

Astım Tedavisinde Yeni Bir Tedavi Seçeneği Olarak Monoklonal Antikorlar Ve Klinik Sonuçları

MONOCLONAL ANTIBODIES AS A NEW TREATMENT OPTION IN ASTHMA THERAPY AND ITS CLINICAL OUTCOMES

Selvinaz DALAKLIOĞLU

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı

ÖZET

Astım dünyada en sık görülen kronik hastalıklardan biri olup, popülasyonun %5'ini etkilemektedir. Bu hastalarda klinik kontrolü sağlamak için en etkili tedavi seçenekleri inhale kortikosteroidlerin ve beta agonistlerin düzenli kullanımudur. Ancak mevcut tedavilere rağmen tedavi ihtiyacı karşılanmamış halen semptomatik şiddetli astım hastaları bulunmaktadır. Monoklonal antikorlar; şiddetli persistan astımda mevcut tedavi seçeneklerinin artmasını sağlayan alternatif farmakolojik ajanlardır. Bu derlemede şiddetli astımın tedavisinde monoklonal antikor temelli tedaviler gözden geçirilmektedir.

Anahtar sözcükler: Astım, monoklonal antikorlar, tedavi

SUMMARY

Asthma affects 5% of the population, making it one of the most common chronic diseases worldwide. Although the regular use of inhaled corticosteroids and beta agonists are the most effective treatment options to reach clinical control. There is still a group of patients whose asthma remains symptomatic despite the best available treatment. These severe asthmatic patients represent the unmet medical need in asthma. Monoclonal antibodies are alternative pharmacological agents that enhance treatment options for patients with severe persistent asthma. This review provides an overview of present monoclonal antibody based therapies for the treatment of patients with severe asthma.

Key words: Asthma, monoclonal antibodies, therapy

Selvinaz DALAKLIOĞLU

Akdeniz Üniversitesi

Tıp Fakültesi

Tıbbi Farmakoloji AD, ANTALYA

Astım; dünyada en sık görülen (%5) kronik hastalıklardan biri olup, yaklaşık 300 milyon insanda bu hastalığın bulunduğu ve her yıl yaklaşık olarak 250.00 kişinin de astım nedeniyle hayatını kaybettiği tahmin edilmektedir (1,2). Astımın patofizyolojik belirtici olan kronik inflamasyon havayollarının yeniden yapılanmasına (remodeling), mukus aşırı sekresyonuna ve havayolu aşırı yanıtılığına neden olmaktadır (3). Şiddetli astım has-

talarının semptomları yoğun tedaviye rağmen devam etmekte, kronik inflamasyon sıklıkla akut inflamasyon epizodları ile bölünmekte ve bu da astımın alevlenmesiyle sonuçlanmaktadır (4-6). Astım alevlenmeleri astım hastalarının hastaneye yatışının en sık görülen nedenidir ve ataklar hastaların yaşam kalitesinde önemli kayıplara neden olmaktadır (4,5). Bu şikayetler sonucu hastane başvurularının artması ve şikayetleri kontrol altına almak için

yapılan tedaviler sağlık giderlerinde ciddi artışa neden olmaktadır (6). Bu nedenle; bu hastaların tedavisinde daha etkili ve güvenli yeni tedavi yaklaşımlarına gereksinim duyulmaktadır.

ALERJİK ASTIMIN PATOBİYOLOJİSİ

Astımda gözlenen sürekli inflamasyonunun altında yatan mekanizmalar henüz tam olarak anlaşılammış ve araştırmalar astım alevlenmelerinin patofizyolojisinin anlaşılmasına ve böylece yeni tedavi yaklaşımlarının bulunmasına yönelmiştir (5). Astımda havayollarında gözlenen patolojik değişiklikler birçok farklı mekanizmayı içermektedir (7). Bu süreçte dendritik hücrelerin uyarılması ve antijen sunumu, sitokin üretiminin uyarılması ile epitel hücrelerinin yıkımı, sitokin salınımı ile T-helper-2 (TH2) hücrelerin aktivasyonu ve yayılımı yanısıra mast hücreleri, lenfositler, eozinofiller ve nötrofiller gibi inflamatuvar hücrelerin birikimi rol oynamaktadır (2,8,9). Astımda havayolunda gözlenen inflamatuvar yanıtın havayolu lümeninde başladığı kabul edilmektedir. Alerjenler, viruslar veya diğer patojenler burada havayolu epiteli ve dendritik hücreler ile etkileşmektedir. Aktive olan epitel ve diğer doku hücreleri sitokin ve kemokinleri içeren çeşitli faktörleri salgılamakta ve bunlar da bazofil, eozinofil ve mast hücreleri gibi doğal (nonspesifik) veya B ve T hücreleri gibi adaptif immun yanıt hücrelerini modüle etmektedir. Hem havayolu epitel hücreleri hem de dendritik hücreler, "Toll-like Receptors (TLRs)", "Nucleotide-binding Oligomerization Domain (NOD)-Like Receptors (NLRs)" ve "Retinoic Inducible Gene (RIG) reseptörleri" gibi patojenin yüzey özelliklerini tanıyan, onu bağlayan ve immun yanıtın başlamasına aracılık eden reseptörlere sahiptir. Dendritik hücreler; bu tanıyıcı reseptörlerin yanı sıra immünooglobulin Fc reseptörleri aracılığıyla ve antijene oldukça spesifik bir mekanizma ile de antijen uptake'ini gerçekleştirmektedir. Astımlı hastaların T hücre popülasyonu ve akciğer sitokinleri değerlendirildiğinde, şiddetli astımlı hastalarda TH1 hücrelerinin önemli rol oynadığı görülmektedir (10,11). Bu hücrelerin aktivasyonuna yanıt olarak üretilen tümör nekroz faktör (TNF)- α 'nın şiddetli astımın nötrofilik patolojisinden ve astım alevlenmelerinden sorumlu olduğu ileri sürülmüştür (12). Gerçekten de, astımda havayolu aşırı-yanıtının indüklenmesinde TNF- α 'nın önemli rolü olduğunu gösteren güçlü kanıtlar bulunmaktadır (13). Bu bilgiler ışığında, şiddetli astım tedavisinde TH1 hücreleri ve TNF- α 'nın hedef olarak belirlendiği klinik çalışmalar başlatılmıştır. Alerjik astımlıların havayollarında TH2 lenfositlerin ise birçok sitokini salgılayarak astımın özelliği olan alerjik inflamasyonun ve havayolu yeniden yapılanmasının başlamasına ve devamına aracılık ettiği kabul edilmektedir (14-16). Astım patogenizine katkıda bulunan sitokinlerden interlökin (IL)-5, IL-9, IL-4/IL-13 ve TNF- α astımlı hastaların havayolunda inflamatuvar yanıtın başlaması ve sürdürülmesinde önemli roller oynamaktadır.

Diğer yandan, Immunglobulin E (IgE) aracılı yanıtların da astımın patofizyolojisindeki rolü iyi bilinmektedir (17). Astım hastalarının büyük çoğunluğu alerjene spesifik IgE düzeylerinde yüksekliğin eşlik ettiği atopik bir yapıya sahiptir (1). Alerjik astımlı hastaların havayolları, yüzeyinde alerjen spesifik IgE bağlayan Fc ϵ RI reseptörü içeren mast hücreleri ile infiltre durumdadır. Bu hücrelerin alerjenle bağlanması mast hücrelerinin degranülasyonuna ve histamin, lipid mediatörler, enzimler, sitokinler ve büyüme faktörleri gibi inflamatuvar mediatörlerin salınımına neden olmaktadır. Bu mediatörler astımın alerjene karşı akut erken faz yanıtına ve bunun sonucu vazodilatasyon, damar geçirgenliğinde artış ve düz kas kasılmasına neden olmakta ve ayrıca geç faz yanıtların ortaya çıkmasını kolaylaştırmaktadır (18).

Astımın doğal ve adaptif immun yanıtları hakkındaki bilgilerin artması, astımın patofizyolojisinin daha iyi anlaşılmasına neden olmuş ve bu hastalığın tedavisinde monoklonal antikorları içeren yeni tedavi yaklaşımlarının denenmesine yol açmıştır (6). Antikor temelli tedaviler solubl sitokinleri nötralize ederek, reseptörleri bloke ederek veya hücre fonksiyonları düzenleyerek bu olumlu etkilerini oluşturabilir (19). Monoklonal antikorları kullanarak IgE'nin kendi reseptörü olan Fc ϵ RI reseptörüne bağlanmasının bloke edilmesi ile bu sürecin önlenmesi astım hastalarında terapötik bir fayda sağlayabilir. Anti-IgE monoklonal antikorları yanısıra; IL-5, IL-9, IL-4/IL-13 ve TNF- α 'ya karşı geliştirilen monoklonal antikorların da astım hastalarının tedavisinde etkinlikleri ve güvenlikleri klinik çalışmalarda değerlendirilmiştir (Tablo 1). Şiddetli astımlı hastalarda günümüze kadar yapılan çalışmaların sonuçları özellikle IgE, IL-5 ve IL4/IL-13 monoklonal

antikorları için daha fazla ümit verici olsa da, bu antikorların etkinliğinin belirlenmesi için daha geniş kapsamlı yeni çalışmaların yapılması gerekmektedir.

