

AĞIR ASTIMDA TEDAVİ YANITINI ÖNGÖRMEK MÜMKÜN MÜ? BİYO-BELİRTEÇLER

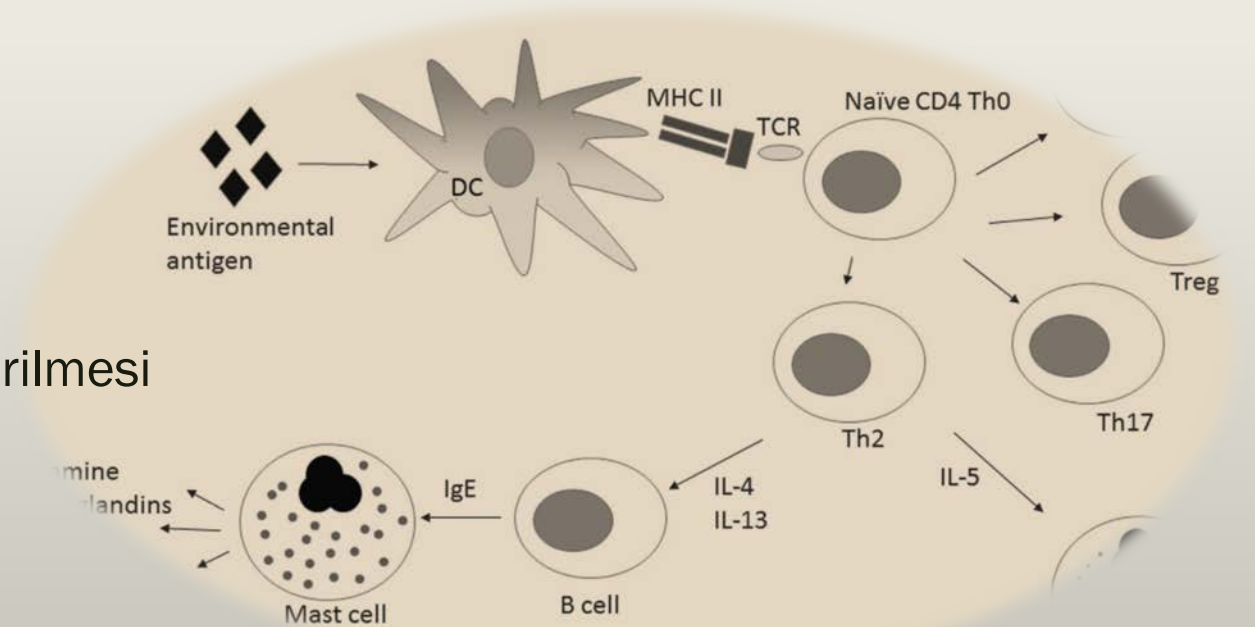
Dr. Dilşad Mungan
Ankara Üniversitesi
Göğüs Hastalıkları ABD
Allerji ve İmmünoloji BD



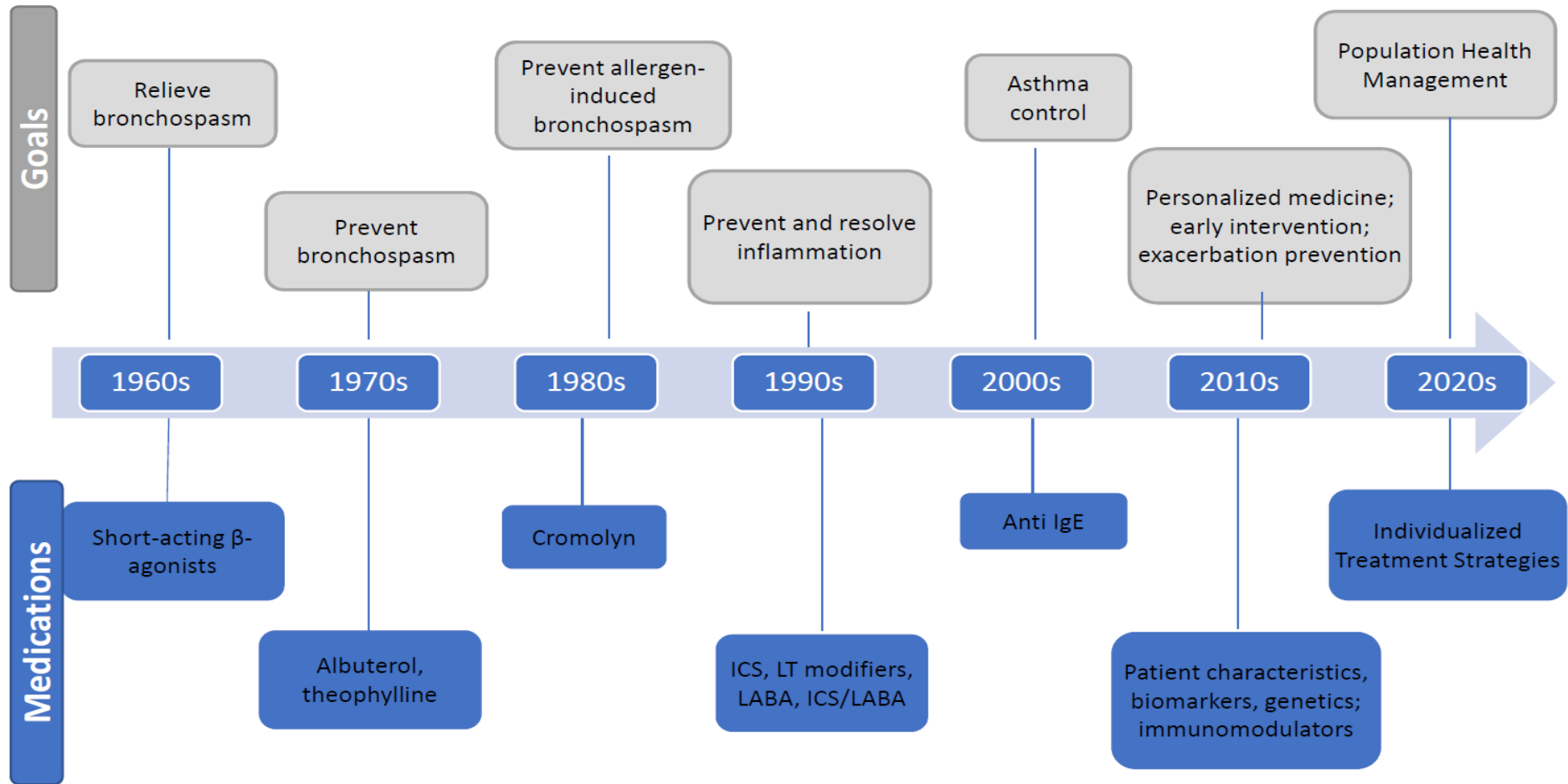
9 Haziran 2018
Koç Üniversitesi, İstanbul

