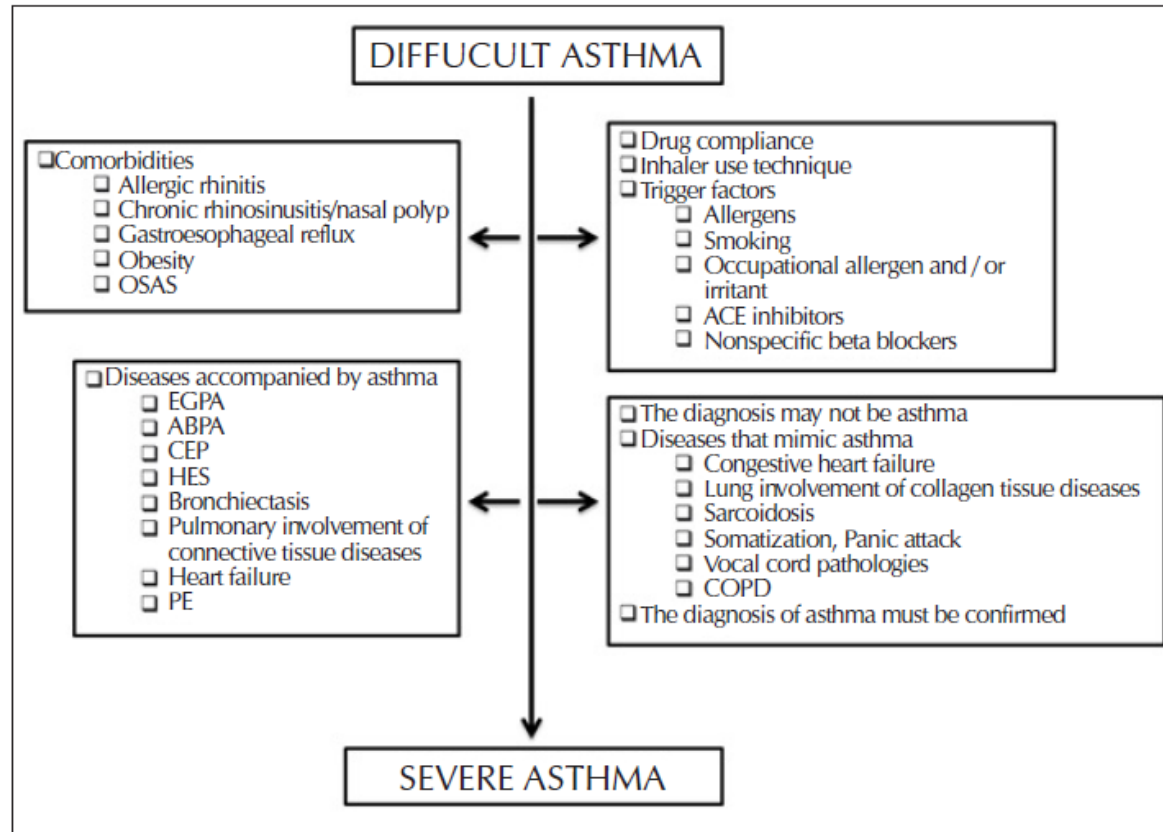
- ❖ Yüksek doz standart tedaviye rağmen, kontrol altına alınamamış veya, ancak yüksek doz tedavi ile kontrolü devam ettirilebilen

*J Allergy Clin Immunol 2010; 126:926–938*

## Confusing Terminology: Difficult Asthma, Difficult-to-Treat Asthma, Difficult-to-Control Asthma, Therapy-Resistant Asthma, Severe Asthma, and Refractory Asthma. Which One is Truly Severe Asthma?