ANTI-IGE TEDAVİSİNİN FARMAKOLOJİK ETKİLERİ

IgE'ye karşı monoklonal antikorlar ile yapılan tedavi IgE'nin mast hücrelerindeki FcεRI reseptörüne bağlanmasını bloke ederek astım hastalarında terapötik etkinlik sağlayabilir (Şekil 1). Omalizumab, serbest IgE'nin C3 epsilon bölgesine bağlanan ve böylece FcεRI reseptörü ile etkileşimini inhibe eden insan kaynaklı monoklonal bir antikorudur (20). Bu blokaj mast hücreleri ve bazofillerden antijen aracılı mediatörlerin salınımını önlemektedir. Genel olarak; omalizumab tedavisi serbest IgE düzeylerinde %90-95'lik bir azalmaya neden olmaktadır (21,22). Omalizumab tedavisi sonrası serbest IgE düzeylerinde gözlenen bu azalma, hücre yüzeyine bağlı IgE düzeylerinde ve mast hücreleri ile bazofillerde FcεRI reseptörü ekspresyonunda azalmayla sonuçlanmaktadır. Anti-IgE tedavisi başlangıçta dolaşımdaki IgE düzeylerinde geçici bir artışa neden olsa da, ölçülen bu IgE'nin omalizumab ile bağlanmış IgE'yi içerdiği saptanmış ve bu nedenle IgE aktivitesindeki azalmayı belirlemek için serbest (bağlı olmayan) IgE düzeylerinin ölçülmesi yoluna gidilmiştir. Omalizumab'ın astım hastalarının tedavisindeki olumlu etkilerine serbest IgE düzeylerinde ve FcεRI reseptörü ekspresyonundaki baskılayıcı etkisi aracılık etmektedir.

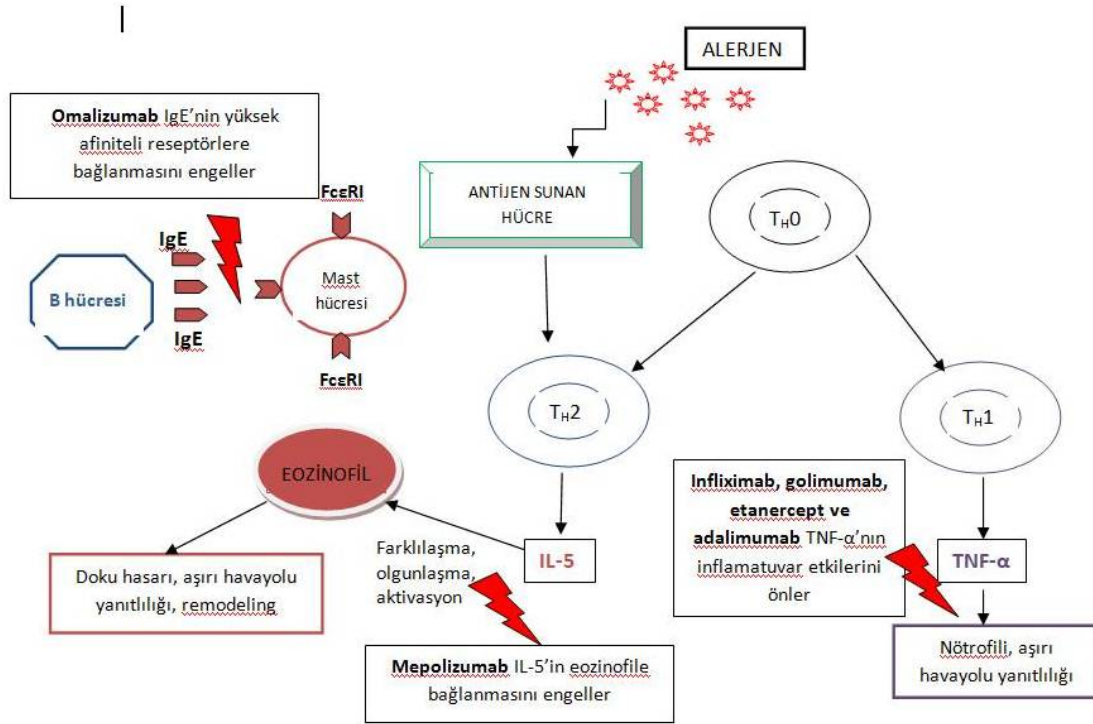
Omalizumab; günümüzde astım tedavisi için en fazla çalışılmış monoklonal antikor olup, 2003 yılında FDA'dan 12 yaş üstü hastalarda orta-şiddetli astım tedavisi için onay almıştır.

ANTI-IGE TEDAVİSİ İLE İLGİLİ KLİNİK ÇALIŞMALAR

Anti-IgE tedavi yaklaşımları; alerjene spesifik IgE moleküllerini taşıyan mast hücrelerinin alerjenle aktivasyonunu önlenme potansiyeline sahiptir (7). Omalizumab'ın etki mekanizması T hücrelerine dendritik hücreler tarafından alerjenin sunulmasının önlenmesini de içerebilir. Astımlı hastalarda yapılan çalışmalar bu antikorun astımlı hastalarda alerjenle indüklenen erken ve geç astım yanıtlarını inhibe ettiğini göstermiştir (23). Omalizumab tedavisi astım hastalarında IgE aracılı havayolu inflamasyonunu azaltmaktadır (24). Hafif persistan astımlı 45 hastanın balgam ve bronş biyopsi örneklerinde omalizumab tedavisi antiinflamatuvar etki göstermiştir. Omalizumab ile tedavi edilen hastaların balgam ve bronş doku biyopsilerinde; eozinofillerde ve submukozada IgE pozitif ve FcεR1 pozitif hücre sayısında, IL-4 için pozitif boyanan hücre sayısında ve CD4 ve CD8 lenfosit sayısında anlamlı bir azalma olduğu saptanmıştır. Bununla birlikte, sürpriz bir şekilde, metakoline bronş aşırı-yanıtlığı anlamlı olarak değişmemiştir (25).

Tablo. Orta-şiddetli astım hastalarının tedavisinde denenen monoklonal antikorlar

Etki Şekli	Aktif Bileşen	Klinik Çalışmanın Fazı
Anti-IgE monoklonal antikor	Omalizumab	Onaylandı
Anti-TNF-α monoklonal antikor	Infliximab	Faz II
Anti-IL-5 monoklonal antikor	Golimumab	Faz II
	Mepolizumab	Faz II/III
Anti-IL-4 monoklonal antikor	Pascolizumab	Faz II
Anti-IL-13 monoklonal antikor	Lebrikizumab	Faz II/III
	Tralokinumab	Faz I/II
Anti-IL-9 monoklonal antikor	MEDI-528	Faz II
Anti-IL-2Rα (CD25) monoklonal antikor	Daclizumab	Faz II
Anti-IL-5Rα monoklonal antikor	MEDI-563	Faz II



Şekil 1. Astımda IgE, TNF-α ve IL-5'in olası rolleri ve monoklonal antikorlarla tedavilerin hedefleri

Omalizumab'ın astımlı hastalarda klinik etkinliği konusunda oldukça fazla bilgi bulunmaktadır (18,21). Bu maddenin klinik gelişimi sırasında tek doz veya çok doz omalizumab tedavisini kapsayan 7 faz I klinik çalışması gerçekleştirilmiştir. Tüm bu çalışmalar omalizumab'ın güvenli ve iyi tolere edilebilen bir antikor olduğunu ve serbest IgE yanı sıra dolaşımdaki bazofillerdeki FcεR1 ekspresyonunda doza bağımlı olarak azalmaya neden olduğunu göstermiştir. Faz I klinik çalışmalarının ikisi alerjik astım hastalarında omalizumab'ın erken ve geç astm yanıtları üzerine etkisini değerlendirmek üzere planlanmıştır (23,26). Bu çalışmaların sonuçları omalizumab'ın alerjene hem erken hem de geç astm yanıtlarını inhibe ettiğini ve metakoline nonspesifik havayolu aşırı yanıtılığını da azalttığını göstermiştir. Ayrıca, geç astm yanıtında FEV1'deki gözlenen azalma omalizumab tedavisi ile inhibe edilmiştir (23). Bu sonuçlar omalizumab tedavisinin alerjik astımlı hastalar açısından olası faydasını desteklemektedir.

Orta ve ağır astımlı 317 hastada yapılan bir faz II klinik

çalışmada ise, omalizumab tedavisinin astım semptom skorunda düzelmeye ve günlük gereksinim duyulan oral steroid dozunda azalmaya neden olduğu gösterilmiştir. Bu hastaların omalizumab tedavisi ile yaşam kalitesinin, astım alevlenme sıklıklarının ve pik ekspiratuvar akım hızının düzeldiği bulunmuştur (27). Bu bulgular omalizumab için faz III çalışmalarına geçilmesini desteklemiştir. Yaşları 12-76 arasında değişen orta-şiddetli astımlı 546 hastada gerçekleştirilen bir faz III klinik çalışmada, steroidin dozu stabil durumda veya dozu azaltma aşamasında, astım alevlenmelerin omalizumab tedavisi alan hastalarda daha az olduğu ve bu hastalarda steroid dozunda %50 veya üstünde azalma yapılabildiği gösterilmiştir (22). Dahası, bu çalışmaya katılan ve omalizumab tedavisi alan hastaların steroidi kesme oranları %43 iken plasebo grubunda bu oran %19 olarak bulunmuştur. Semptom skorları, FEV1 değerleri ve ek tedavi gereksinimi açısından da omalizumab tedavisi astımlı hastalarda önemli yararlar sağlamıştır. 2001 ve 2004 yıllarında şiddetli astımlı hastalarda iki faz III çalışması daha yapılmış-

tır (2,28). 525 hastanın katıldığı ilk çalışmada hastaların astım alevlenme sıklıkları, alevlenme süresi ve şiddeti açısından omalizumab tedavisinin önemli yararlar sağladığı ve bu hastaların daha büyük kısmında steroid tedavisinin azaltılabildiği veya tamamen kesebildiği bildirilmiştir. Ayrıca, omalizumab tedavisi alan hastalarda astım semptom skorları düzelmiş, pik ekspiratuvar akım hızı ve FEV1 artmıştır. 246 hastada yapılan diğer faz III klinik çalışmasında ise; omalizumab tedavisi astım alevlenmelerinde istatistiksel anlamlı olmayan azalmaya neden olmuş ve steroid dozunun azaltılmasına olanak sağlamıştır.