Plan

- Fenotip / Endotip
- Öne çıkan mekanizmalar
- T2 yüksek endotip
 - *Biyobelirteçler*
 - *Eşik değerler*
- T2 düşük endotip
 - *Olası biyobelirteçler*
- Biyo belirteçlerin klinikte değerlendirilmesi



Evolving Patterns in Asthma Management





fenotip

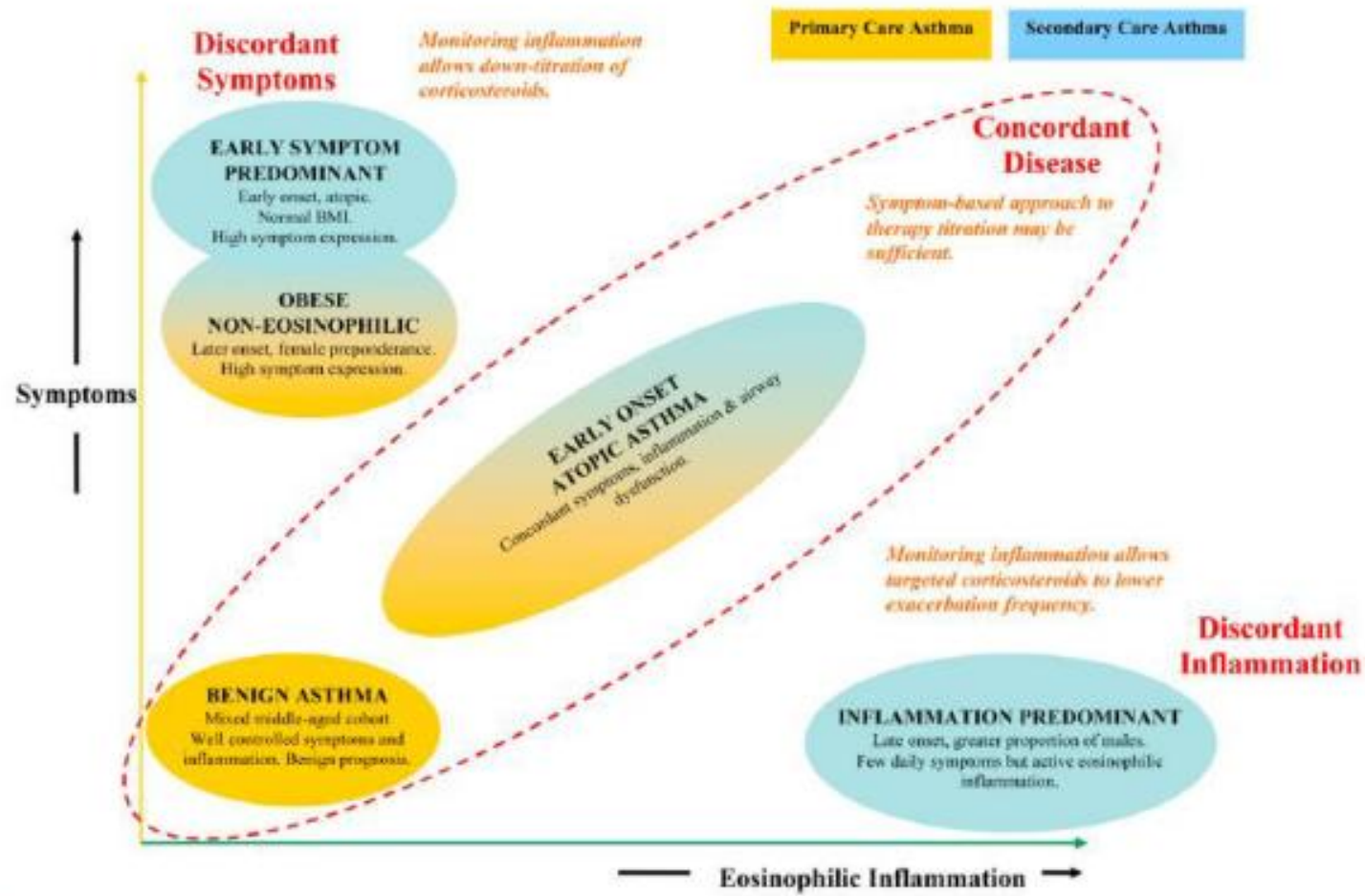
endotip

Biyo
belirteçler

Asthma Phenotypes: Task force recommendations

Category	Phenotype
Trigger-induced asthma	(1) Allergic (2) Non-allergic (3) Aspirin-exacerbated respiratory disease (AERD) (4) Infection (5) Exercise-induced
Clinical presentation of asthma	(6) Pre-asthma wheezing in infants Episodic (viral) wheeze Multi-trigger wheezing (7) Exacerbation-prone asthma (8) Asthma associated with apparent irreversible airflow limitation
Inflammatory markers of asthma	(9) Eosinophilic and neutrophilic asthma

