

Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığında Güncel Tedavi Yaklaşımları

Current Treatment Approaches in Chronic Obstructive Pulmonary Disease

Merve Sarı AKYÜZ¹

¹ Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Antalya, Türkiye

Özet

Kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH), kalıcı solunum semptomları ve hava akımı kısıtlaması ile karakterize, yaygın, önlenebilir ve tedavi edilebilir bir hastalıktır. Standart tedavi seçeneklerine rağmen, birçok hasta hâlen sık alevlenme ve hızlı solunum fonksiyonu kaybı yaşamaktadır. Bu derleme, Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) 2025 kılavuzunda güncellenen farmakolojik tedavi stratejilerine odaklanarak dupilumab, ensifentrin ve roflumilast gibi yeni terapötik ajanların rolünü incelemektedir.

Anahtar kelimeler: KOAH, Tedavi, Ensifentrin, Dupilumab, Roflumilast

Abstract

Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is a prevalent, preventable, and treatable condition characterized by persistent respiratory symptoms and airflow limitation. Despite the availability of standard treatments, many patients continue to experience exacerbations and progressive lung function decline. This review focuses on the latest pharmacological treatment strategies outlined in the Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) 2025 guidelines, emphasizing the role of emerging therapies such as dupilumab, ensifentrine, and roflumilast.

Keywords: COPD, Treatment, Ensifentrine, Dupilumab, Roflumilast

Yazışma Adresi: Merve Sarı AKYÜZ, Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Antalya, Türkiye

Telefon: +90 (242) 249 44 00 **e-mail:** mervce-sari@hotmail.com

ORCID No: 0000-0002-5537-2931

Geliş tarihi: 10.02.2025

Kabul tarihi: 12.03.2025

DOI: 10.17517/ksutfd.1636240

GİRİŞ

Kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH), kalıcı solunum semptomları ve hava akımı kısıtlaması ile karakterize, önlenabilir ve tedavi edilebilir bir hastalıktır (1). KOAH'ın giderek yaygın hale gelmesi ve hastalığın yönetimindeki karmaşıklık nedeniyle önemli bir küresel sağlık sorunudur (2).

KOAH'ın klinik özellikleri ve fizyopatolojisi heterojenlik göstermektedir. Bu durum tedavi seçimine yön vermekte ve tedavi yanıtını etkilemektedir. Kronik inflamasyon, esas olarak akciğer parankimini ve hava yolunu etkileyerek kalıcı solunum semptomlarına ve geri dönüşümsüz ilerleyici hava akımı kısıtlamasına yol açar ve KOAH'ın oluşumunda ve gelişiminde önemli bir rol oynar (3). Tedavide standart yaklaşım, uzun etkili muskarinik antagonist veya beta agonist (LAMA veya LABA) ve inhaler kortikosteroid (İKS) kombinasyonunu içerir. Mevcut tedaviler semptomları ve yaşam kalitesini iyileştirse de birçok hasta hâlen günlük semptomlar, alevlenmeler ve hızlanmış akciğer fonksiyonu kaybı yaşamaktadır. Bu nedenle, KOAH tedavisinde yeni tedavi seçeneklerine ihtiyaç duyulmaktadır. Hastaların dispne ve alevlenme gibi klinik özelliklerine veya inflamasyon tipi gibi biyolojik benzerliklerine göre fenotiplenmesi, belirli terapötik stratejilerden ya-

rarlanma olasılığı en yüksek olan hastaları belirlemeye yardımcı olabilir. Bu makale, Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) 2025 rehberinde güncellenen farmakolojik tedavi stratejilerine odaklanmaktadır (Tablo 1) (2).

Dupilumab

KOAH'ta tip 2 inflamasyon, özellikle eozinofilik inflamasyon ile ilişkilidir ve bu hastalarda sık alevlenme ve hızlı akciğer fonksiyonu kaybı görülmektedir. Tip 2 inflamasyonun baskın olduğu KOAH hastalarında standart tedavi rejimleri yetersiz kalabilmektedir. Bu bağlamda, tip 2 inflamasyonu hedef alan biyolojik ajanlar, KOAH tedavisinde yeni bir umut olarak ortaya çıkmıştır. Dupilumab, interlökin-4 (IL-4) ve interlökin-13 (IL-13) sinyalizasyonunu bloke eden bir anti-IL-4 reseptör- α monoklonal antikordur ve özellikle astım tedavisinde etkinliği kanıtlanmıştır (4). IL-4 ve IL-13, B lenfositlerini uyararak IgE üretimi, düz kas hücresi proliferasyonu, goblet hücresi hiperplazisi, mukus üretimi ve fibrozisi tetikler (5). Dupilumab, atopik dermatit, astım, nazal polipozisli kronik rinosinüzit, eozinofilik özofajit ve prurigo nodularis gibi çok sayıda tip 2 inflamatuvar hastalıkta kullanım için onaylanmıştır (6).