Yüksek doz inhale kortikosteroid ve uzun etkili β 2-agonist kullanan şiddetli astımlı 644 hastada retrospektif olarak yapılan bir çalışmada omalizumab tedavisinin acil servise başvuru, hastaneye yatış sıklığı ve kortikosteroid kullanımına etkisi değerlendirilmiştir (29). Omalizumab tedavisi astımla ilişkili acile başvuru oranında %48,6 ve astımla ilişkili hastaneye yatış oranında %40,8 azalmaya neden olmuştur. Inhale veya oral kortikosteroid kullanımında da omalizumab tedavisi ile anlamlı bir azalma gözlenmiştir. Orta-şiddetli astımlı toplam 1412 hastada yapılan randomize, çift-kör, plasebo-kontrollü 3 klinik çalışmada subkutan olarak omalizumab tedavisinin astım alevlenme epizodlarına etkisi incelenmiştir (30). Bu hastalara omalizumab tedavisinin eklenmesinin steroid stabil dönemde en azından bir ciddi alevlenme epizodu olan hasta sayısında azalmaya neden olduğu ve astım semptom skoru ve yaşam kalitesi açısından da yararlı olduğu saptanmıştır. Ayrıca; hastaneye yatış oranlarının omalizumab tedavisi alan hastalarda daha düşük (%12 plasebo, %4.5 omalizumab) olduğu bulunmuş ve astımla ilişkili ciddi mortalite ve morbidite riski taşıyan hastalarda omalizumab tedavisinin astım alevlenmelerinin önlenmesi ve hastalığın kontrol altına alınmasında yararlı olabileceği ileri sürülmüştür. Yüksek IgE düzeylerine sahip orta-şiddetli astımlı toplam 2037 hastada yapılan ve 8 klinik çalışmayı kapsayan bir meta-analizde anti-IgE tedavisinin etkinliği değerlendirilmiştir (31). İntravenöz veya subkutan omalizumab tedavisinin inhale steroid kullanımında plaseboya göre anlamlı bir azalmaya neden olduğu bildirilmiştir. Hastaların steroid dozunda %50 veya üzerinde azalma yapma veya steroid tedavisini tamamen bırakma oranları açısından da omalizumab tedavisi

plaseboya göre başarılı bulunmuştur. İn hale steroid tedavisine omalizumab'ın eklenmesi astım alevlenme sıklığında da azalmaya sonuçlanmıştır. 2003-2010 yılları arasında optimal tedaviye rağmen stabil olmayan orta-şiddetli 67 astım hastasının değerlendirildiği retrospektif bir derlemede, FEV1, sistemik steroid ve kısa etkili bronkodilatör kullanımı gereksinimi üzerine omalizumab tedavisinin 3, 6, 12 aylık ve yıllık etkinliği değerlendirilmiştir (32). Omalizumab tedavisi astım kontrolünde etkili bulunmuş ve yıllar içinde astım semptomu, alevlenme sıklığı ve ek tedavi gereksiniminin azaldığı bildirilmiştir. Bu nedenle, optimal tedaviye rağmen semptomları devam eden hastalarda uzun süreli tedavide omalizumab'ın eklenmesinin hastalığın kontrol altına alınmasında yararlı olabileceği ileri sürülmüştür. 2012 yılında yayınlanan ve omalizumab tedavisinin etkinliği ve güvenliğini retrospektif olarak değerlendiren çalışmanın sonuçları da, astım alevlenme sıklığı ve hastaneye yatış oranları açısından omalizumab tedavisinin başarılı olduğu bildirilmiştir (33). Bu hastalarda ciddi yan etkiler gözlenmesinde de, 4 hastada enjeksiyon alanında ağrı saptanmış, anafaksi ve malignite ise hiçbir hastada gözlenmemiştir. Bu çalışmanın sonuçları, orta-şiddetli astım hastalarında omalizumab'ın tedaviye eklenmesinin tedavi etkinliğini artırdığını ve kabul edilebilir güvenlik profiline sahip olduğunu göstermektedir.

Bunlara ek olarak, yaşları 6-12 arasında değişen orta-şiddetli astımlı ve inhale kortikosteroid tedavisi alan 334 hastada omalizumab tedavisinin etkinliği değerlendirilmiş ve bu tedaviyi alan çocuklarda daha az alevlenme olduğu ve alevlenmelerin daha hafif seyrettiği saptanmıştır. Bu çocuklarda kortikosteroid dozunda plaseboya göre daha fazla azaltma yapılabilmektedir. Kortikosteroid tedavisini tamamen kesebilen çocuk oranı açısından da omalizumab tedavisi alan astımlı grup daha başarılı bulunmuştur. Orta-şiddetli alerjik (IgE aracılı) astımlı 6-12 yaş arası çocuklarda yapılan çift-kör, plasebo-kontrollü çalışmada ise omalizumab'ın güvenliği değerlendirilmiş ve advers olay sıklığının plasebo grubunda omalizumab grubundan daha fazla olduğu görülmüştür (34). En sık görülen yan etkiler nazofarenjit, üst solunum yolu infeksiyonu ve baş ağrısıdır. Ciddi yan etkiler açısından da omalizumab grubu plaseboya göre başarılı bulunmuştur (sırasıyla %3,4 ve %6,6). En sık görülen yan etkiler apandisit, pnömoni ve

bronşittir. Bu çalışmanın sonuçları omalizumab'ın plaseboya benzer yan etki profiline sahip olduğunu ve etkinliği göz önüne alındığında 6-12 yaş çocuklarda astım tedavisi için güvenli bir ek seçeneği sunabileceğini göstermektedir.

Yüksek doz inhale kortikosteroid veya β -agonistlerle tedavi gören fakat astım kontrolü yetersiz olan çocuk veya erişkinlerde omalizumab ile yapılan çalışmalar omalizumab'ın diğer tedavilere eklenmesinin şiddetli alevlenmeleri ve hastaneye yatışları azaltmada oldukça etkili olduğunu göstermiştir (35,36). 8 çalışmanın derlendiği toplam 3249 hastayı kapsayan bir derlemede de omalizumab'ın orta-şiddetli alerjik astımlı hastaların tedavisinde diğer tedavilere ek olarak kullanıldığında etkili ve güvenli bir ilaç olduğu bildirilmiştir. Omalizumab; inhale kortikosteroid ve inhale uzun etkili β 2-agonist bronkodilatör ile kontrol edilemeyen orta-şiddetli alerjik astımlı hastaların tedavisinde önemli bir seçeneği sunmaktadır (24). Son yıllarda yapılan uzun süreli klinik çalışmalar orta-şiddetli astımlı erişkin ve çocuklarda alevlenmelerin ve semptomların kontrol altına alınmasında omalizumab tedavisinin etkinliğini doğrulamış ve astım alevlenmelerinin sıklığını azalttığını ve inhale kortikosteroidlerin düşük dozlarıyla tedavi yapılmasına olanak sağladığını göstermiştir. (22,24,37-39). Her ne kadar omalizumab'ın ilk dozundan sonra dolaşımdaki serbest IgE düzeyleri hızla düşüyor olsa da, optimal klinik etkinlik için 16 haftaya kadar bir tedavi süresine gereksinim olabilir (7). Tedaviye yanıt veren hastalarda tedavinin süresi konusu kesin değildir (24). Genel olarak, hasta tedaviye yanıt veriyorsa tedaviye uzun yıllar devam edilmektedir. Bununla birlikte; "tedavi kesilmeli midir?" yoksa "uzun süreli tedavi mi gereklidir?" soruları henüz cevaplanamamıştır. Ancak, 6. ayda yapılan doz azaltmasının semptomların yeniden ortaya çıkmasına neden olduğu görülmüştür (40). Tedavi sırasında en önemli yan etki anaflaksi olsa da, bu etkinin çok sık gözlenmediği bildirilmiştir. 5 yıllık güvenlik çalışmasının ön sonuçları kardiyovasküler olay sıklığında artışı bildirirse de, bunu kesin olarak değerlendirmek için çalışmanın son sonuçları beklenmektedir. Ayrıca, omalizumab tedavisinin alerjik olmayan astım hastalarında etkili olup olmadığını inceleyen klinik çalışmalar da devam etmektedir.

FDA'ya 2002 yılında astım tedavisi için onay almak

üzere başvurusu yapılan omalizumab, 2003 yılında onay olarak piyasaya çıkmıştır. Bu ilaç erişkin ve adölesan (12 yaş ve üstü) pozitif cilt testi olan ve pereniyal aeroallerjenlere in vitro reaktivite gösteren, inhale kortikosteroidlerle semptomları yeterli şekilde kontrol edilemeyen orta ve şiddetli astımlı hastaların tedavisi için endikasyon almıştır. Hastalarda yükselmiş olan IgE düzeyleri ilacın dozunun hesaplanmasında kullanılmakta ve IgE düzeyi 30 IU/ml'den az olan hastalar bu ilaç ile tedavi edilmemektedir. Omalizumab uygulaması sonrası %0,2 oranında anafilaktik reaksiyon riski vardır ve FDA olası malignite potansiyeli nedeniyle bu ilacın çocuklarda kullanımını reddetmiştir. Buna zıt olarak, bu ilaç İngiltere'de 6-12 yaş arası astımlı hastaların tedavisinde onaylanmıştır. National Institute for Clinical Excellence (NICE) de İngiltere'de 6-12 yaş çocukların tedavisinde bu ilacın kullanımını reddetmiştir. Omalizumab'ın serum pik düzeylerine enjeksiyondan 7-8 gün sonra ulaşılmaktadır ve terminal yarılanma ömrü 19-22 gün olarak bulunmuştur (41).