Küme analizli fenotip çalışması



Endotip

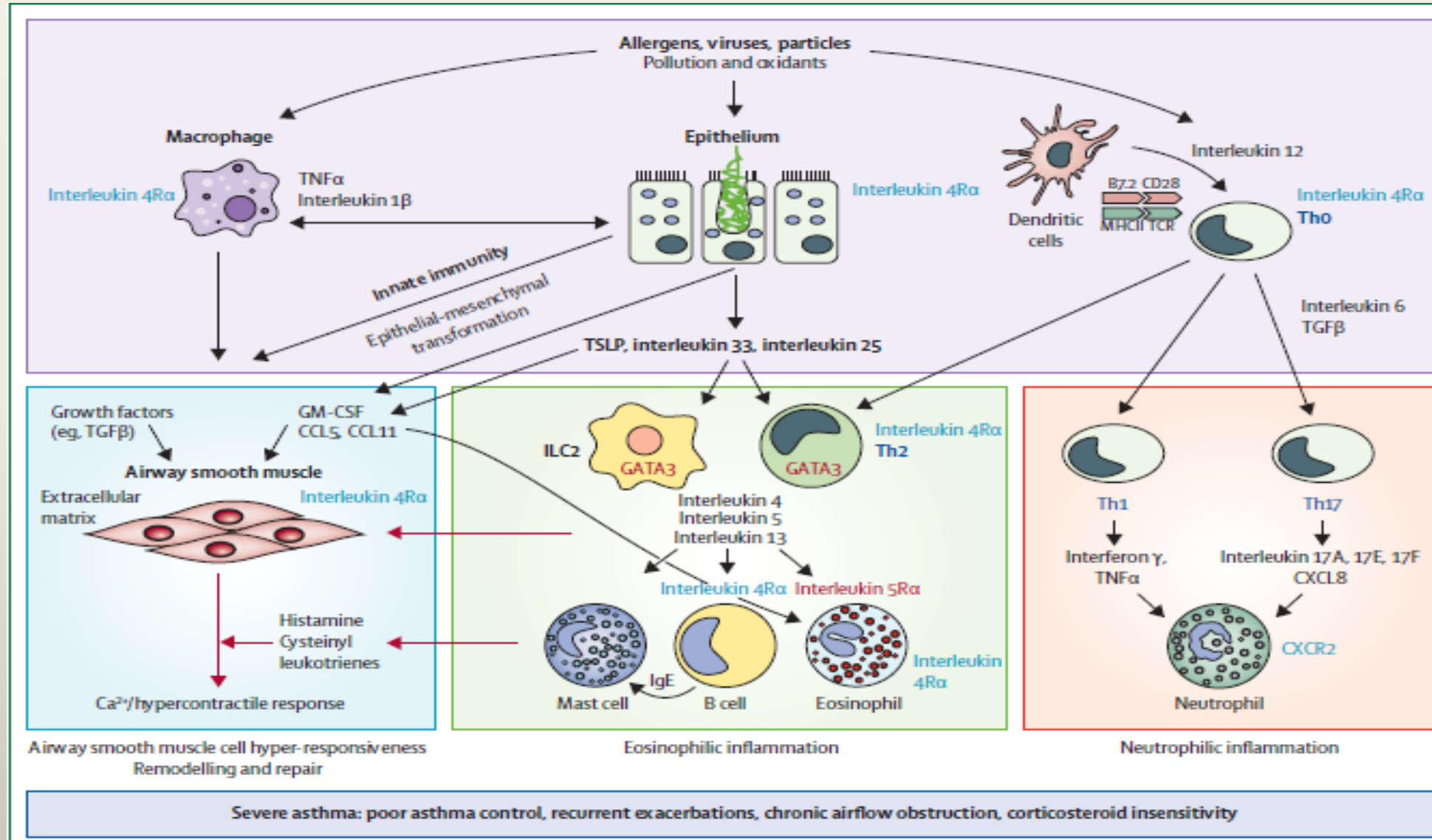
“Hastalığın farklı patofizyolojik mekanizması olan alt grubu”