Tablo 1. Randomize kontrollü çalışmalar

Ajan	Yıl	Yazar	Randomize kontrollü çalışmalar
Dupilumab	2023	Bhatt ve ark.	Eozinofil ≥ 300 hücre/ μ L olan tip 2 inflamasyon uyumlu hastalarda endike
Dupilumab	2024	Bhatt ve ark.	Prebronkodilatör FEV1'de artış, alevlenmelerde azalma
Dupilumab	2025	Bhatt ve ark.	Orta/şiddetli KOAH alevlenmelerinde azalma
Ensifentrin	2020	Singh ve ark.	Bronkodilatasyon ve antiinflamatuvar etki, semptom kontrolü
Ensifentrin	2021	Ferguson ve ark.	Tiotropium ile birlikte kullanımda FEV1'de artış
Ensifentrin	2023	Anzueto ve ark.	Semptom kontrolü, yaşam kalitesinde iyileşme, FEV1'de artış
Roflumilast	2015	Martinez ve ark.	Postbronkodilatör FEV1'de artış, alevlenmelerde azalma
Roflumilast	2016	Martinez ve ark.	İKS-LABA ile birlikte kullanımda alevlenme sayısında azalma
Roflumilast	2018	Rabe ve ark.	Bronş biyopsisi ve balgam örneklerinde eozinofil sayısında azalma
Roflumilast	2018	Watz ve ark.	4 hafta düşük doz kullanım sonrasında standart doza geçilmesiyle toleransta artış
Roflumilast	2019	Laube ve ark.	FEV1'de artış, mukosiliyer klirens üzerine etkisiz

Dupilumabın KOAH'taki etkinliğini değerlendiren faz 3 randomize kontrollü çalışmada, kan eozinofil sayısı ≥ 300 hücre/ μ L olan ve yüksek alevlenme riski taşıyan KOAH hastalarında dupilumabın etkileri incelenmiş olup, orta/şiddetli KOAH alevlenmelerini anlamlı ölçüde azalttığı ve akciğer fonksiyonlarını iyileştirdiği gösterilmiştir (7). Çalışmanın önemli bulgularından biri, dupilumabın hem amfizemli hem de amfizemsiz hastalarda benzer şekilde etkili olduğudur. Amfizemli hastalarda dupilumab, plaseboya kıyasla alevlenme oranlarını %29 azaltırken, amfizemsiz hastalarda bu oran %31 olarak bulunmuştur. Ayrıca, dupilumab tedavisi alan hastalarda, 12. haftada prebronkodilatör FEV1'de anlamlı bir iyileşme gözlenmiştir. Amfizemli hastalarda dupilumab, FEV1'de 0,07 L'lik bir artış sağlarken, amfizemsiz hastalarda bu artış 0,09 L olarak bulunmuştur (7).

Bir diğer Faz 3 klinik çalışmada, dupilumabın KOAH hastalarında özellikle Tip 2 inflamasyon belirtileri gösteren (kan eozinofil sayısı ≥ 300 hücre/ μ L) bireylerde etkinliği değerlendirilmiştir. Çalışmada, 52 haftalık bir süre boyunca her 2 haftada bir subkutan dupilumab (300 mg) ile tedavi edilen hastalarda, plasebo grubuna kıyasla orta veya şiddetli KOAH alevlenmelerinin yıllık oranında anlamlı bir azalma gözlemlenmiştir. Dupilumab grubunda yıllık orta/şiddetli alevlenme oranı 0,86 iken, plasebo grubunda bu oran 1,30 olarak kaydedilmiştir. Bu, dupilumabın alevlenme oranını %34 oranında azalttığını göstermektedir (8). Dupilumab tedavisinin, hastaların yaşam kalitesi üzerinde de olumlu etkileri olduğu gözlemlenmiştir. Dupilumab grubunda SGRQ toplam puanındaki ortalama düşüş (iyileşme) -9,8 puan iken, plasebo grubunda bu düşüş -6,4 puan olarak kaydedilmiştir. Bu, dupilumabın hastaların yaşam kalitesinde klinik olarak anlamlı bir iyileşme sağladığını göstermektedir. Ayrıca, dupilumab tedavisi alan hastalarda, 12. haftada prebronkodilatör FEV1 (zorlu ekspirasyon hacmi) değerlerinde anlamlı bir iyileşme gözlemlenmiştir. Dupilumab grubunda FEV1'deki ortalama artış 0,139 litre iken, plasebo grubunda bu artış 0,057 litre olarak kaydedilmiştir. Bu iyileşme, 52. haftaya kadar devam etmiş ve dupilumab grubunda FEV1'deki ortalama artış 0,115 litre olarak raporlanmıştır. Çalışma boyunca, dupilumab grubunda fraksiyone ekshale nitrik oksit (FeNO) ve total IgE düzeylerinde anlamlı bir azalma kaydedilmiştir. Bu bulgular, dupilumabın tip 2 inflamasyon yollarını etkili bir şekilde baskıladığını göstermektedir (8). Ancak, bu bulguların daha geniş hasta popülasyonlarında doğrulanması ve uzun vadeli etkilerinin değerlendirilmesi gerekmektedir.