TNF-A VE ASTIMDAKİ ROLÜ

TNF- α çeşitli hücre tiplerinin birçok etkisine aracılık eden güçlü bir proinflamatuvar sitokindir. Bu sitokin monositler, B hücreleri, CD4+ hücreler, dendritik hücreler, nötrofiller, mast hücreleri, eozinofiller ve fibroblastları da içeren birçok hücre tipi tarafından üretilmektedir (1). Bununla birlikte, TNF- α 'nın ana kaynağı Toll like reseptörleri gibi "Pathogen Associated Molecular Pattern Reseptörleri (PAMP)" ile aktive edilen makrofajlardır. TNF- α 'nın başlangıç uyarısı ile indüklenmesi, patojenlere karşı savunma yanıtının başlamasında önemli bir rol oynamaktadır. Astım hastalarında TNF- α mast hücreleri tarafından da üretilmektedir. TNF- α kendi reseptörüne bağlandıktan sonra NF- κ B and P38 gibi hücre içi sinyal yollarını aktive ederek biyolojik etkisini ortaya çıkarmaktadır. Bu yolların aktivasyonu; sitokinler (IL-1 β , TNF α , IL-6), kemokinler (IL-8), enzimler (COX-2) ve adezyon moleküllerini (ICAM-1) içeren birçok inflamatuvar mediatörün üretilmesiyle sonuçlanmaktadır (13,42). TNF- α 'nın steroidlere duyarlı şiddetli astımın nötrofilik patolojisinde havayolu aşırı-yanıtlılığındaki rolü hakkında güçlü kanıtlar bulunmaktadır (Şekil 1) (43). Her ne kadar günümüzde TNF- α 'nın havayolu aşırı-yanıtını nasıl indüklediği bilinmese de, bu etki havayolu düz kaslarındaki di-

rekt bir etki sonucu veya indirekt olarak düz kaslarda etki eden çeşitli sitokinlerin diğer hücre tiplerinde üretimini uyarılması sonucu ortaya çıkabilir.

TNF- α ile şiddetli astım arasındaki mekanistik ilişkiyi destekleyen kanıtların yanı sıra, şiddetli astımlı hastaların bronkoalveoler lümen sıvılarında TNF- α mRNA ve protein düzeylerinin yüksek olduğu gösterilmiştir (44). Ayrıca; şiddetli refrakter astım hastalarının periferik kan monositlerinde kontrollere ve hafif-orta şiddetteki astımlı hastalara göre membrana bağlı TNF- α , TNF reseptör 1 ve "TNF α -Converting Enzyme" (TACE) upregüle olduğu saptanmıştır (45). Astım gelişiminde TNF- α 'nın rolünü destekleyen bütün bu kanıtlar astımın tedavisinde TNF antagonistlerinin geliştirilmesine güçlü bir bilimsel zemin hazırlamıştır (Şekil 1). Günümüze kadar astım hastalarında etanercept, infliximab, adalimumab ve golimumab gibi TNF- α antagonistleri ile klinik çalışmalar planlanmış ve sonuçları bildirilmiştir.

TNF-A ANTİKORLARIYLA YAPILAN KLİNİK ÇALIŞMALAR

Astımlı hastalarda yapılan gözlemlerin yanısıra kortikosteroidlerle yeterli tedavi edilemeyen şiddetli astım hastaları için yeni tedavilerin bulunması gereksinimi, astım hastalarında anti-TNF- α tedavilerinin klinik etkinliğinin değerlendirildiği kısıtlı sayıdaki klinik çalışmaları başlatmıştır (45). TNF- α 'yı hedef alan biyolojik ajanlar arasında infliximab (şimerik fare/insan monoklonal antikor), etanercept (TNF- α reseptörleri ile birlikte insan IgG1'inin Fc fragmanı içeren solubl füzyon proteini) ve adalimumab (full insan monoklonal antikor) bulunmaktadır. Şiddetli astımlı hastalarda etanercept ile yapılan 12 haftalık bir klinik çalışmada, hastaların yaşam kalitesinde, FEV1'de ve metakolinle uyarılan havayolu aşırı-yanıtlılığında etanercept tedavisi ile anlamlı düzelme olduğu bulunmuştur (44). Bu çalışmada etanercept haftada 2 kez 25 mg subkutan olarak şiddetli astımı olan hastalara diğer tedavilere ek olarak uygulanmış, fakat etanercept tedavisi kesildikten 8 hafta sonra hastalık semptom skorları ve akciğer fonksiyonları başlangıçtaki değerlerine geri dönmüştür. Bu durum TNF- α 'nın şiddetli astımın patolojisindeki rolünü desteklemektedir. Bu sonuçlar şiddetli astımlı 10 hastada etanercept'in kullanıldığı diğer bir randomize

kontrollü çalışma ile de desteklenmiştir (45). Bu çalışmada da etanercept haftada 2 kez 25 mg subkutan dozda 10 hafta süre ile uygulanmış ve astım ile ilişkili yaşam kalitesi, FEV1 değeri ve semptom skoru açısından plaseboya göre anlamlı bir düzelme sağladığı bildirilmiştir. Bu çalışmadaki düşük hasta sayısı, etanercept'in şiddetli astım tedavisindeki rolünü değerlendirmeyi güçleştirmiştir. Ayrıca, astım hastalarında balgam eozinofilleri ve nötrofilleri üzerine etanercept tedavisinin etkisi olmadığı bildirilmiştir. Dolaşan mononükleer hücrelerde membranla ilişkili TNF α etanercept tedavisine yanıtın bir belirleyicisidir (46). Daha sonraki yıllarda şiddetli astımlı 38 hastada etanercept ile yapılan diğer bir çalışmada ise bu antikor hastalara haftada 1 kez 50 mg dozda subkutan olarak 12 hafta süre ile uygulanmıştır (47). Astım kontrol sorgulamasında elde edilen skor açısından tedavi başarılı gibi gözükse de, hastaların yaşam kalitesi, FEV1 değeri, havayolu aşırı-yanıtlılığı, alevlenme sıklığı ve akciğer fonksiyonları açısından anlamlı bir düzelme gözlenmemiştir. Bu çalışmanın sonuçları, anti-TNF- α tedavisinin tüm astım hastalarında yararlı olamayabileceğini göstermektedir. Gerçekten de, bu çalışmaya katılan hastaların TNF- α düzeylerinin kontrollere göre yüksek olmadığı bulunmuştur.

Diğer bir randomize kontrollü klinik çalışmada Erin ve arkadaşları orta şiddetteki astım hastalarında infliximab'ın etkinliğini değerlendirmişlerdir (48). Rekombinan bir insan/fare şimerik monoklonal antikor olan infliximab solubl TNF- α 'yı bağlayarak nötralize eder. Çalışmada orta derecede astımlı 15 hasta 5 mg/kg dozda infliximab ile tedavi edilmiş ve 12. haftaya kadar belirli haftalarda değerlendirmeler yapılmıştır. Bu çalışmanın sonuçları, infliximab tedavisinin sabah zirve ekspiratuvar akımında düzelmeye neden olmadığını, fakat zirve ekspiratuvar akım hızında görülen diüurnal varyasyonları azalttığını ve astım alevlenmelerinde %50 oranında azalmaya neden olduğunu göstermiştir. Bununla birlikte, akciğer fonksiyonları açısından anlamlı bir düzelme saptanamamıştır. Diğer yandan, infliximab tedavisi balgamda TNF- α ve diğer sitokinlerin düzeylerinde azalmaya neden olmuştur. Önceki çalışmalarda TNF- α 'nın hafif ve orta şiddetli astım hastalarında değil, sadece şiddetli dirençli astım hastalarında yüksek olduğu gösterildiğinden, bu çalışmadaki gibi

orta derecede astım hastalarının anti-TNF- α tedavisinden yarar görmemesi olasıdır.

Efalizumab; "Lymphocyte Function Antigen-1" (LFA-1) alfa zinciri (CD11a)'ne karşı insan IgG1 monoklonal antikor olup, LFA-1/intercellüler adezyon molekülü-1 etkileşimini bozarak lökositlerin dolaşımdan inflamasyon bölgesine geçişini engellemektedir. Hafif alerjik astımlı hastalarda yapılan randomize, çift-kör, plasebo-kontrollü klinik bir çalışmada alerjen inhalasyon provokasyonu sonrası geç faz alerjik yanıtlar açısından efalizumab tedavisinin istatistiksel anlamlı bir fark yaratmadığı bulunmuştur (49). Diğer bir çalışmada, yüksek doz kortikosteroid alınmasına rağmen kontrol altına alınamayan 309 astımlı hastada insan anti-TNF- α antikorunu olan golimumab'ın etkisi yapılan bir faz 2 klinik çalışmasında değerlendirilmiştir (50). Çok merkezli, randomize, çift-kör plasebo-kontrollü bu çalışmada golimumab her 4 haftada bir subkutan olarak 50, 100 veya 200 mg dozda 52 hafta süre ile uygulanmıştır. 24. haftada çalışma durdurulmuş, sonuçların analizinde FEV1 ve şiddetli alevlenmeler açısından golimumab tedavisinin anlamlı bir fark oluşturmadığı saptanmıştır. Ayrıca, tedavi grubunda pulmoner infeksiyonlar ve tedavi ile ilgili olabilecek malignite gibi ciddi advers olayların plaseboya göre belirgin olarak fazla gözlenmesi ve çalışmanın uygun olmayan yarar-risk profili nedeniyle çalışmanın durdurulması önerilmiştir. Tüm bu sonuçlar değerlendirildiğinde, golimumab tedavisinin şiddetli astım hastalarında uygun yarar-risk profiline sahip olmadığı gösterilmiştir.