İnsu Yılmaz 

Department of Chest Diseases, Division of Immunology and Allergy, Erciyes University School of Medicine, Kayseri, Turkey





# Omalizumab (Anti-IgE)

- ❑ 4. basamak tedaviye rağmen semptomları kontrol altında olmayan ağır allerjik astım
- ❑ 6 yaş ve üzeri
- ❑ Perennial allerjisi bulunan
- ❑ Total IgE düzeyi 30 IU/ml ile 1500 IU/ml arasında olan allerjik astımlı hastalarda

Başlangıç serum total IgE (IU/mL)	Vücut ağırlığı (kg)										
	>20-25	>25-30	>30-40	>40-50	>50-60	>60-70	>70-80	>80-90	>90-125	>125-150	>150-200
≥30-100	75	75	75	150	150	150	150	150	300	300	225
>100-200	150	150	150	300	300	300	300	300	225	300	375
>200-300	150	150	225	300	300	225	225	225	300	375	525
>300-400	225	225	300	225	225	225	300	300	450	525	
>400-500	225	300	225	225	300	300	375	375	525	600	
>500-600	300	300	225	300	300	375	450	450	600		
>600-700	300	225	225	300	375	450	450	525			
>700-800	225	225	300	375	450	450	525	600			
>800-900	225	225	300	375	450	525	600				
>900-1000	225	300	375	450	525	600					
>1000-1100	225	300	375	450	600						
>1100-1200	300	300	450	525	600						
>1200-1300	300	375	450	525							
>1300-1500	300	375	525	600							

**UYGULAMA YOK**  
Doz önerisi için veri mevcut değildir.

■ 4 haftada bir uygulama   ■ 2 haftada bir uygulama

## Original Article

## Omalizumab Treatment for Atopic Severe Persistent Asthma: A Single-Center, Long-Term, Real-Life Experience with 38 Patients

Murat Türk<sup>1</sup> , Sakine Nazik Bahçecioglu<sup>1</sup>, Nuri Tutar<sup>2</sup> , Fatma Sema Oymak<sup>2</sup>, İnci Gülmez<sup>2</sup> , İnsu Yılmaz<sup>1</sup> 

<sup>1</sup>Division of Allergy and Clinical Immunology, Department of Chest Diseases, Erciyes University School of Medicine, Kayseri, Turkey

<sup>2</sup>Department of Chest Diseases, Erciyes University School of Medicine, Kayseri, Turkey

**Table 3.** Comparison of the baseline and last symptom scores, exacerbation rates, FEV<sub>1</sub> values, and eosinophil counts

	Baseline	Last	Mean change from baseline	p
Symptom scores (GINA)	3.6±0.5	0.5±0.7	-87%	<0.001
Complete control, n (%)	0	26 (68)		
Partial control, n (%)	0	12 (32)		
Uncontrolled, n (%)	38 (100)	0		
The number of exacerbations that required SCS for at least 3 days within the last 1 year±SD (n=32)	9.4±8.4	1.8±1.5	-76 %	<0.001
FEV <sub>1</sub> , % predicted±SD	77±18.9	86.9±21.2	15%	0.001
FEV <sub>1</sub> , cc±SD	2075±729	2321±800	14%	0.001
Serum eosinophil count, cells/mL±SD	503.8±524.8	370.8±314.5	-13%	0.134

SCS; systemic corticosteroid; FEV<sub>1</sub>; forced expiratory volume in 1 second; SD: standard deviation

**Table 2.** All baseline and last controller medications

	Baseline	Last	p
ICS dose*, mcg±SD	1063±397	958±439	0.084
Other controller medications, n (%)			
LABA	38 (100)	37 (97)	>0.05
Montelukast	34 (90)	30 (79)	
Theophylline	8 (21)	3 (8)	
LAMA	9 (24)	7 (18)	
Total dose of long-term SCSs, mg/day**	57 (n=7)	8 (n=2)	-



# Mepolizumab (Anti-IL5)

---

- ❑ Aşağıdaki kriterlerin tümünü karşılayan “Hipereozinofilik Persistan Astım” tanılı hastalarda;
  - ❖ 12 yaş ve üzerinde,
  - ❖ Kan eozinofil sayımının  $\geq 300$  hücre/ $\mu\text{l}$  olması (uzun süredir düzenli sistemik steroid kullanan hastalarda ise tedavi altında  $\geq 150$  hücre/ $\mu\text{l}$  olması),
  - ❖ En az 6 aydır düzenli sistemik steroid altında kontrollü veya kontrolsüz astımı olması ve/veya yüksek doz inhaler kortikosteroid ( $>800$  mcg/gün budesonid veya eşdeğeri) ve inhaler uzun etkili beta iki agonist kombinasyonu ile birlikte 3 üncü bir kontrol edici ilacı en az 1 (bir) yıldır kullanmakta olmasına rağmen kontrolsüz astımı olması (en az 3 gün sistemik kortikosteroid kullanımını gerektiren yılda en az 2 atağı olması).
  - ❖ 4 haftada bir SC 100 mg