GOLD 2025 raporunda, kombine tedavi (LABA++LAMA+İKS) ile tedavi edilen hastalarda alevlenmelerin devam etmesi halinde, eozinofil düzeyi ≥ 300 hücre/ μ L ve kronik bronşit semptomları da mevcut ise tedaviye dupilumab eklenebileceği önerilmektedir (2,8,9).

En sık bildirilen yan etkiler arasında COVID-19, nazofarenjit, baş ağrısı ve KOAH alevlenmeleri yer almaktadır. Enjeksiyon bölgesi reaksiyonları gibi hafif yan etkiler daha sık görülmüştür (7). Bu bulgular, dupilumabın KOAH hastalarında güvenli bir tedavi seçeneği olabileceğini düşündürmektedir (8).

Ensifentrin

Ensifentrin, fosfodiesteraz 3 (PDE3) ve fosfodiesteraz 4 (PDE4) enzimlerini inhibe eden, inhalasyon yoluyla uygulanan yeni bir ajan olarak dikkat çekmektedir. Bu enzimlerin inhibisyonu, hem bronkodilatasyon hem de antiinflamatuvar etkiler sağlayarak KOAH tedavisinde çift etkili bir mekanizma sunmaktadır (10). Ensifentrin, PDE3 ve PDE4 enzimlerini inhibe ederek siklik adenozin monofosfat (cAMP) ve siklik guanozin monofosfat (cGMP) seviyelerini artırır. PDE3 inhibisyonu, havayolu düz kaslarında dilatasyon sağlarken, PDE4 inhibisyonu inflamatuvar hücre aktivasyonunu azaltarak antiinflamatuvar etkiler gösterir. Bu çift etkili inhibisyon, hem bronkodilatasyon hem de inflamasyonun kontrol altına alınması açısından sinerjik bir etki yaratabilir (11,12).

Singh ve arkadaşları tarafından yapılan bir faz IIb çalışmada, ensifentrinin KOAH hastalarında akciğer fonksiyonları ve semptomlar üzerindeki etkileri değerlendirilmiştir. Çalışmada, postbronkodilatör FEV1 değeri %40-80 olan KOAH hastalarına 4 hafta boyunca günde iki kez nebulizatör ile 0,75 mg, 1,5 mg, 3 mg veya 6 mg ensifentrin veya plasebo uygulanmıştır. Çalışmanın birincil sonucu, 4. haftada plasebo ile karşılaştırıldığında pik FEV1 değerindeki değişim olarak belirlenmiştir. Tüm ensifentrin dozları, plaseboya kıyasla anlamlı bir şekilde pik FEV1'de artış sağlamıştır ($p \leq 0,0001$). En yüksek etki 3 mg dozunda gözlenmiş ve plaseboya kıyasla 200 mL'lik bir artış sağlanmıştır. Ayrıca, 0,75 mg ile 3 mg arasında doz-yanıt ilişkisi gözlenirken, 6 mg dozunda bu etki plato çizmiştir (10). Ensifentrin, sadece akciğer fonksiyonlarını iyileştirmekle kalmamış, aynı zamanda KOAH semptomlarını da anlamlı ölçüde azaltmıştır. Çalışmada, E-RS™-COPD anketi ile değerlendirilen solunum semptomlarında tüm ensifentrin dozlarında plaseboya kıyasla anlamlı iyileşmeler gözlenmiştir. Özellikle, 4. haftada TDI (Transition Dyspnoea Index) skorunda 1,11 ile 1,64 birim arasında değişen iyileşmeler kaydedilmiştir. Bu değerler,