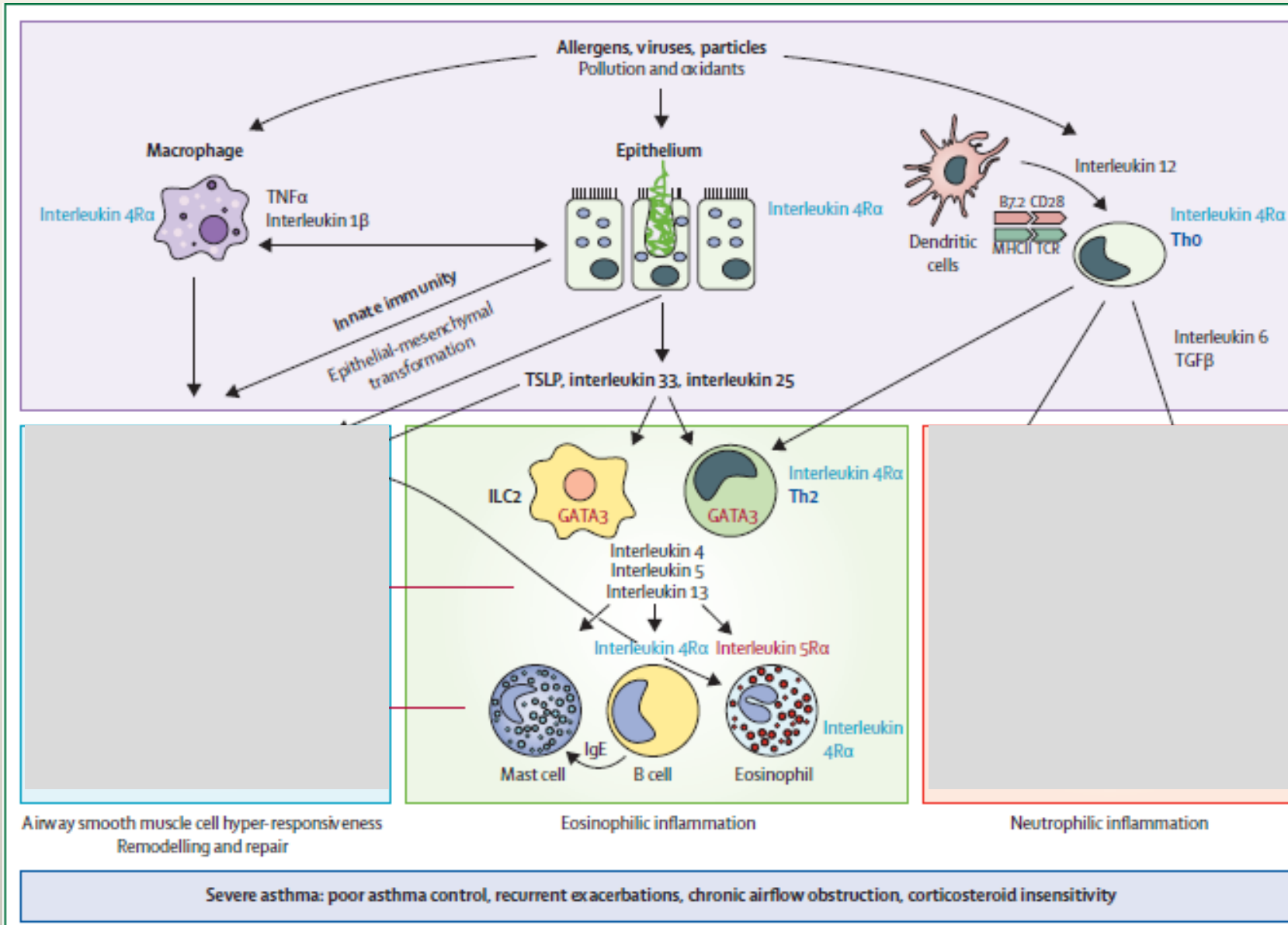
Hastalığın belirtileri benzer olabilir

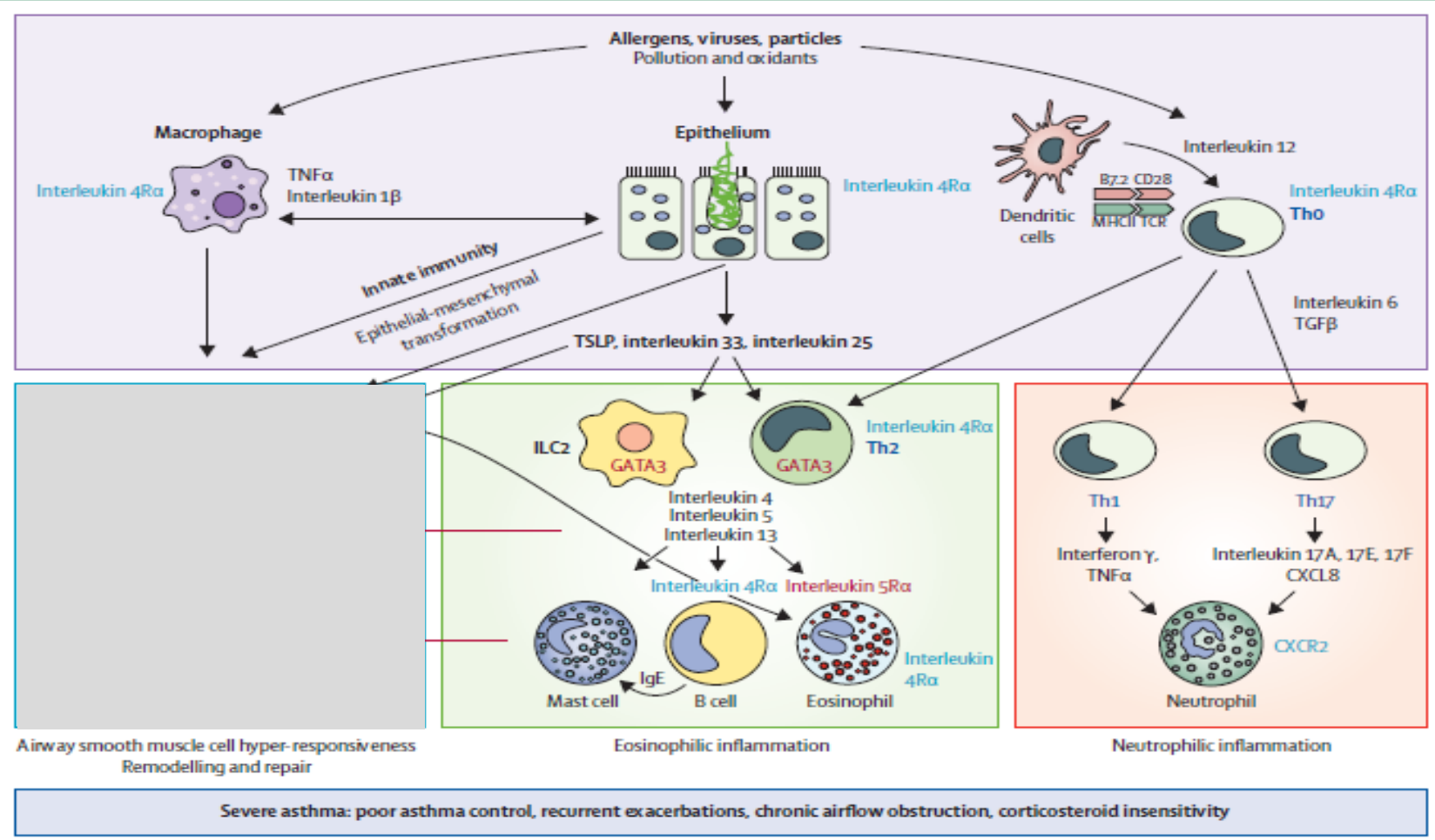
Alt gruplarda farklı mekanizmalar nedeniyle tedaviye verilen yanıtlar farklıdır