# Mepolizumab -Klinik deneyimimiz

- ❑ Mepolizumab tedavisi başlanan 16 hasta
- ❑ Kronik rinosinüzit/nazal polipli eozinofilik ağır astım fenotipi
- ❑ Non-atopik eozinofilik ağır astım fenotipi
- ❑ 3. ayını tamamlayan 7 hasta

## MEPOLİZUMAB ÖNCESİ

EOS %	EOS N	AKT
11,4	1070	16
7,5	750	10
2	190	12
5,8	510	10
8	780	22
2,4	230	22
4,1	490	24

## MEPOLİZUMAB SONRASI

EOS %	EOS N	AKT
1,6	100	18
2,8	190	23
0,4	30	20
1,4	110	25
4	470	
2,3	160	24
1,2	110	25

## MEPOLİZUMAB ÖNCESİ

- Formoterol/Beklometazon 6/100 3X2, montelukast, azitromisin, fluokortolon 20 mg
  - Formoterol/Beklometazon 6/100 3x2, levosetrisin/montelukast, azitromisin, 1x1, prednizolon 10mg
  - Formoterol/Beklometazon 6/100 3x2, montelukast, metilprednizolon 4mg
  - Formoterol/Beklometazon 6/100 2X2 , teofilin 300 1X1, siklosonid 2X2, montelukast 1X1, metilprednizolon 4mg
  - Formoterol/Beklometazon 6/100 3X2, montelukast 1X1, metilprednizolon 8mg
  - Formoterol/Beklometazon 6/100 3X2, tiotropium 1X1, montelukast 1X1, metilprednizolon 8mg
  - Formoterol/Beklometazon 6/100 3x2, montelukast, metilprednizolon 4mg
- 

## MEPOLİZUMAB SONRASI

- Formoterol/Beklometazon 6/100 2X2, montelukast, daltakortil 5 mg
- Formoterol/Beklometazon 6/100 2x2, levosetrisin/montelukast
- Formoterol/Beklometazon 6/100 2x2, montelukast, metilprednizolon 2mg
- Formoterol/Beklometazon 6/100 2X2, siklosonid 1X2, montelukast 1X1, metilprednizolon 3mg
- Formoterol/Beklometazon 6/100 2X2, metilprednizolon 2mg
- Formoterol/Beklometazon 6/100 2X2, tiotropium 1X1, montelukast 1X1, metilprednizolon 4mg
- Formoterol/Beklometazon 6/100 2x2, montelukast, metilprednizolon 2mg

# Reslizumab (Anti-IL5)

---

- ❑ Ağır eozinofilik astımda FDA onaylı
- ❑ 18 yaş üstü
- ❑ Eozinofilik astım fenotipi ( Eoz  $\geq 400$  hücre/ $\mu\text{l}$  )
- ❑ Yüksek doz İKS+ikinci kontrol ediciye rağmen astım atağı yaşayan hastalar (Son 1 yılda  $\geq 1$  atak)
- ❑ 3mg/kg IV 4 haftada bir

# Benralizumab (Anti-IL5R $\alpha$ )

---

- Ağır eozinofilik astımda FDA onaylı
- 12 yaş üstü
- Eozinofilik astım fenotipi ( Eoz  $\geq$ 400 hücre/ $\mu$ l )
- Orta-yüksek doz İKS+LABA rağmen astım atağı yaşayan hastalar (Son 1 yılda  $\geq$ 2 atak)
- İlk 3 doz 4 haftada bir 30 mg SC, idame dozu 8 haftada bir 30 mg SC)