TDI için klinik olarak anlamlı kabul edilen 1 birimlik iyileşmenin üzerindedir. Ayrıca, St. George's Solunum Anketi (SGRQ-C) skorlarında da plaseboya kıyasla sayısal iyileşmeler gözlenmiş, ancak bu iyileşmeler istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Bununla birlikte, hastaların global değerlendirme skorlarında tüm ensifentrin dozlarında plaseboya kıyasla anlamlı iyileşmeler kaydedilmiştir. Bu bulgular, ensifentrinin sadece akciğer fonksiyonlarını değil, aynı zamanda hastaların günlük yaşam kalitesini de iyileştirebileceğini düşündürmektedir. Ensifentrin, çalışmalar boyunca iyi bir güvenlik ve tolerabilite profili sergilemiştir (10,13). Tüm dozlarda advers olay oranları plasebo ile benzer bulunmuş ve çoğu advers olay hafif veya orta şiddette olmuştur. En sık bildirilen advers olaylar öksürük, dispne ve produktif öksürük olmuştur. Ciddi advers olaylar nadir görülmüş ve çoğu durumda çalışma ilacı ile ilişkili bulunmamıştır. Ayrıca, elektrokardiyogram (EKG) parametrelerinde veya laboratuvar testlerinde tedaviye bağlı anlamlı değişiklikler gözlenmemiştir (10).

Ensifentrinin tiotropium gibi LAMA ile birlikte kullanımının etkileri de değerlendirilmiştir. Ferguson ve arkadaşlarının yürüttüğü bir çalışmada, ensifentrinin tiotropium ile birlikte kullanımının KOAH hastalarında akciğer fonksiyonlarını ve yaşam kalitesini önemli ölçüde iyileştirdiği bulunmuştur. Bu çalışmada, 416 KOAH hastası rastgele olarak ensifentrin (0,375 mg, 0,75 mg, 1,5 mg, 3 mg) veya plasebo ile tiotropium kombinasyonuna atanmıştır. Ensifentrinin tüm dozları, plaseboya kıyasla istatistiksel olarak anlamlı ve doza bağlı bir şekilde zirve FEV1 (1. saniyedeki zorlu ekspirasyon hacmi) artışı sağlamıştır. Özellikle 3 mg dozunda, plaseboya göre 124,2 mL'lik bir FEV1 artışı gözlenmiştir ($p<0,001$). Ayrıca, ensifentrinin 3 mg dozunda, 12 saatlik ortalama FEV1'de de anlamlı bir iyileşme görülmüştür (87,3 mL; $p=0,011$). Bu bulgular, ensifentrinin sadece kısa süreli değil, uzun süreli bronkodilatör etkilerinin de olduğunu göstermektedir (14).

Ensifentrinin uzun dönem etkileri, ENHANCE-1 ve ENHANCE-2 çalışmalarında değerlendirilmiştir. Bu çalışmalar, orta ve şiddetli KOAH tanısı almış 40-80 yaş arası hastalar üzerinde yapılmıştır. Ensifentrin tedavisi, plaseboya kıyasla 12. haftada ortalama FEV1 AUC0-12h değerlerinde anlamlı bir iyileşme sağlamıştır. ENHANCE-1 çalışmasında 87 mL (%95 GA, 55-119; $p<0,001$), ENHANCE-2 çalışmasında ise 94 mL (%95 GA, 65-124; $p<0,001$) artış gözlenmiştir. Bu bulgular, ensifentrinin bronkodilatör etkisinin gün boyunca devam ettiğini göstermektedir. Ayrıca, ensifentrin tedavisi KOAH semptomlarını ve yaşam kalitesini de iyileştirmiştir. ENHANCE-1 çalışmasında, 24. haftada E-RS (Evaluating Respiratory

Symptoms) skorlarında plaseboya kıyasla anlamlı bir iyileşme gözlenmiştir (-1,0; $p=0,011$). Ayrıca, St. George's Respiratory Questionnaire (SGRQ) skorlarında da anlamlı bir düzelme saptanmıştır (-2,3; $p=0,025$). Ancak, ENHANCE-2 çalışmasında bu etki istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte, yine de plaseboya kıyasla daha iyi sonuçlar elde edilmiştir (15).