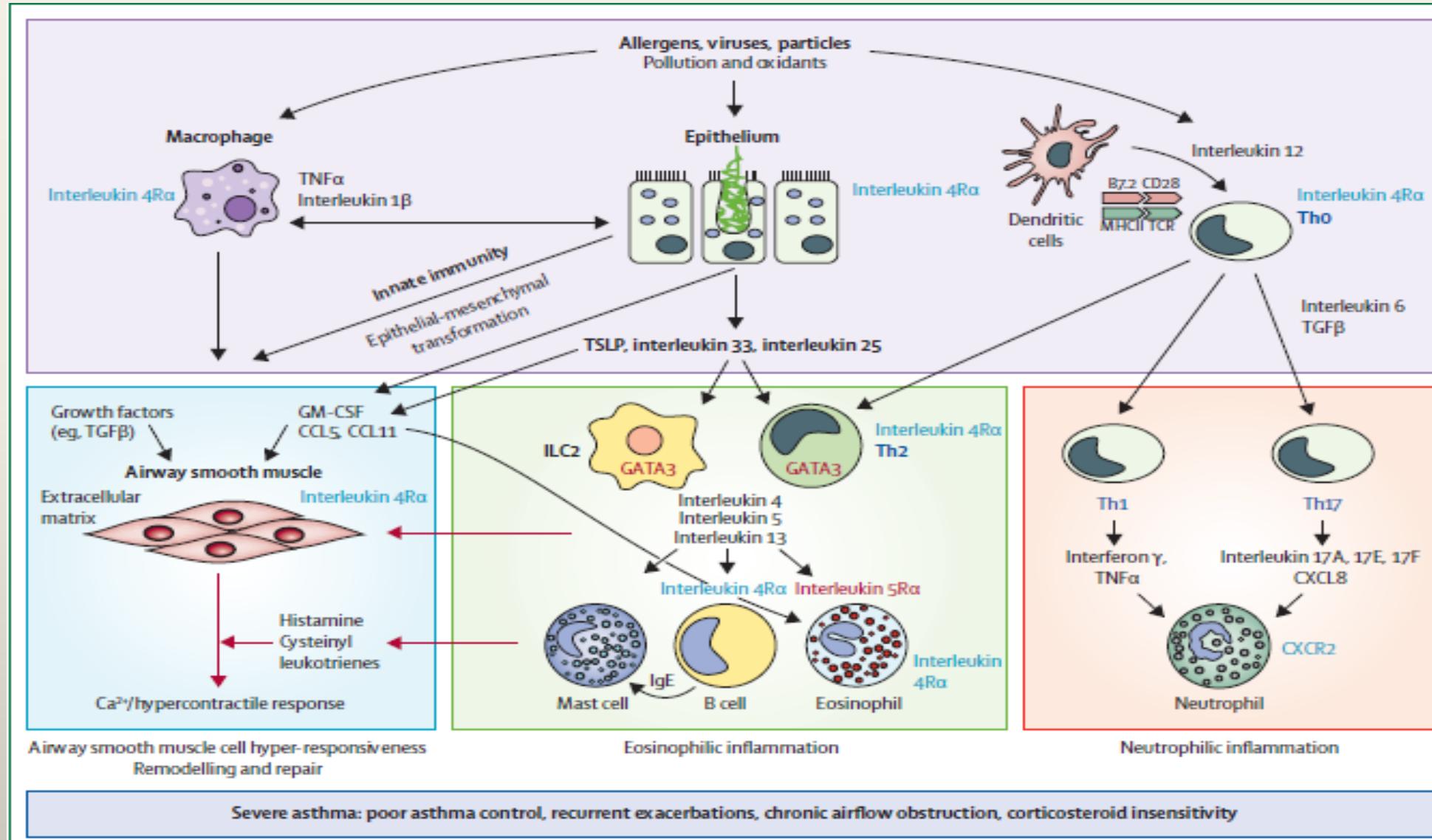
Biyo belirteçlerden beklentiler

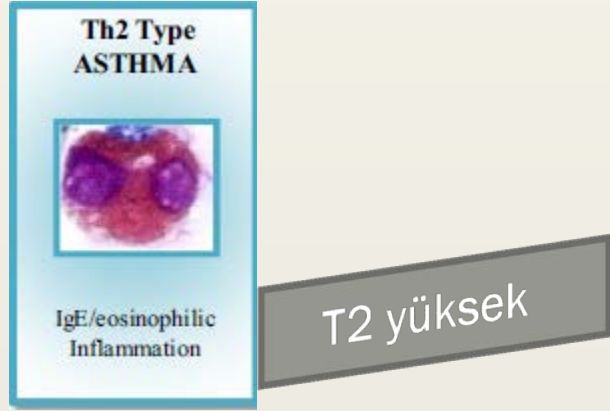
- Patofizyolojinin anlaşılması ve endotipin belirlenmesi
 - *Tedavi hedefinin belirlenmesi*
 - *Tedaviye yanıtın öngörülmesi*
- Prognoz hakkında bilgi vermesi
 - *Atakları öngörmede*
 - *Ağırlık / kontrol ile korelasyon*
 - *Tedavinin titrasyonu*
- Ucuz, pratik, güvenli ve tekrarlanabilir olmalı



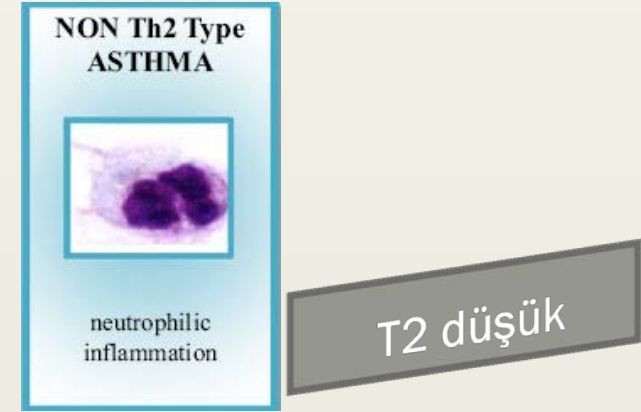




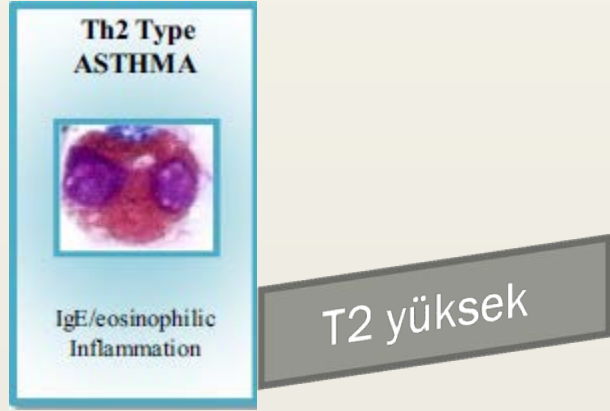




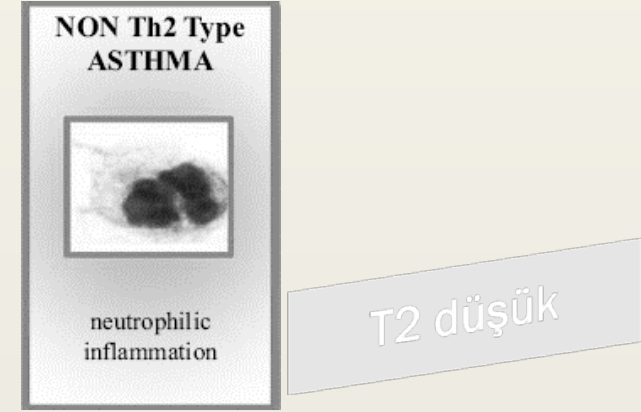
- Yüksek doku ve kan eozinofil değerleri
- Daha yoğun BHR
- Atopi/nonatopik
- IKS lere iyi yanıt



- Nötrofilik inflamasyon
- Pauci granülositik
- Ks lere yanıt az
- Henüz tanımlanmış biyomarker yok



- Yüksek doku ve kan eozinofil değerleri
- Daha yoğun BHR
- Atopi/nonatopik
- KS lere iyi yanıt



- Nötrofilik inflamasyon
- Pauci granülositik
- Ks lere yanıt az
- Henüz tanımlanmış biyomarker yok