IL-5 VE ASTIMDAKİ ROLÜ

Eozinofili; astım hastalarında havayolunda gözlenen havayolu inflamasyonunun önemli bir tanımlayıcısıdır (51). Eozinofiller havayolunda inflamasyona, havayolu aşırı-yanıtılığına ve epitel hasarına neden olan çeşitli mediatörleri salıvermektedir (52). Astımlı hastalarda havayolu ve periferik kan eozinofillerinde hastalığın şiddetiyle paralellik gösteren artış olduğu kanıtlanmıştır (53). TH2 sitokini olan IL-5; kemik iliğinde eozinofillerin farklılaşması ve çoğalmasını içeren eozinofil biyolojisinde temel bir rol oynamaktadır (Şekil 1). IL-5 aynı zamanda eozinofillerin kemik iliğinden kana ve ardından da inflamasyon alanına migrasyonunda da önemli bir rol

oynamaktadır. Yapılan çalışmalar astım fizyopatolojisi ve IL-5 arasındaki direkt ilişkiyi göstermektedir. IL-5 temel olarak aktive mast hücreleri tarafından salınmaktadır ve astım hastalarının serumunda ve akciğer dokularında IL-5 ekspresyonu artmaktadır (54). Astım hastalarında rekombinan IL-5 inhalasyonu, akciğer dokusunda eozinofillerde artış ve havayolu aşırı-yanıtıyla sonuçlanmaktadır. Ayrıca, astımlı hastaların bronkoalveoler lavaj sıvısında (BAL) IL-5 düzeylerinin yüksek olduğu bilinmektedir (55). Astım hayvan modellerinde yapılan çeşitli çalışmalar da, IL-5'in bloke edilmesinin eozinofilik inflamasyonda ve havayolu aşırı-yanıtılığında azalmayla sonuçlandığını göstermiştir (56).

IL-5 ANTİKORLARIYLA YAPILAN KLİNİK ÇALIŞMALAR

Randomize, çift-kör, plasebo-kontrollü klinik bir çalışmada hafif ve orta şiddetli astım hastalarında anti-IL-5 monoklonal antikorunu olan mepolizumab ile 12 haftalık tedavinin etkinliği değerlendirilmiştir (57). Her ne kadar bu çalışmanın sonuçları, kan ve balgamdaki eozinofil sayısında hızlı ve doz-bağımlı azalmaya işaret etse de, bronş aşırı-yanıtılığ, geç faz alerjik yanıtlar ve astımın diğer sonuçları açısından tedavi grupları arasında fark olmadığı bulunmuştur. Bununla birlikte, bu ilk çalışmada hasta seçim kriterleri, tedavi süresi ve tedavi çıktıları açısından değerlendirmeler yapılmıştır.

IL-5 monoklonal antikorunu SCH55700'ün 0,03, 0,1 ve 1 mg/kg dozda uygulandığı diğer bir klinik çalışmada, mepolizumab tedavisinde gözlenen benzer şekilde, dolaşan eozinofil sayısında doza bağımlı bir azalma olduğu saptanmıştır (58). Ayrıca, uygulamadan 24 saat sonra FEV1 değerinde küçük fakat anlamlı bir düzelme görülmüş, fakat bu düzelme devam etmemiştir. Bu çalışmaların sonuçları astım hastalarında eozinofil sayısı ile FEV1 arasında bağlantı olmadığını göstermiş ve ayrıca anti-IL-5 antikorlarıyla yapılan tedavinin hastalar açısından güvenli olduğu sonucuna varılmıştır. Bunu izleyen 2003 yılında yapılan plasebo-kontrollü diğer bir klinik çalışmada ise, orta dereceli astımlı 24 hastaya mepolizumab intravenöz olarak verilmiş ve dolaşımdaki, havayollarındaki ve kemik iliğindeki eozinofillerin bu tedavi ile azaldığı bulunmuştur (59). Mepolizumab tedavisi ile havayolu eozinofil

düzeylerinde gözlenen bu azalma eozinofil TGF β mRNA ekspresyonunda ve BAL'da TGF β 'nın azalmasıyla birliktelik göstermektedir. Bununla birlikte, klinik değerlendirmelerin hiç birinde (havayolu aşırı-yanıtlılığı, FEV1, zirve ekspiratuvar akım hızı) anlamlı bir düzelme ortaya çıkmamıştır. Ancak, hafif şiddetli alerjik astımlı bireylerin bronş subepiteli bazal membranında "tenaskin", "lumikan" ve "prokollagen 3" gibi ekstrasellüler membran proteinlerinin birikimi anti-IL-5 tedavisi ile azalmıştır. Bu bulgular astım hastalarının doku yeniden yapılımasında anti-IL-5 tedavilerinin hastalar açısından yarar sağlayabileceğini telkin etmektedir.

Yüksek doz kortikosteroid almasına rağmen orta derecede persistan astımı olan 362 hastada yapılan çok merkezli, randomize, plasebo-kontrollü klinik bir çalışmada ise, mepolizumab 4 hafta ara ile üçer defa 250 mg veya 750 mg dozda uygulanmış ve son dozdan (12. hafta) 4 hafta sonra değerlendirme yapılmış ve ek 8 hafta da izlemeye devam edilmiştir (60). Önceki anti-IL-5 klinik çalışmalarına benzer şekilde, hem dolaşımdaki hem de balgamdaki eozinofil sayısı anlamlı olarak azalmış, fakat sabah bazal FEV1, semptom skorları, ek tedavi gereksinimi, yaşam kalitesi skoru ve alevlenme sıklığı gibi kriterler açısından plasebo grubuna göre fark olmadığı saptanmıştır.

Sistemik kortikosteroid tedavisi almasına rağmen kan ve balgamda persistan eozinofilisi olan astım hastalarında gerçekleştirilen yeni iki klinik çalışmada da mepolizumab'ın etkinliği değerlendirilmiştir (61,62). Bu çalışmaların sonuçları, mepolizumab tedavisi alan hastalarda alevlenme sıklığının azaldığını, fakat akciğer fonksiyon testleri, astım semptomları ve yaşam kalitesi skoru açısından değişiklik olmadığını bildirmektedir. Bu bulgular astımlı hastaların sadece belli bir fenotipinin anti-IL-5 monoklonal antikor tedavilerinden yarar sağlayabileceğine işaret etmektedir.

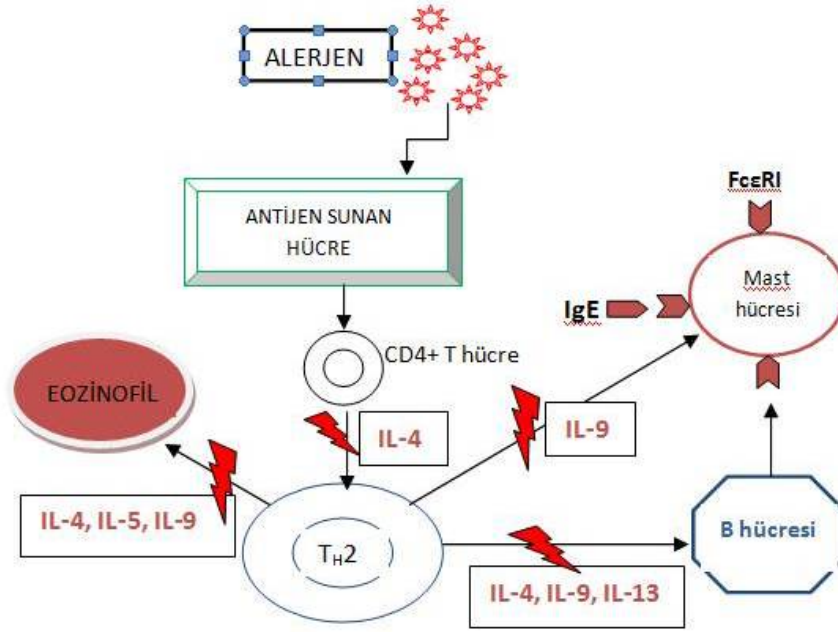
Benralizumab; IL-5'in reseptörünün α alt ünitesine bağlanan monoklonal bir antikordur (63). IL-5'in eozinofil aracılı hastalıklardaki rolü dikkate alındığında, benrali-

zumab'ın astım tedavisinde kullanımının önemli bir seçenek olabileceği düşünülmüştür. Benralizumab tedavi açısından ümit veren bir seçenek olsa da, bu antikorun astım hastalarında klinik yararını göstermek için yeni araştırmalara gereksinim duyulmaktadır.

IL-4/IL-13 YOLAĞINI HEDEFLEYEN MONOKLONAL ANTİKORLAR

IL-4 ve IL-13; TH2 hücreleri, aktive edilmiş mast hücreleri, bazofiller, eozinofiller ve dendritik hücreler tarafından üretilmektedir (6). Bu yolak; alerjik hastalıklarda IgE üretiminin indüklenmesi, T lenfositlerin TH2 lenfositlere dönüşümü, mast hücrelerinin büyümesi ve gelişimi, eozinofillerin toplanması ve havayolu aşırı-yanıtlılığının gelişimi yanı sıra, hastalığın kronik şeklinde de önemli rollere sahiptir (Şekil 2).