Ensifentrin, KOAH tedavisinde hem bronkodilatör hem de antiinflamatuvar etkileri ile öne çıkan yeni bir tedavi seçeneğidir. Özellikle tiotropium gibi mevcut tedavilere ek olarak kullanıldığında, akciğer fonksiyonlarını ve yaşam kalitesini önemli ölçüde iyileştirebilmektedir. GOLD 2025 KOAH rehberinde, dispnenin ön planda olduğu hastalarda ikili bronkodilatör tedaviye rağmen semptom kontrolü sağlanamadığında inhaler cihaz veya molekül değişikliği, pulmoner rehabilitasyon gibi farmakolojik olmayan tedavilerin eklenebileceği ve temin edilebilirse tedaviye ensifentrin eklenmesi önerilmektedir (2).

Paralel faz III çalışmalarda, standart nebulizatör yoluyla verilen ensifentrin, akciğer fonksiyonunu ve dispneyi önemli ölçüde iyileştirmiştir; ancak yaşam kalitesi üzerinde tutarsız etkileri olmuştur (15). Alevlenme oranında bir azalma olduğu öne sürülmüştür; ancak hasta popülasyonları alevlenme riski açısından zenginleştirilmemiştir. GOLD 2025 rehberinde, çalışmaların ensifentrinin LABA+LAMA veya LABA+LAMA+İKS tedavisi üzerine eklenmesinin etkisini değerlendirmek üzere tasarlanmadığı, bu nedenle bu ajanın tedavi algoritmasında tam olarak konumlandırılmasının zorlaştığı vurgulanmıştır (2).

Roflumilast

Fosfodiesteraz-4 (PDE4) inhibitörü olan roflumilast, şiddetli KOAH ve kronik bronşiti olan hastalarda alevlenmeleri azaltmak amacıyla kullanılan önemli bir tedavi seçeneğidir. Roflumilast, PDE4 enzimini inhibe ederek hücre içi cAMP seviyelerini artırır ve böylece havayolu inflamasyonunu azaltır. Bu antiinflamatuvar etki, özellikle şiddetli KOAH hastalarında alevlenme sıklığını azaltmada önemli bir rol oynar. Roflumilast, doğrudan bronkodilatör aktivitesi olmayan, günde bir kez kullanılan oral bir ilaçtır.

REACT çalışması, roflumilastın inhale kortikosteroid (İKS) ve uzun etkili beta agonist (LABA) kombinasyonu ile kontrol altına alınamayan şiddetli KOAH hastalarında orta ve şiddetli atak sıklığını anlamlı derecede azalttığını göstermiştir. Bu çalışmada, roflumilast grubunda orta-şiddetli atak oranı plasebo grubuna kıyasla %13,2 daha düşük bulunmuştur (18). Ayrıca, roflumilast tedavisi, akciğer fonksiyonlarında da iyileşme

sağlamıştır. Postbronkodilatör FEV1 değerleri, roflumilast grubunda plaseboya kıyasla 52 mL artarken, plasebo grubunda 4 mL azalmıştır ($p<0,0001$) (18).

ROBERT çalışması, roflumilastın KOAH hastalarında bronşiyal mukozal inflamasyon üzerindeki antiinflamatuar etkilerini değerlendirmiştir. Bu çalışmada, roflumilast tedavisi, bronşiyal biyopsi örneklerinde eozinofil sayısında plaseboya kıyasla belirgin bir azalma ile ilişkilendirilmiştir (tedavi oranı: 0,53; $p=0,0046$). Ayrıca, indüklenmiş balgam örneklerinde de eozinofil sayılarında anlamlı düşüşler gözlenmiştir (19). Bu bulgular, roflumilastın eozinofilik inflamasyonu hedef alarak antiinflamatuar etki gösterdiğini düşündürmektedir.

RE²SPOND çalışması, roflumilastın şiddetli ve çok şiddetli KOAH'ı olan, kronik bronşit öyküsü bulunan ve önceki yılda iki veya daha fazla alevlenme yaşayan hastalarda, İKS-LABA kombinasyonuna ek olarak kullanıldığında etkinliğini değerlendirmiştir. Çalışmanın birincil sonucu, roflumilastın orta veya şiddetli KOAH alevlenmelerinin oranını plaseboya kıyasla %8,5 azalttığını göstermiştir. Ancak bu azalma istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p=0,163$). Bununla birlikte, roflumilastın özellikle son bir yılda üçten fazla alevlenme yaşayan veya bir veya daha fazla hastaneye yatış öyküsü olan hastalarda alevlenme oranlarını anlamlı şekilde azalttığı gözlemlenmiştir (20).