Astım için örnekleme

- Bronkoskopik materyal
- İndükte balgam
- Kan
- İdrar
- Ekshale hava

Th2 Type
ASTHMA



IgE/eosinophilic
Inflammation

T2 Yüksek tip Biyo belirteçler

- Balgam eozinofil
- Kan eozinofil
- FeNO
- Periostin
- Total IgE
- Diğerleri

Balgam eozinofil

- Hastalık ağırlığı, kontrol durumu, atak riski ile korele
- Steroide, biyolojik ilaca yanıtı öngörmeye yararlı
- Normal değer %1-2
- İndüksiyon gerekli, örnek elde etmek kolay değil

- Kan eozinofil, FeNO ve IgE ile orta-zayıf korelasyon

Coumou H, Bel EH. Expert Rev Respir Med 2016; 10(10): 1093-1103

Wan XC Immunol Allergy Clin N Am 2016; 36: 547-57

Aleman F. Immunol Allergy Clin N Am 2016; 36: 559-68

Kan eozinofil

- Hastalık ağırlığı, atak riski ve steroid yanıtı ile korele
- Biyolojik ajana yanıtı öngörmede öneriliyor, tedavi moniterizasyonunda rolü bilinmiyor
- Balgam eozinofil ile korele (hafif orta astımda daha yüksek oranda)
- Ağır astımda kan eozinofil normal olduğu halde doku eozinofilisi olabilir (ILC2)
- Eşik değeri tartışmalı (150-300 h/ μ L)
- Pratik, non-invaziv

Fraksiyone ekshale havada NO (FeNO)

- Astımda yükselir
- KS tedavi altında düşer
- <25 ppb (çocuklarda <20 ppb) eozinofiliden uzaklaştırır
- Yüksek değer >50 ppb (çocuklarda >35 ppb) hava yolu eozinofilisi düşündürür
- Kan ve balgam eozinofili ile korelasyon – çelişkili sonuçlar

Coumou H, Bel EH. Expert Rev Respir Med 2016; 10(10): 1093-1103

Wan XC Immunol Allergy Clin N Am 2016; 36: 547-57

Aleman F. Immunol Allergy Clin N Am 2016; 36: 559-68

- IKS lerin titrasyonunda FeNO düzeyleri klinik izleme karşılaştırıldığında;
 - Ataklarda azalma
 - Günlük semptomlarda değişiklik yok
 - IKS dozlarında değişiklik yok
- Astım tedavi moniterizasyonunda FeNO kullanılması önerilmez

Fraksiyone ekshale havada NO (FeNO)

- Biyolojiklere yanıtı öngörmede yeterli veri yok
 - *Anti IL-5 ile düzeylerinde düşme –*
 - *Anti IgE, IL-4/IL-13 antagonistleri ile düşme +*
 - *Biyolojiklere yanıtı öngörmede zayıf-orta etki*

Periostin

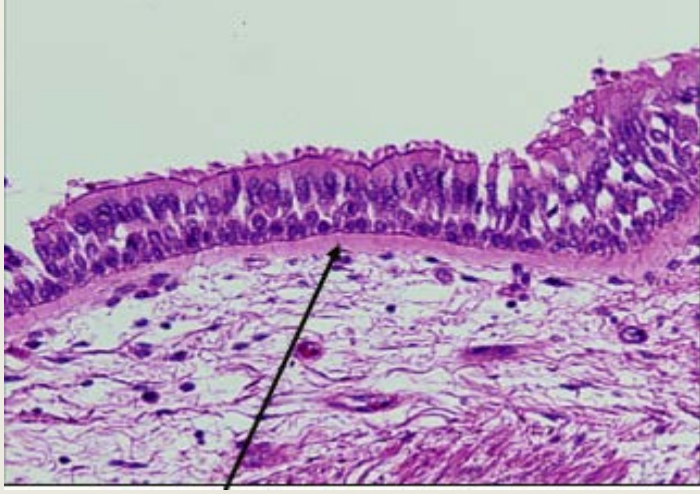
- IL-13 ve IL-4 salınımını artırır
- Bronş epitel hücreleri ve akciğer fibroblastlarından salınır
- Subepitelyal fibrozis, eozinofil infiltrasyonu, mukus üretimine yol açar
- Balgam eozinofil ile korele bulunmuş
- Eozinofilik inflamasyonu ortaya koymada orta derecede güçlü
- Biyolojik ajan tercihinde kullanılabilir (IL-13)

Coumou H, Bel EH. Expert Rev Respir Med 2016; 10(10): 1093-1103

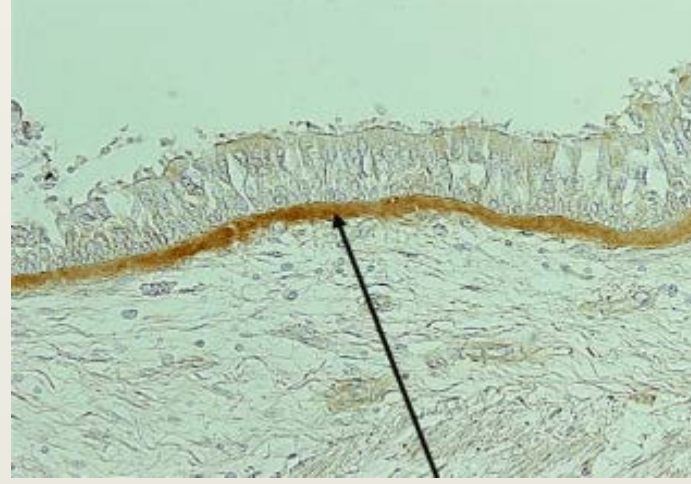
Wan XC Immunol Allergy Clin N Am 2016; 36: 547-57

Aleman F. Immunol Allergy Clin N Am 2016; 36: 559-68

Periostin



Bazal membran kalınlaşması



periostin

Periostinin bazal membranda depolanması IL4 ve IL13 ile ilişkili

IL4 ve IL13(-) farede periostin birikimi azalmış

Periostin

- IL-13 ve IL-4 salınımını artırır
- Bronş epitel hücreleri ve akciğer fibroblastlarından salınır
- Subepitelyal fibrozis, eozinofil infiltrasyonu, mukus üretimine yol açar
- Balgam eozinofil ile korele bulunmuş
- Eozinofilik inflamasyonu ortaya koymada orta derecede güçlü
- Biyolojik ajan tercihinde kullanılabilir (IL-13)

Coumou H, Bel EH. Expert Rev Respir Med 2016; 10(10): 1093-1103

Wan XC Immunol Allergy Clin N Am 2016; 36: 547-57

Aleman F. Immunol Allergy Clin N Am 2016; 36: 559-68

Total IgE

- Allerjik astımda önemli
- Anti IgE ile havayolu eozinofil sayısında azalma
- Balgam eozinofil ile korelasyon zayıf
- Eozinofilik astımı ortaya koymada önerilmiyor
- Anti IgE tedavi düşünölen hastalarda bakılması öneriliyor