# Dupilumab (Anti-IL4R $\alpha$ )

---

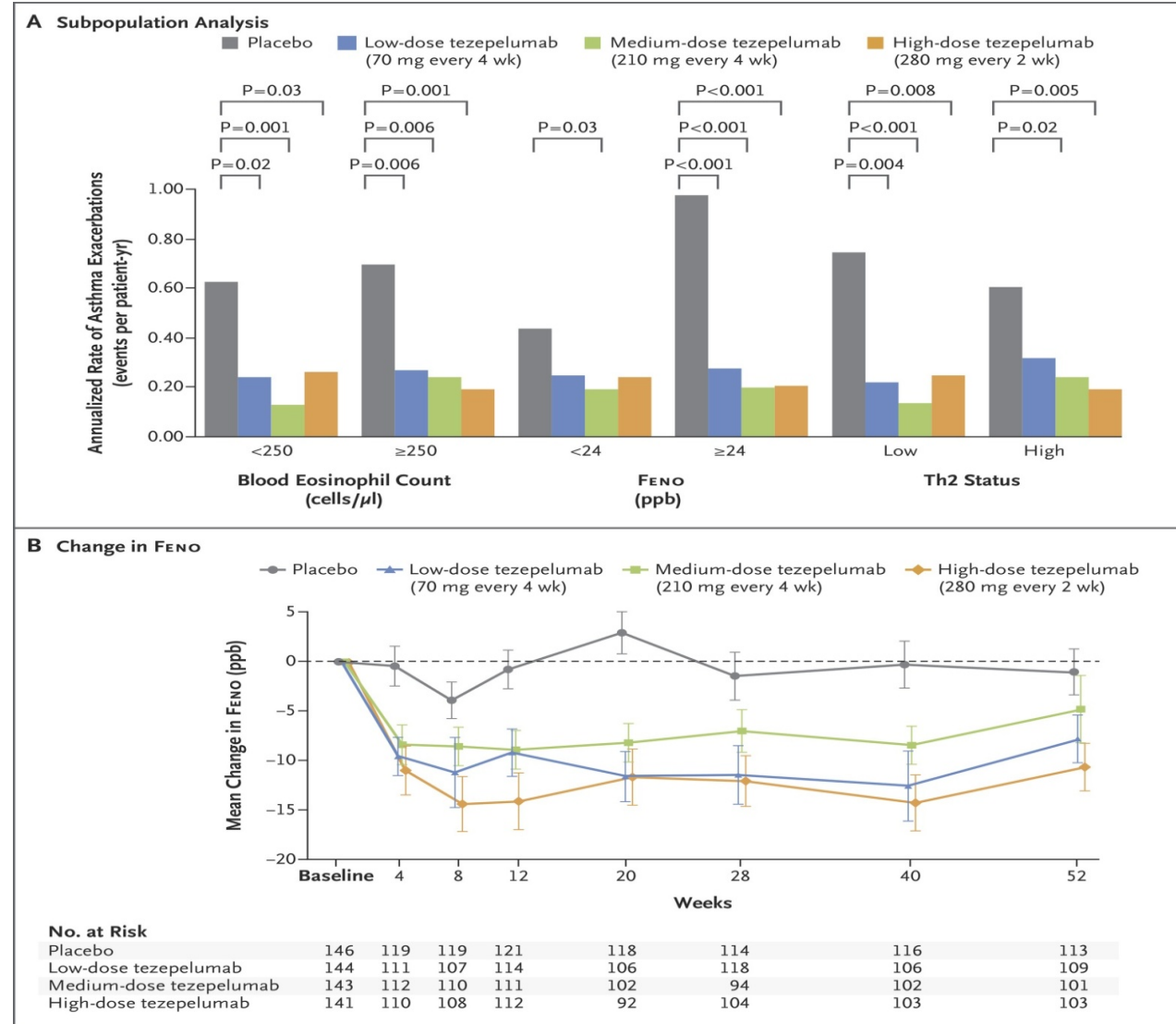
- Orta-ağır atopik dermatit FDA onaylı
  - Allerjik rinitin eşlik ettiği atopik astım
  - Atopik dermatitin eşlik ettiği astım
  - Nazal polip eşlik ettiği astım fenotiplerinde etkinliğini gösteren çalışmalar
- Astım için FDA onaylı?