Roflumilastın yüksek dozda (500 µg) kullanımı, özellikle tedavinin ilk haftalarında ishal, bulantı, baş ağrısı, iştahsızlık, uykusuzluk ve karın ağrısı gibi yan etkilere neden olabilmekte ve bu durum tedavinin erken kesilmesine yol açabilmektedir. OPTIMIZE çalışması, roflumilastın 4 hafta boyunca düşük dozda (250 µg/gün) başlanıp daha sonra standart doza (500 µg/gün) çıkılmasının tedaviye devam oranlarını artırdığını göstermiştir. Bu grupta, tedaviyi erken bırakma oranı %18,4 iken, sürekli 500 µg/gün dozunda tedavi alan grupta bu oran %24,6 olarak bulunmuştur (21).

Laube ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada, eski sigara içen ve hem KOAH hem de kronik bronşit tanısı olan hastalarda roflumilastın mukosilyer klirens üzerindeki etkisi incelenmiştir. Bu çalışma sonucunda roflumilastın 4 haftalık kullanımının mukosilyer klirens üzerine etkisinin olmadığı bildirilmiştir. Bununla birlikte, roflumilast tedavisi sonrasında FEV1 değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir iyileşme gözlenmiştir (22).

2018 yılına ait randomize kontrollü çalışma, roflumilastın özellikle sık alevlenme öyküsü olan, hastaneye

yatış geçmişi bulunan ve yüksek bazal eozinofil sayısı-na sahip KOAH hastalarında etkili bir tedavi seçeneği olduğunu göstermektedir. Bu çalışmada, bazal eozinofil sayısı ≥ 150 hücre/µL olan hastalarda, roflumilast ile orta veya şiddetli alevlenme oranları %19,1, şiddetli alevlenme oranları ise %22,4 oranında azalmıştır (23).

GOLD 2025 rehberinde, LABA+LAMA ile tedavi edilen, eozinofil sayısı <100 hücre/µL olan ve sık alevlenme ile seyreden hastalarda FEV1 <50 ise ve kronik bronşit semptomları da eşlik ediyorsa tedaviye roflumilast eklenebileceği önerilmektedir. LABA+LAMA+İKS ile tedavi edilen hastalarda (veya eozinofil sayısı <100 hücre/µL olanlarda) hâlen alevlenmeler varsa; FEV1 <50 , kronik bronşit semptomları ve daha önce ciddi alevlenme öyküsü olan hastalarda tedaviye roflumilast eklenmesi önerilmektedir (2,18,24).

TARTIŞMA

KOAH tedavisinde mevcut farmakolojik yaklaşımlar, semptomların kontrol altına alınması ve alevlenmelerin önlenmesi açısından kritik bir rol oynasa da, hastalığın heterojen yapısı ve ilerleyici doğası nedeniyle tedaviye yanıt bireysel farklılıklar göstermektedir. GOLD 2025 rehberinin güncellenmesiyle birlikte, KOAH hastalarının fenotiplendirilmesi ve biyolojik belirteçlere dayalı hedefe yönelik tedavilerin önemi giderek artmaktadır. Bu kapsamda, dupilumab, ensifentrin ve roflumilast gibi yeni ajanlar, KOAH tedavisinde umut verici seçenekler olarak ortaya çıkmıştır (2,16,17).

Dupilumab, tip 2 inflamasyonun baskın olduğu KOAH hastalarında etkili bir tedavi seçeneği olarak dikkat çekmektedir. Yapılan Faz 3 klinik çalışmalar, dupilumabın alevlenme oranlarını %34 oranında azalttığını ve akciğer fonksiyonlarını anlamlı düzeyde iyileştirdiğini göstermiştir. Ayrıca, hastaların yaşam kalitesini ölçen parametrelerde belirgin iyileşmeler elde edilmiş ve dupilumabın hastalar tarafından tolere edilebilir bir güvenlik profiline sahip olduğu gözlemlenmiştir. Bununla birlikte, dupilumabın uzun vadeli etkilerinin ve daha geniş hasta popülasyonlarındaki etkinliğinin belirlenmesi için daha fazla çalışma gerekmektedir (7-9).

Ensifentrin, KOAH hastalarında dual etki sağlayan bir PDE3 ve PDE4 inhibitörü olarak öne çıkmaktadır. Klinik çalışmalar, ensifentrinin FEV1 değerlerinde anlamlı artış sağladığını ve dispneyi azalttığını ortaya koymuştur. Tiotropium gibi uzun etkili bronkodilatörlerle kombine edildiğinde de anlamlı faydalar sağlayan ensifentrinin mevcut tedavilere ek olarak kullanılmasının KOAH hastalarında semptom yönetimini

iyileştirebileceği belirtilmektedir. Ancak, GOLD 2025 rehberinde, ensifentrinin diğer tedavi rejimleri üzerine eklenmesinin etkisini değerlendiren çalışmaların eksikliği nedeniyle tedavi algoritmasındaki yerinin netleşmemiş olduğu vurgulanmaktadır. Ayrıca, şu an için yalnızca Amerika Birleşik Devletleri'nde bulunması, küresel erişimi açısından bir kısıtlama oluşturmaktadır (2,10,14,15).