Coumou H, Bel EH. Expert Rev Respir Med 2016; 10(10): 1093-1103

Wan XC Immunol Allergy Clin N Am 2016; 36: 547-57

Aleman F. Immunol Allergy Clin N Am 2016; 36: 559-68

Biyo belirteçlerin birlikte değerlendirilmesi Th2 astım tanısını güçlendirebilir

Kan eozinofil

FeNO

Periostin

IgE



Eşik değerler

Balgam eozinofil	≥%2	≥%3	
Kan eozinofil	≥150	≥300	≥400
FeNo	21-41ppb >50 ppb >35 ppb(çocuk)	*12-64ppb	

* IKS kullanımında

Balgam eozinofil \geq %3

Kan eozinofil değerleri:

\geq 300 %84 spesifite ile balgam eozinofili tanısı +

\geq 450 %97 spesifite ile balgam eozinofili tanısı +



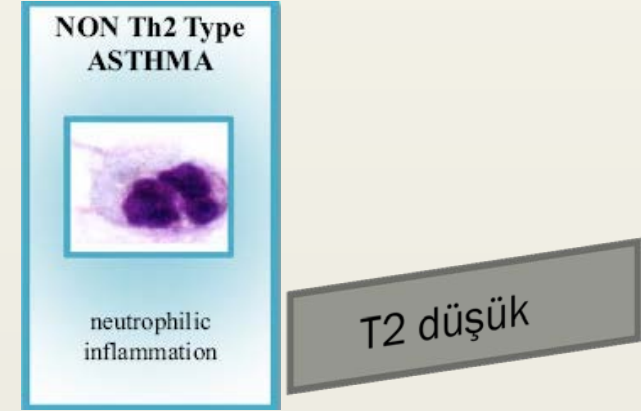
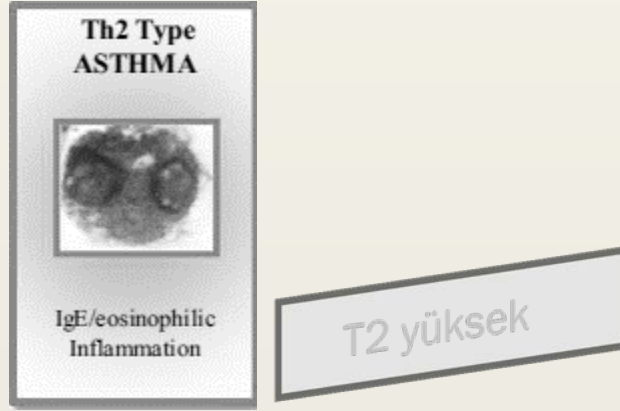
Yeni T2 Yüksek endotip Biyo belirteçleri

- Omics
 - Breathomics (Volatile organic Compounds)
 - Transcriptomics (gen ekspresyonu)
 - Proteomics
 - Lipidomics
 - Metabolomics



Yeni T2 Yüksek endotip Biyo belirteçleri

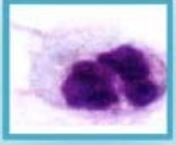
- Dipeptidyl peptidaz (DPP-4) (IL-13)
- Eozinofilik katyonik protein (ECP)
- Üriner bromotirozin (eozinofil peroksidaz aktivitesi metaboliti, FeNO ve balgam eozinofili ile korele)
- Vasküler endotelial growth faktör (VEGF) (eksaserebasyonu öngörmede)
- Balgamda Galektin-3 (Anti IgE yanıtı öngörmede)



- Yüksek doku ve kan eozinofil değerleri
- Daha yoğun BHR
- Atopi
- KS lere iyi yanıt

- Nötrofilik inflamasyon
- Pauci granülositik
- Ks lere yanıt az
- Henüz tanımlanmış biyomarker yok

NON Th2 Type
ASTHMA



neutrophilic
inflammation

T2 düşük endotip Biyo belirteçler

- Balgam nötrofil
- IL-17
- YKL-40 (remodeling)(balgam nötrofil ile korele)
- IL-6