IL-4 ve IL-13 etkilerini IL-4R α /IL-13 R α 1 reseptörünü uyararak göstermektedir (64). Bu sinyal yolağını hedefleyen biyolojik bileşikler kontrol altında olmayan şiddetli astım hastalarında yeni tedavi yaklaşımları olarak geliştirilmiştir. Astımda IL-4 antagonizmasıyla ilgili ilk klinik çalışma IL-4 ve onun reseptörü arasındaki ilişkiyi bloke etmek üzere geliştirilen rekombinant insan IL-4 α (altrakincept) ile gerçekleştirilmiştir. Orta-şiddetli astım hastalarında kortikosteroid tedavisinin kesilmesinden sonra inhalasyon yoluyla verilen altrakincept'in etkinliği değerlendirilmiş ve bu ilacın astım semptomlarındaki artışı önlediği ve FEV1'in azalmasına neden olduğu bulunmuştur (65). Anti-IL-4 reseptör antikoları ciddi bir advers reaksiyona neden olmamıştır. Bununla birlikte, bu çalışmayı izleyen daha geniş kapsamlı bir klinik faz II çalışmasında altrakincept'in orta-şiddetli astım hastalarında pulmoner fonksiyonlar, astım semptomları ve astım alevlenmeleri açısından etkinliğinin yetersiz olduğu bildirilmiştir (66). Diğer bir insan kaynaklı IL-4 monoklonal antikor olan pascolizumab ile astım hastalarında yapılan klinik çalışmaların sonuçları da hayal kırıklığı yaratmış ve daha ileri aşamalara geçilmemiştir (67).



Şekil 2. Astımda IL-4, IL-9, IL-13'e karşı monoklonal antikor tedavilerinin hedefleri

Anrukinzumab, tralokinumab, IMA026, QAX576 gibi insan IL-13 nötralize edici antikorların astım tedavisindeki yerini değerlendiren klinik araştırmalar ise faz I/II aşamasındadır. Bunlardan biri olan anrukinzumab ile hafif şiddetteki atopik astım hastalarında yapılan çift-kör, plasebo-kontrollü Faz IIa çalışmasının sonuçları erken ve geç astım yanıtlarının sırasıyla %46 ve %49 oranda azaldığına dikkati çekmiş ve tedavi sırasında önemli bir güvenlik problemiyle karşılaşmamıştır (68). Daha sonra şiddetli astım hastalarında yapılan daha geniş kapsamlı randomize, çift-kör, plasebo-kontrollü faz II klinik çalışmasında ise anrukinzumab'ın klinik etkinlik açısından başarılı bulunmadığı bildirilmiştir. Son olarak, orta şiddette atopik astımlı 56 hastayı kapsayan randomize, çift-kör, plasebo-kontrollü faz II çalışmasında anrukinzumab'ın erken ve geç faz alerjik yanıtı önlemede etkili olduğu, fakat alerjenle indüklenen havayolu aşırı-yantıllığı ve balgamdaki eozinofil sayısı üzerine etki göstermediği bulunmuştur (69). Bir diğer insan kaynaklı IL-13 monoklonal antikor

olan tralokinumab ile orta şiddette astım hastalarında yapılan faz I klinik araştırmasında, intravenöz olarak ilacın uygulanmasının kabul edilebilir güvenlik ve tolerabilite profiline sahip olduğu ve iyi bir biyoyararlanımla birlikte lineer bir farmakokinetik gösterdiği saptanmıştır (70). Daha sonra tralokinumab ile yapılan faz II klinik çalışması da tamamlanmış ve sonuçları yayınlanmıştır (71). Bu çalışmada kontrol altında olmayan orta-şiddetli astımlı 194 hastaya subkutan olarak her iki hafta bir 150, 300 veya 600 mg tralokinumab verilmiş ve 13. haftada tedavinin etkinliği plasebo ile karşılaştırılmıştır. Her ne kadar astım kontrol sorgulama skoru açısından anlamlı bir fark gözlenmese de, FEV1 ve β 2-agonist kullanım gereksinimi açısından tralokinumab tedavisinin plaseboya göre üstün olduğu ve herhangi bir ciddi advers olaya neden olmaksızın akciğer fonksiyonlarını düzelttiği bildirilmiştir. İnsan kaynaklı IL-13 monoklonal antikor olan lebrikizumab ile kontrolsüz astım hastalarında yapılan faz II klinik çalışmasının sonuçları ise, bu ilacın orta-şiddetli astım hastalarında FEV1

de anlamlı düzelmeye neden olurken astım semptomlarını olumlu yönde etkilemediğini göstermiştir (72).

IL-4 ve IL-13'ün ayrı ayrı bloke edilmesi girişimlerinden sonra, ikisinin birlikte bloke edilmesinin daha fazla avantaj sunabileceği görüşü doğmuştur. Bunun için IL-4 ve IL-13'ün ortak reseptörü olan IL-4R α /IL-13 R α 1 reseptör kompleksine bağlanmasını önleyen IL-4'ün varyantları geliştirilmiştir (73). Bunlardan biri olan pitrakinra (rekombinan insan IL-4 varyantı) ile astım hastalarında faz II klinik çalışmaları devam etmektedir. Çalışmanın sonuçları pitrakinra ile geç faz astım yanıtlarının herhangi bir güvenlik sorunu ile karşılaşmaksızın %72 oranında inhibe edildiğini ve şiddetli astımlı hastalardan sadece yüksek kan eozinofil düzeyine sahip bireylerin bu tedaviden iyi yanıt alabileceğini bildirmektedir (74). IL-4R α 'ya bağlanarak ona IL-4 ve IL-13'ün bağlanmasını önleyen insan IL-4 monoklonal antikoru AMG317 ile orta-şiddetli astım hastalarında yapılan faz II klinik çalışmasında da subkutan olarak uygulanan ilacın etkinliği ve güvenliği değerlendirilmiştir. Bu tedavinin astım kontrolünde klinik etkinliğinin olmadığı ve astım kontrolünde, β 2-agonist kullanımında ve akciğer fonksiyonlarında anlamlı bir düzelme oluşturmadığı bildirilmiştir (75). Bununla birlikte, yüksek astım skoruna sahip hastalarda sadece 300 mg'lık yüksek tedavi dozunda alevlenmeler baskılanmıştır. Alternatif tedavi dozları veya belli tip astım hastalarında yapılacak yeni çalışmalar bu ilaçla ilgili daha iyi sonuçların elde edilmesine olanak sağlayabilir.

ASTIM TEDAVİSİNDE IL-9'A KARŞI GELİŞTİRİLEN MONOKLONAL ANTİKORLAR

IL-9; genel olarak TH2 kaynaklı bir sitokin olarak kabul edilse de, son kanıtlar alerjik hastalıklarda rol oynayan TH9 hücrelerinin IL-9 üretiminde önemli bir rolü olduğunu göstermiştir (76, 77). Preklinik çalışmaların sonuçları IL-9'un astım patolojisinde rol oynadığına işaret etmektedir. IL-9'un; TH2 lenfositlerin proliferasyonunun indüklenmesinde, IgE sentezinin ve mukus üretiminin arttırılmasında, mast hücre farklılaşması, proliferasyonu ve toplanmasında ve kemokinlerin salınımında katkısı olduğu gösterilmiştir (14) (Şekil 2). Fare modelinde, IL-9 düz kas hücre hiperplazisi, eozinofilik havayolu inflamasyonu, mukus oluşumu ve havayolu aşırı-yanıtlılığı gibi kronik

astımın birçok özelliğini oluşturabilir (78). Bu bilgiler ışığında insanlarda IgG1 IL-9 monoklonal antikoru MEDI-528 geliştirilmiş, yapılan faz I klinik çalışmasında sağlıklı normal bireylerde bu ilacın herhangi bir güvenlik probleminin olmadığı bulunmuş (79) ve faz II klinik çalışmalarına geçilmiştir (80). 2010 yılında yapılan bir pilot çalışmanın sonuçları MEDI-528'in ekzersiz sonrası FEV1'deki azalmayı önleyerek ekzersizle indüklenen bronkospazmı düzeltebileceğini göstermiştir (81). Bunu izleyen iki faz II çalışmasında ise MEDI-528'in hafif ve orta şiddetli astım hastalarında etkinliği değerlendirilmiştir (82). Bu çalışmalardan ilkinde MEDI-528'ün haftada iki kez 0,3, 1 ve 3 mg/kg dozda 4 hafta boyunca uygulanmasının güvenli olduğu ve iyi tolere edilebildiği bulunmuştur. Bununla birlikte; pulmoner fonksiyon, alevlenmeler, semptomlar, kısa etkili β 2-agonist kullanımı ve yaşam kalitesi gibi sonuçlar açısından tedavinin olumlu bir etki göstermediği bildirilmiştir. İkinci çalışmada ise subkutan olarak haftada iki kez 50 mg, 100 mg and 200 mg dozda MEDI-528 uygulamasının etkinliği değerlendirilmiştir. Çalışmanın sonuçları haftada iki kez 50 mg MEDI-528 uygulamasının akciğer fonksiyonlarında ekzersizle indüklenen azalmayı önleyebileceğini göstermiştir. Ancak; bu çalışmada hasta sayısının az olması çalışma sonucunun doğru bir şekilde yorumlanmasını güçleştirmiştir. Son olarak orta-şiddetli astımlı 320 hastada MEDI-528'in etkinliği ve güvenliğinin değerlendirileceği geniş kapsamlı bir faz II çalışması başlatılmıştır. Bu çalışmada MEDI-528 subkutan olarak iki haftada bir 30, 100 ve 300 mg dozda 28 hafta süreyle uygulanacak ve alevlenmeler, pulmoner fonksiyonlar, astım kontrolü ve yaşam kalitesi değerlendirilecektir. Bu uzun süreli ve tekrarlayan MEDI-528 tedavi rejimi havayollarında uzun süre yaşayan mast hücrelerine etki etmeyi sağlayarak astım kontrolünü sağlayabilir. Bu çalışmanın sonuçları, anti-IL-9 tedavi yaklaşımlarının astım tedavisinde terapötik potansiyelinin belirlenmesinde yol gösterici olacaktır.