Roflumilast, özellikle ağır KOAH hastalarında ve kronik bronşit semptomları bulunan bireylerde alevlenme riskini azaltmak amacıyla kullanılan PDE4 inhibitörü bir ajan olarak etkinliğini kanıtlamıştır. Klinik çalışmalar, roflumilastın KOAH hastalarında orta ve şiddetli alevlenmeleri azaltırken, akciğer fonksiyonlarında da belirgin iyileşme sağladığını ortaya koymuştur. Ancak, yan etkilerinin daha belirgin olması (ishal, baş ağrısı, iştahsızlık, kilo kaybı vb.) ve tedaviyi bırakma oranlarının görece yüksek olması, roflumilastın kullanımını sınırlayabilecek faktörler arasında yer almaktadır. GOLD 2025 rehberinde, roflumilastın eozinofil sayısı 100 hücre/ μ L altında olan ve sık alevlenme öyküsü olan hastalarda LABA+LAMA veya LABA+LAMA+İKS kombinasyonuna eklenmesi önerilmektedir. Ancak, bu tedavi seçeneğinin optimal hasta profili açısından daha iyi tanımlanması gerekmektedir (2,18-24).

SONUÇ

KOAH tedavisinde bireyselleştirilmiş yaklaşımların ve yeni farmakolojik ajanların rolü giderek artmaktadır. Dupilumab, tip 2 inflamasyonu baskılayan etkisiyle alevlenmeleri azaltmada; ensifentrin, bronkodilatasyon ve antiinflamatuvar etkileriyle semptom yönetiminde; roflumilast ise özellikle kronik bronşit özellikleri taşıyan hastalarda alevlenmeleri azaltmada öne çıkmaktadır. Bununla birlikte, bu ajanların uzun dönem etkinlik ve güvenlik profillerinin daha iyi anlaşılabilmesi için geniş kapsamlı klinik çalışmaların ve gerçek dünya verilerinin çok değerli olacağı açıktır. KOAH tedavi paradigması, bireyselleştirilmiş ve biyobelirteç temelli yaklaşımlar sayesinde daha etkili hale gelebilecek olup, bu konuda yapılacak yeni araştırmalar önümüzdeki yıllarda tedavi seçeneklerini daha da çeşitlendirecektir.

Yazar katkı ve çıkar çatışması beyanı: Yazar, yazının tüm evrelerine katkı sağladığını ve çıkar çatışması olmadığını beyan eder.

Finansal destek: Yok.

Etik kurul: Derlemede insan/hayvan unsuru bulunmamaktadır ve etik onay gerektirmemektedir.