Tedaviyi belirleme ve yanıtı öngörmede biyobelirteçler



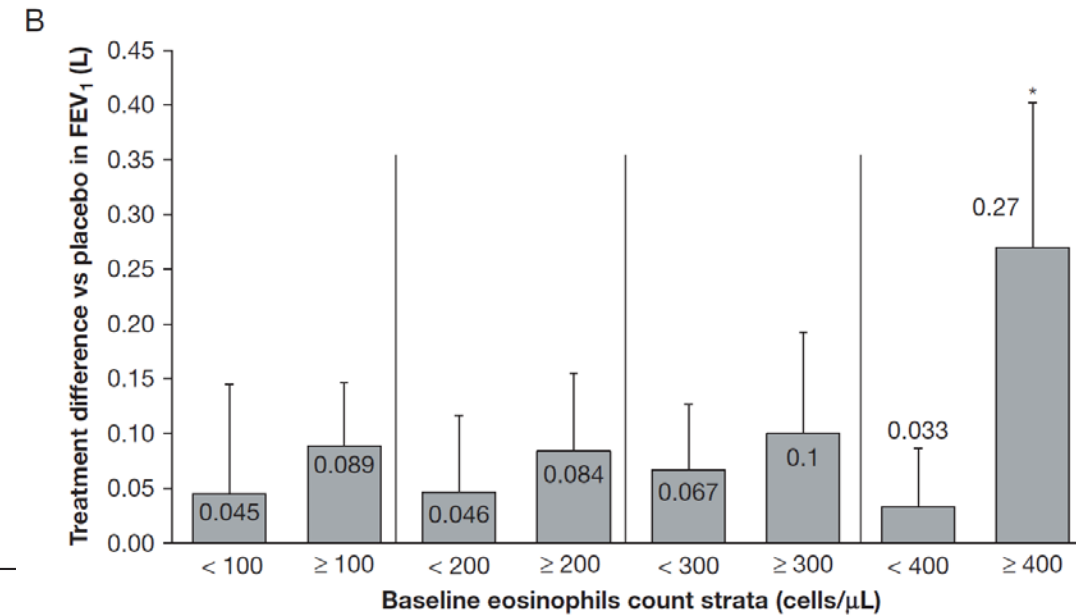
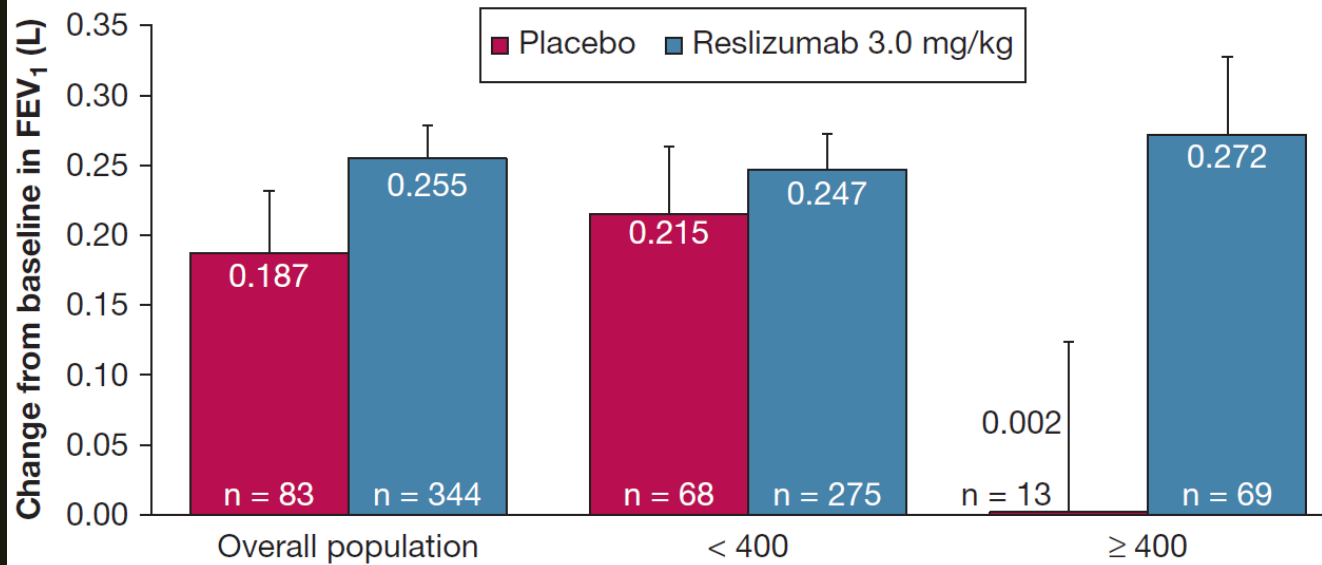
Phase 3 Study of Reslizumab in Patients With Poorly Controlled Asthma

Effects Across a Broad Range of Eosinophil Counts



Jonathan Corren, MD; Steven Weinstein, MD; Lindsay Janka, MS; James Zangrilli, MD; and Margaret Garin, MD

Eozinofil değerine göre



Biyobelirteç	Metod	Fenotip	İlişkili sitokin
Ige	Serum	Allerjik	IL4, IL 13
Eozinofil	Kan, balgam	Eozinofilik Allerjik/nonallerjik	IL 5 IL 4, IL 13
Nötrofil	Balgam	Nötrofilik	IL 8, IL 17
Periostin	Kan, balgam	Eozinofilik	IL4, IL 13
DPP4	Serum	Eozinofilik, AERD	IL 13
FeNO	Ekshale hava	Eozinofilik	IL 5 IL 4, IL 13

Biyolojik ajan seçiminde Th2 biyo - belirteçlerin etkisi

	Yüksek eozinofil	Düşük eozinofil
Yüksek FeNO	Anti I Anti I	Anti IL-4/IL13
Düşük FeNO	Anti I	Non Th2 tedavi
Yüksek IgE	Anti I Anti I	Anti IgE



Ülkemiz koşullarında rutinde yapabildiklerimiz:

Prick test/Sp IgE

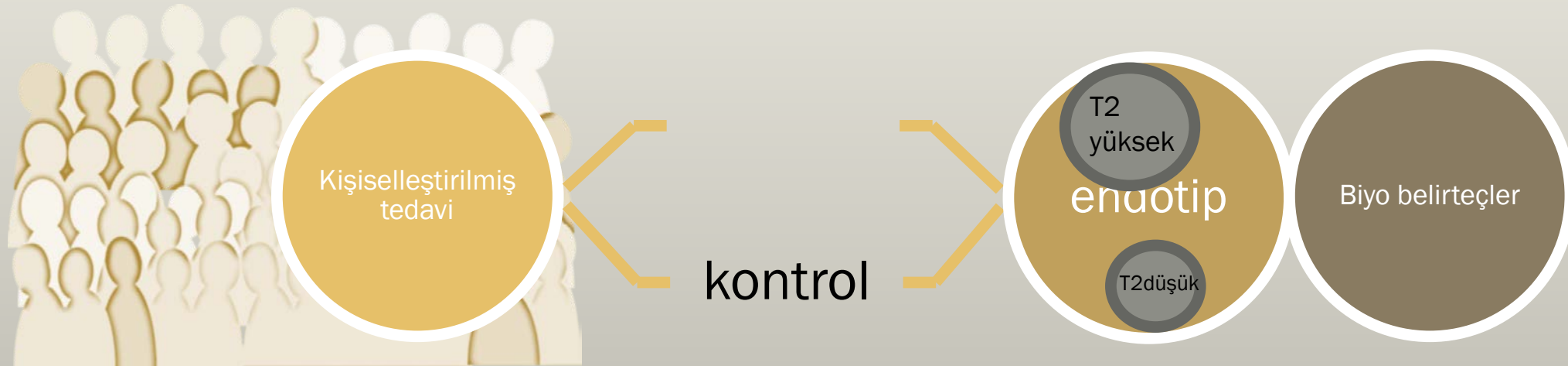
Total IgE

Kan eozinofil

Diğer testler koşullara bağlı olarak eklenebilir

Özet

- Sensitivite ve spesifitesi yüksek biyo belirteçlere gereksinim var
- T2 yüksek tip biyobelirteçlerle ilgili daha fazla veri mevcut
- Ancak rutin klinik uygulama için yeterli değil
- T2 düşük endotip patogeneze ait bilinmeyenler çok
- T2 yüksek endotip için kişiselleştirilmiş tedavi daha mümkün



Tedavi edilebilir özellikler (tREAtable Traits)

- Havayolu obstrüksiyonu
- Havayolu inflamasyonu
- Havayolu infeksiyonu ve savunma mekanizması bozuklukları
- Değişken öksürük refleksi duyarlılığı