T HÜCRELERİNİ HEDEFLEYEN MONOKLONAL TEDAVİ YAKLAŞIMLARI

Kronik şiddetli astımın patogeneğinde CD4+ T hücrelerinin önemli rolü dikkate alındığında, astımda bu hücreleri hedefleyen tedavi yaklaşımları ümit verici sonuçlar sergileyebilir. CD4 reseptörlerine karşı geliştirilen şimerik

monoklonal antikor keliximab'ın dolaşımdaki T hücre sayısında non-spesifik azalmaya neden olması, kortikosteroidlere dirençli şiddetli astım hastalarında bu tedavi yaklaşımının yararlı olabileceğini düşündürmüştür (83). Her ne kadar keliximab tedavisi ile sabah ve akşam zirve ekspiratuvar akımda artma ve buna eşlik eden astım semptomlarında azalma gözlenirse de, bu değişiklikler istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (84). Dahası, bu yaklaşımların immundepresan etkiyle bakteriyel, viral ve fungal enfeksiyon riskini artırabileceği düşünülmektedir.

IL-2 reseptörü'nün alfa zinciri hücre yüzey belirteci CD25; CD4+ T hücre aktivasyonunun bir göstergesi olarak kabul edilmektedir. CD25'e karşı geliştirilen insan kaynaklı monoklonal antikor daclizumab'ın orta-şiddetli astım hastalarında etkinliği ve güvenliği test edilmiş ve tedavinin plaseboya göre FEV1, gün boyu astım semptomları, kısa etki süreli β 2-agonist kullanımı ve alevlenmeler açısından küçük fakat anlamlı bir düzelmeye neden olduğu bulunmuştur (85). Tedavi sırasında hafif ve orta şiddetteki advers olaylar (üst solunum yolu enfeksiyonu, nazofarenjit, nazal konjesyon, döküntü, bulantı) açısından gruplar arası fark bulunmazken, anaflaktoid reaksiyonlar ve viral menenjit gibi ciddi advers olaylar daclizumab grubunda daha fazla gözlenmiştir.

SONUÇ

Astımlılarda gözlenen değişikliklerin altında yatan immun yanıtların ve astımın patobiyolojisinin aydınlatılmasındaki son gelişmeler, astımda biyolojik ajanlar için yeni birçok potansiyel hedefin saptanmasına olanak sağlamıştır. Birçok yeni tedavi yaklaşımı geliştirilmiş ve klinik çalışmalarla değerlendirilmiş olsa da, günümüze kadar bu tedavi yaklaşımlarından omalizumab hariç hiç biri astım tedavisi için FDA'dan onay alamamıştır. Omalizumab şiddetli astım tedavisinde etkinliği gösterilmiş bir ajan olmakla birlikte pahalı bir tedavidir. Ayrıca, hafif şiddetteki hastalardaki sonuçları da çelişkilidir. Diğer monoklonal antikor tedavileri ümit verici olsa da, astım tedavisinde kullanılmak üzere henüz hazır değildir ve bu alanda yapılacak yeni çalışmalara gereksinim duyulmaktadır. Astım oldukça kompleks bir hastalık olup, bu hastalığın farklı popülasyonlarının farklı biyolojik tedavilere farklı yanıt verme olasılığı yüksektir. Bu nedenle, as-

tımda bireysel tedavi yaklaşımlarının önemi gittikçe artmaktadır. Astımın heterojenitesinin daha iyi anlaşılması ile terapötik ajanlar olarak yeni tedavilerin terapötik potansiyeli daha net belirlenecektir.

KAYNAKLAR

1. Catley MC, Coote J, Bari M, Tomlinson KL. Monoclonal antibodies for the treatment of asthma. *Pharmacol Ther* 2011;132:333-351.
2. Busse WW, Lemanske RF Jr. Asthma. *N Engl J Med* 2001;344:350-362.
3. Murphy DM, O'Byrne PM. Recent advances in the pathophysiology of asthma. *Chest* 2010; 137:1417-1426.
4. Wark PA, Gibson PG. Asthma exacerbations. 3: Pathogenesis. *Thorax* 2006; 61: 909-915.
5. Sykes A, Johnston SL. Etiology of asthma exacerbations. *J Allergy Clin Immunol* 2008;122:685-688.
6. Polosa R, Casale T. Monoclonal antibodies for chronic refractory asthma and pipeline developments. *Drug Discov Today* 2012;17: 591-599.
7. Long AA. Monoclonal antibodies and other biologic agents in the treatment of asthma. *MAbs* 2009;1:237-246.
8. Pascual RM, Peters SP. Airway remodeling contributes to the progressive loss of lung function in asthma: an overview. *J Allergy Clin Immunol* 2005;116:477-486.
9. Galli SJ, Tsai M, Piliponsky AM. The development of allergic inflammation. *Nature* 2008;454:445-454.
10. Heaton T, Rowe J, Turner S, et al. An immunoepidemiological approach to asthma: identification of in vitro T-cell response patterns associated with different wheezing phenotypes in children. *Lancet* 2005;365:142-149.
11. Doe C, Bafadhel M, Siddiqui S, et al. Expression of the Th17-associated cytokines interleukin (IL)-17A and F in asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Chest* 2010;138:1140-1147.
12. Wang YH, Voo KS, Liu B, et al. A novel subset of CD4+ TH2 memory/effector cells that produce inflammatory IL-17 cytokine and promote the exacerbation of chronic allergic asthma. *J Exp Med* 2010;207: 2479-2491.
13. Brightling C, Berry M, Amrani Y. Targeting TNF-alpha: a novel therapeutic approach for asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2008;121:5-10.
14. Corren J. Cytokine inhibition in severe asthma: current

- knowledge and future directions. *Curr Opin Pulm Med* 2011;17:29-33.
15. O'Byrne PM, Naji N, Gauvreau GM. Severe asthma: future treatments. *Clin Exp Allergy* 2012;42:706-711.
 16. Long AA. Monoclonal antibodies and other biologic agents in the treatment of asthma. *MAbs* 2009;1:237-246.
 17. Kokuludag A. Monoclonal anti-IgE antibody treatment for asthma. *Türkiye Klinikleri J Allergy-Asthma* 2001; 3:27-33.
 18. Owen CE. Immunoglobulin E: role in asthma and allergic disease: lessons from the clinic. *Pharmacol Ther* 2007; 113:121-133.
 19. Hansel TT, Kropshofer H, Singer T, Mitchell JA, George A J. The safety and side effects of monoclonal antibodies. *Nat Rev Drug Discov* 2010;9:325-338.
 20. Tourangeau LM, Kavanaugh A, Wasserman SI. The role of monoclonal antibodies in the treatment of severe asthma. *Ther Adv Respir Dis* 2011;5:183-194.
 21. Chang TW. The pharmacological basis of anti-IgE therapy. *Nat Biotechnol* 2000;18:157-162.
 22. Solèr M, Matz J, Townley R, et al. The anti-IgE antibody omalizumab reduces exacerbations and steroid requirement in allergic asthmatics. *Eur Respir J* 2001;18:254-261.
 23. Fahy JV, Fleming HE, Wong HH, et al. The effect of an anti-IgE monoclonal antibody on the early- and late-phase responses to allergen inhalation in asthmatic subjects. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;155:1828-1834.
 24. Thomson NC, Chaudhuri R. Omalizumab: Clinical Use for the Management of Asthma. *Clin Med Insights Circ Respir Pulm Med* 2012;6:27-40.
 25. Djukanovic R, Wilson SJ, Kraft M, et al. Effects of treatment with anti-immunoglobulin E antibody omalizumab on airway inflammation in allergic asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;170: 583-593.
 26. Boulet LP, Chapman KR, Côté J, et al. Inhibitory effects of an anti-IgE antibody E25 on allergen-induced early asthmatic response. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;155:1835-1840.
 27. Milgrom H, Fick RB Jr, Su JQ, et al. Treatment of allergic asthma with monoclonal anti-IgE antibody. rhu-MAb-E25 Study Group. *N Engl J Med* 1999;341:1966-1973.
 28. Holgate ST, Chuchalin AG, Hébert J, et al. Efficacy and safety of a recombinant anti-immunoglobulin E antibody (omalizumab) in severe allergic asthma. *Clin Exp Allergy* 2004;34:632-638.
 29. Lafeuille MH, Dean J, Zhang J, Duh MS, Gorsh B, Lefebvre P. Impact of omalizumab on emergency-department visits, hospitalizations, and corticosteroid use among patients with uncontrolled asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2012;109:59-64.
 30. Holgate S, Bousquet J, Wenzel S, Fox H, Liu J, Castellsague J. Efficacy of omalizumab, an anti-immunoglobulin E antibody, in patients with allergic asthma at high risk of serious asthma-related morbidity and mortality. *Curr Med Res Opin* 2001;17:233-240.
 31. Walker S, Monteil M, Phelan K, Lasserson TJ, Walters EH. Anti-IgE for chronic asthma in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;3:CD003559.
 32. Storms W, Bowdish MS, Farrar JR. Omalizumab and asthma control in patients with moderate-to-severe allergic asthma: a 6-year pragmatic data review. *Allergy Asthma Proc* 2012; 33:172-177.
 33. Shitrit D, Talker O, Metabichek A, Yaakovi I. Omalizumab treatment in patients with asthma: summary of Meir Medical Center experience with 47 patients. *Harefuah* 2012;151: 216-219.
 34. Milgrom H, Fowler-Taylor A, Vidaurre CF, Jayawardene S. Safety and tolerability of omalizumab in children with allergic (IgE-mediated) asthma. *Curr Med Res Opin* 2011;27:163-169.
 35. Humbert M, Beasley R, Ayres J, et al. Benefits of omalizumab as add-on therapy in patients with severe persistent asthma who are inadequately controlled despite best available therapy (GINA 2002 step 4 treatment): INNOVATE. *Allergy* 2005; 60:309-316.
 36. Lanier B, Bridges T, Kulus M, Taylor AF, Berhane I, Vidaurre CF. Omalizumab for the treatment of exacerbations in children with inadequately controlled allergic (IgE-mediated) asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2009;124:1210-1216.
 37. Busse W, Corren J, Lanier BQ, et al. Omalizumab, anti-IgE recombinant humanized monoclonal antibody, for the treatment of severe allergic asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2001;108:184-190.