# Tezepelumab (Anti-TSLP)

❑ FDA onayı yok

❑ Eozinofilden bağımsız etkinlik

❑ Tip 2 sitokinler üzerinden etkili



# Anti-IgE or Anti-IL5: That Is the Question

---

Elliot Israel, MD<sup>a</sup>, and Reynold A. Panettieri, Jr, MD<sup>b</sup> *Boston, Mass; and New Brunswick, NJ*

### CASE 1

We present a 45-year-old man with a history of childhood asthma. The patient has been managed on high-dose inhaled corticosteroids (ICS) and long-acting bronchodilators. Despite this therapeutic approach, he annually experienced 2 exacerbations requiring oral prednisone courses. His diagnostic evaluation includes IgE 200 IU/mL, blood eosinophil count 100 cells/ $\mu$ L, a positive radioallergosorbent test (RAST) to house dust mite, and a fractional exhaled nitric oxide level (FeNO) that was 30 ppb. What monoclonal antibody therapy would you choose?

### CASE 2

A 55-year-old obese woman was diagnosed 5 years ago with asthma that was associated with sinusitis. The patient was managed with high-dose ICS and long-acting bronchodilators. Despite this therapeutic approach, she annually experienced 3 exacerbations requiring oral prednisone courses. Her diagnostic workup included IgE 10 IU/mL, blood eosinophil count 550 cells/ $\mu$ L, negative RAST and skin prick testing to inhalant allergens, and an FeNO that was 45 ppb. What monoclonal antibody therapy would you choose?

### CASE 3

A 23-year-old man was diagnosed with asthma 18 years ago. The patient was managed with high-dose ICS and long-acting bronchodilators. Despite this therapeutic approach, he annually experienced 3 to 5 exacerbations requiring oral prednisone courses. His diagnostic workup included IgE 250 IU/mL; blood eosinophil count 400 cells/ $\mu$ L; markedly positive RAST and skin prick testing to grass pollen, house dust mite, cat, dog, and several molds; and an FeNO of 45 ppb. What monoclonal antibody therapy would you chose?

### CASE 4

We present an 8-year-old boy with asthma on high-dose ICS/LABA. He was a full-term baby. He has had 3 exacerbations in the past year. Two of these exacerbations were in the Fall. His serum IgE is 200 IU/mL and his blood eosinophil count is 350 cells/ $\mu$ L; he has a positive RAST to pollens, house dust mite, and *Alternaria*. His FeNO was not measured.

## **Biologic Targeted Therapies for the Phenotypes of Type-2 High Severe Asthma**

- Fenotipin uygun belirlenmesi
- Anti-IL5 Anti IgE'nin alternatifi olmamalı
- Komplike vakalar olabilir. Ör Atopisi olan nazal polipli eozinofilik astım