KAYNAKLAR

1. Celli B, Fabbri L, Criner G, Martinez FJ, Mannino D, Vogelmeier C, et al. Definition and nomenclature of chronic obstructive pulmonary disease: time for its revision. *Am J Respir Crit Care Med.* 2022;206(11):1317-1325.
2. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: 2025 report. 2025. Available at: <https://goldcopd.org/2025-gold-report/>.
3. Brightling C, Greening N. Airway inflammation in COPD: progress to precision medicine. *Eur Respir J.* 2019;54(2):1900651.
4. Ricciardolo FLM, Bertolini F, Carriero V. The role of dupilumab in severe asthma. *Biomedicines.* 2021;9(9):1096.
5. Kolkhir P, Akdis CA, Akdis M, Bachert C, Bieber T, Canonica GW, et al. Type 2 chronic inflammatory diseases: targets, therapies and unmet needs. *Nat Rev Drug Discov.* 2023;22(9):743-767.
6. McCann MR, Kosloski MP, Xu C, Davis JD, Kamal MA. Dupilumab: mechanism of action, clinical, and translational science. *Clin Transl Sci.* 2024;17(8):e13899.
7. Bhatt SP, Rabe KF, Hanania NA, Vogelmeier CF, Bafadhel M, Christenson SA, et al. Dupilumab reduces exacerbations and improves lung function in patients with chronic obstructive pulmonary disease and emphysema: phase 3 randomized trial (BOREAS). *Respir Med.* 2025;236:107846.
8. Bhatt SP, Rabe KF, Hanania NA, Vogelmeier CF, Bafadhel M, Christenson SA, et al. Dupilumab for COPD with blood eosinophil evidence of type 2 inflammation. *N Engl J Med.* 2024;390(24):2274-2283.
9. Bhatt SP, Rabe KF, Hanania NA, Vogelmeier CF, Cole J, Bafadhel M, et al. Dupilumab for COPD with type 2 inflammation indicated by eosinophil counts. *N Engl J Med.* 2023;389(3):205-214.
10. Singh D, Martinez FJ, Watz H, Bengtsson T, Maurer BT. A dose-ranging study of the inhaled dual phosphodiesterase 3 and 4 inhibitor ensifentrine in COPD. *Respir Res.* 2020;21(1):47.
11. Banner KH, Press NJ. Dual PDE3/4 inhibitors as therapeutic agents for chronic obstructive pulmonary disease. *Br J Pharmacol.* 2009;157(6):892-906.
12. de Boer J, Philpott AJ, van Amsterdam RG, Shahid M, Zaagsma J, Nicholson CD. Human bronchial cyclic nucleotide phosphodiesterase isoenzymes: biochemical and pharmacological analysis using selective inhibitors. *Br J Pharmacol.* 1992;106(4):1028-1034.
13. Singh D, Lea S, Mathioudakis AG. Inhaled phosphodiesterase inhibitors for the treatment of chronic obstructive pulmonary disease. *Drugs.* 2021;81(16):1821-1830.
14. Ferguson GT, Kerwin EM, Rheault T, Bengtsson T, Rickard K. A dose-ranging study of the novel inhaled dual PDE 3 and 4 inhibitor ensifentrine in patients with COPD receiving maintenance tiotropium therapy. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2021;16:1137-1148.
15. Anzueto A, Barjaktarevic IZ, Siler TM, Rheault T, Bengtsson T, Rickard K, et al. Ensifentrine, a novel phosphodiesterase 3 and 4 inhibitor for the treatment of chronic obstructive pulmonary disease: randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter phase III trials (the ENHANCE trials). *Am J Respir Crit Care Med.* 2023;208(4):406-416.
16. Singh D, Agusti A, Martinez FJ, Papi A, Pavord ID, Wedzicha JA, et al. Blood eosinophils and chronic obstructive pulmonary disease: a Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease Science Committee 2022 review. *Am J Respir Crit Care Med.* 2022;206(1):17-24.

17. Fieldes M, Bourguignon C, Assou S, Nasri A, Fort A, Vachier I, et al. Targeted therapy in eosinophilic chronic obstructive pulmonary disease. *ERJ Open Res.* 2021;7(2):00437-2020.
18. Martinez FJ, Calverley PM, Goehring UM, Brose M, Fabbri LM, Rabe KF. Effect of roflumilast on exacerbations in patients with severe chronic obstructive pulmonary disease uncontrolled by combination therapy (REACT): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet.* 2015;385(9971):857-866.
19. Rabe KF, Watz H, Baraldo S, Pedersen F, Biondini D, Bagul N, et al. Anti-inflammatory effects of roflumilast in chronic obstructive pulmonary disease (ROBERT): a 16-week, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Respir Med.* 2018;6(11):827-836.
20. Martinez FJ, Rabe KF, Sethi S, Pizzichini E, McIvor A, Anzueto A, et al. Effect of roflumilast and inhaled corticosteroid/long-acting β 2-agonist on chronic obstructive pulmonary disease exacerbations (RE(2)SPOND): a randomized clinical trial. *Am J Respir Crit Care Med.* 2016;194(5):559-567.
21. Watz H, Bagul N, Rabe KF, Rennard S, Alagappan VK, Román J, et al. Use of a 4-week up-titration regimen of roflumilast in patients with severe COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2018;13:813-822.
22. Laube BL, Carson KA, Sharpless G, Paulin LM, Hansel NN. Mucociliary clearance in former tobacco smokers with both chronic obstructive pulmonary disease and chronic bronchitis and the effect of roflumilast. *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv.* 2019;32(4):189-199.
23. Martinez FJ, Rabe KF, Calverley PMA, Fabbri LM, Sethi S, Pizzichini E, et al. Determinants of response to roflumilast in severe chronic obstructive pulmonary disease: pooled analysis of two randomized trials. *Am J Respir Crit Care Med.* 2018;198(10):1268-1278.
24. Rabe KF, Calverley PMA, Martinez FJ, Fabbri LM. Effect of roflumilast in patients with severe COPD and a history of hospitalisation. *Eur Respir J.* 2017;50(1):1700158.