38. Bousquet J, Cabrera P, Berkman N, et al. The effect of treatment with omalizumab, an anti-IgE antibody, on asthma exacerbations and emergency medical visits in patients with severe persistent asthma. *Allergy* 2005; 60:302-308.
39. Corren J, Casale T, Deniz Y, Ashby M. Omalizumab, a recombinant humanized anti-IgE antibody, reduces asthma-related emergency room visits and hospitalizations in patients with allergic asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2003;111:87-90.
40. Slavin RG, Ferioli C, Tannenbaum SJ, Martin C, Blogg M, Lowe PJ. Asthma symptom re-emergence after omalizumab withdrawal correlates well with increasing IgE and decreasing pharmacokinetic concentrations. *J Allergy Clin Immunol* 2009;123:107-113.
41. Hochhaus G, Brookman L, Fox H, et al. Pharmacodynamics of omalizumab: implications for optimised dosing strategies and clinical efficacy in the treatment of allergic asthma. *Curr Med Res Opin* 2003;19: 491-498.
42. Catley MC, Sukkar MB, Chung KF, et al. Validation of the anti-inflammatory properties of small-molecule IkappaB kinase (IKK)-2 inhibitors by comparison with adenoviral-mediated delivery of dominant-negative IKK1 and IKK2 in human airways smooth muscle. *Mol Pharmacol* 2006;70:697-705.
43. Antoniu SA. Etanercept for refractory asthma therapy. *Expert Opin Investig Drugs* 2006;15:1279-1281.
44. Howarth PH, Babu KS, Arshad HS, et al. Tumour necrosis factor (TNFalpha) as a novel therapeutic target in symptomatic corticosteroid dependent asthma. *Thorax* 2005;60:1012-1018.
45. Berry MA, Hargadon B, Shelley M, et al. Evidence of a role of tumor necrosis factor alpha in refractory asthma. *N Engl J Med* 2006;354:697-708.
46. Morjaria J, Chauhan A, Bobu K, Mehta R, Smith S, North M. Assessment of a soluble TNFalpha fusion protein (etanercept) as a novel therapeutic agent for severe refractory asthma. *Proc Am Thorac Soc* 2006;3:16.
47. 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;63:584-591.
48. Erin EM, Leaker BR, Nicholson GC, et al. The effects of a monoclonal antibody directed against tumor necrosis factor-alpha in asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;174:753-762.
49. Gauvreau GM, Becker AB, Boulet LP, et al. The effects of an anti-CD11a mAb, efalizumab, on allergen-induced airway responses and airway inflammation in subjects with atopic asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2003;112: 331-338.
50. Wenzel SE, Barnes PJ, Bleecker ER, 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;179:549-558.
51. Carroll N, Carello S, Cooke C, James A. Airway structure and inflammatory cells in fatal attacks of asthma. *Eur Respir J* 1996;9:709-715.
52. Giembycz MA, Lindsay MA. Pharmacology of the eosinophil. *Pharmacol Rev* 1999;51:213-340.
53. Bousquet J, Chanez P, Lacoste JY, et al. Eosinophilic inflammation in asthma. *N Engl J Med* 1990;323:1033-1039.
54. Kouro T, Takatsu K. IL-5- and eosinophil-mediated inflammation: from discovery to therapy. *Int Immunol* 2009;21:1303-1309.
55. Cox LS. How safe are the biologicals in treating asthma and rhinitis? *Allergy, Asthma, Clin Immunol* 2009;5:4.
56. Singh J, Kraft M. Anti-IgE and other antibody targets in asthma. *Handb Exp Pharmacol* 2008;181:257-288.
57. Leckie MJ, ten Brinke A, Khan J, et al. Effects of an interleukin-5 blocking monoclonal antibody on eosinophils, airway hyper-responsiveness, and the late asthmatic response. *Lancet* 2000;356:2144-2148.
58. Kips JC, O'Connor BJ, Langley SJ, et al. Effect of SCH55700, a humanized anti-human interleukin-5 antibody, in severe persistent asthma: a pilot study. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;167:1655-1659.
59. Flood-Page P, Menzies-Gow A, Phipps S, et al. Anti-IL-5 treatment reduces deposition of ECM proteins in the bronchial subepithelial basement membrane of mild atopic asthmatics. *J Clin Invest* 2003;112:1029-1036.
60. Flood-Page P, Swenson C, Faiferman I, et al. A study to evaluate safety and efficacy of mepolizumab in patients with moderate persistent asthma. *Am J Respir Crit Care*

- Med 2007;176:1062-1071.
61. Nair P, Pizzichini MMM, Kjarsgaard M, et al. Mepolizumab for prednisone-dependent asthma with sputum eosinophilia. *N Engl J Med* 2009;360:985-993.
 62. Haldar P, Brightling CE, Hargadon B, et al. Mepolizumab and exacerbations of refractory eosinophilic asthma. *N Engl J Med* 2009;360:973-984.
 63. Ghazi A, Trikha A, Calhoun WJ. Benralizumab--a humanized mAb to IL-5R α with enhanced antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity--a novel approach for the treatment of asthma. *Expert Opin Biol Ther* 2012;12:113-118.
 64. Hart PH, Bonder CS, Balogh J, Dickensheets HL, Donnelly RP, Finlay-Jones JJ. Differential responses of human monocytes and macrophages to IL-4 and IL-13. *J. Leukoc Biol* 1999;66:575-578.
 65. Borish LC, Nelson HS, Lanz MJ, et al. Interleukin-4 receptor in moderate atopic asthma. A phase I/II randomized, placebo controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;160:1816-1823.
 66. Borish LC, Nelson HS, Corren J, et al. Efficacy of soluble IL-4 receptor for the treatment of adults with asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2001;107:963-970.
 67. Hart TK, Blackburn MN, Brigham-Burke M, et al. Preclinical efficacy and safety of pascolizumab (SB 240683): a humanized anti-interleukin-4 antibody with therapeutic potential in asthma. *Clin Exp Immunol* 2002;130:93-100.
 68. Gauvreau GM, Boulet LP, Fitzgerald JM, et al. The effects of IMA-638 on allergen induced airway responses in subjects with mild atopic asthma. *Eur Respir J* 2008;32:827.
 69. Gauvreau GM, Boulet LP, Cockcroft DW, et al. Effects of Interleukin-13 blockade on allergen-induced airway responses in mild atopic asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2011;183:1007-1014.
 70. Singh D, Kane B, Molfino NA, Faggioni R, Roskos L, Woodcock A. A phase 1 study evaluating the pharmacokinetics, safety and tolerability of repeat dosing with a human IL-13 antibody (CAT-354) in subjects with asthma. *BMC Pulm Med* 2010;10:3.
 71. Piper E, Brightling C, Niven R, et al. A phase 2 placebo-controlled study of tralokinumab in moderate-to-severe asthma. *Eur Respir J* 2012;Jun 27 [Epub ahead of print].
 72. Corren J, Lemanske RF, Hanania NA, et al. Lebrikizumab treatment in adults with asthma. *N Engl J Med* 2011;365:1088-1098.
 73. Fitch N, Morton M, Bowden A, et al. Preclinical evaluation of BAY 16-9996 a dual IL-4/IL-13 receptor antagonist. *J Allergy Clin Immunol* 2001;107:S331-S339.
 74. 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;370:1422-1431.
 75. Corren J, Busse W, Meltzer EO, et al. A randomized, controlled, phase 2 study of AMG 317, an IL-4Ra antagonist, in patients with asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2010;181:788-796.
 76. Catley MC, Coote J, Bari M, Tomlinson KL. Monoclonal antibodies for the treatment of asthma. *Pharmacol Ther* 2011;132:333-351.
 77. Soroosh P, Doherty T A. Th9 and allergic disease. *Immunology* 2009;127:450-458.
 78. Oh CK, Raible D, Geba GP, Molfino NA. Biology of the interleukin-9 pathway and its therapeutic potential for the treatment of asthma. *Inflamm Allergy Drug Targets* 2011;10:180-186.
 79. White B, Leon F, White W, Robbie G. Two first-in-human, open-label, phase I dose-escalation safety trials of MEDI-528, a monoclonal antibody against interleukin-9, in healthy adult volunteers. *Clin Ther* 2009;31:728-740.
 80. Antoniu SA. MEDI-528, an anti-IL-9 humanized antibody for the treatment of asthma. *Curr Opin Mol Ther* 2010;12:233-239.
 81. Parker J, Brazinsky S, Miller DS, Sari S, et al. Randomized, double-blind, placebo - controlled, multicenter Phase 2A study to evaluate the effect of a humanized Interleukin-9 monoclonal antibody (MEDI-528) on exercise-induced bronchospasm. *Am J Respir Crit Care Med* 2010; 181:5394.
 82. Parker JM, Oh CK, LaForce C, et al. Safety profile and clinical activity of multiple subcutaneous doses of MEDI-528, a humanized anti-interleukin - 9 monoclonal antibody, in two randomized phase 2a studies in subjects

- with asthma. *BMC Pulm Med* 2011;11:14
83. Kon OM, Sihra BS, Loh LC, et al. The effects of an anti-CD4 monoclonal antibody, keliximab, on peripheral blood CD4+ Tcells in asthma. *Eur Respir J* 2001;18:45-52.
84. Kon OM, Sihra BS, Compton CH, Leonard TB, Kay AB, Barnes NC. Randomised, dose-ranging, placebo-controlled study of chimeric antibody to CD4 (keliximab) in chronic severe asthma. *Lancet* 1998;352:1109-1113.
85. Busse WW, Israel E, Nelson HS, et al. Daclizumab improves asthma control in patients with moderate to severe persistent asthma: a randomized, controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;178:1002-1008.