## Asthma management: A new phenotype-based approach using presence of eosinophilia and allergy

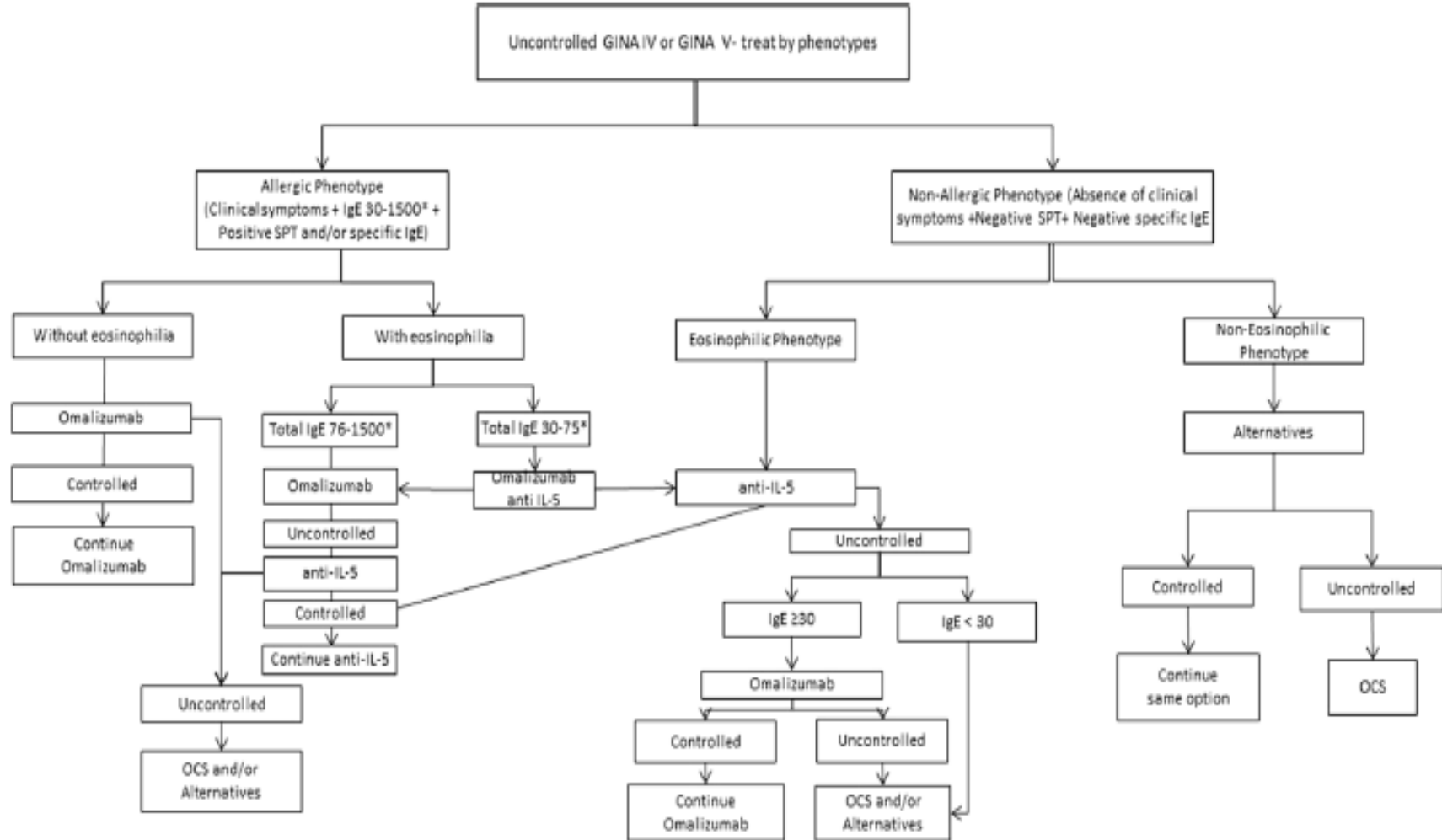
**TABLE 1** Classification of asthma phenotypes and treatment based on phenotypes

Groups of Phenotype	Treatment methods <sup>a</sup>	Biologicals for severe asthma patients
Atopic, noneosinophilic	Low-dose budesonide/formoterol or low-dose beclomethasone/formoterol maintenance and reliever therapy Immunotherapy LTRA	Anti-IgE
Atopic, eosinophilic	Low-dose budesonide/formoterol or low dose beclomethasone/formoterol maintenance and reliever therapy Immunotherapy LTRA	Anti-IgE, Anti-IL-4/IL-13
Nonatopic, eosinophilic	Fine particles ICSs LTRA	Anti-IL-5, Anti-IL-13
Eosinophilic, comorbid chronic rhinosinusitis with nasal polyposis (atopic or nonatopic)	Fine particles ICSs LTRA	Anti-IL-5
Nonatopic, noneosinophilic	Tiotropium Theophylline Azithromycin	?

ICSs, inhaled corticosteroids; LTRA, Leukotriene receptor antagonists.

<sup>a</sup>In our clinic, treatment regimes suggested by GINA are applied in stepwise approach in order to control symptoms and minimize future risks. However, some treatment methods might be more effective at patients with appropriate phenotypes and steps.





Alternatives: weight loss as well as therapies not systematically recommended by the guidelines (azithromycin, methotrexate, thalidomide).  
 In some countries, only a high blood IgE concentration is required to prescribe omalizumab, without skin prick test or specific IgE value. \* IgE units: IU/ml.



**TEŞEKKÜRLER**