

Ağır Astımda Biyolojik Tedavilerin Küçük Havayolu Parametreleri Üzerine Etkisi: Gerçek Yaşam Verileri

Sinem İnan¹ 

1. İzmir Şehir Hastanesi, İmmünoloji ve Alerji Hastalıkları Kliniği, İzmir

Amaç

Ağır astımda küçük hava yolu disfonksiyonu (KHD), persistan hava akımı kısıtlılığının önemli bir bileşeni olup semptom kontrolü, hastalık şiddeti ve solunum fonksiyonlarındaki bozulma ile yakından ilişkilidir (1,2). Vital kapasitenin %25-%75 arasındaki zorlu ekspiratuar akım (FEF%25-75) değerindeki azalma, KHD'ünü göstererek astım gelişimi ve ilerlemesiyle ilişkilendirilmiştir (3-5). Son yıllarda ağır astım tedavisinde kullanılan biyolojik ajanların klinik sonuçlar, alevlenme sıklığı ve genel akciğer fonksiyonları üzerindeki olumlu etkileri gösterilmiş olmakla birlikte, küçük havayolu fonksiyonları üzerindeki etkilerine ilişkin gerçek yaşam verileri halen sınırlıdır (6,7). Bu çalışmada ağır astımlı hastalarda biyolojik tedavilerin solunum fonksiyonları, özellikle küçük havayolu ile ilişkili spirometrik parametreler üzerindeki etkisinin gerçek yaşam verileriyle değerlendirilmesi amaçlandı.

Gereç ve Yöntem

Bu retrospektif tek merkezli çalışmaya 01.11.2023-01.04.2026 tarihleri arasında İzmir Şehir Hastanesi Alerji polikliniğimizde takip edilen biyolojik tedavi başlanan ve tedavi öncesi ile tedavi süresinde/sonrası solunum fonksiyon testi verilerine ulaşılabilen 51 ağır astım hastası dahil edildi. Demografik özellikler, periferik kan eozinofil düzeyleri, total IgE değerleri ve biyolojik ajan tedavi süreleri kaydedildi. Tedavi öncesi ve sonrası spirometrik parametreler olarak FEV1, FEF %25-75 ve FEV1/FVC oranı

değerlendirildi ve eşleştirilmiş analizler ile karşılaştırıldı. Ayrıca, tedavi yanıtının biyolojik ajan bazında daha ayrıntılı değerlendirilebilmesi amacıyla yalnızca tek biyolojik ajan (monoterapi) kullanan 41 hastada omalizumab, mepolizumab ve benralizumab grupları için alt grup analizleri yapıldı.

Bulgular

Tüm kohortta hastaların medyan yaşı 49 (18-77) olup, %74.5'i (n=38) kadındı. Medyan eozinofil düzeyi 510 hücre/ μ L ve total IgE düzeyi 248 IU/mL olarak saptandı. Biyolojik ajan kullanımının genel medyan süresi 15 (2-84) aydı. Hastaların biyolojik tedavi öncesi ve sonrasında yapılan SFT analizinde, medyan FEF %25-75 değerinin %45'ten %66'ya ($p<0,001$), FEV1 değerinin %68'den %79'a ($p<0,001$) ve FEV1/FVC oranında ise medyan düzeyde 76'dan 77'ye daha sınırlı ama istatistiksel olarak anlamlı bir artış saptandı ($p=0,006$). Tek biyolojik ajan (monoterapi) alan 41 hastanın alt grup analizlerinde; Omalizumab grubunda (n=12) medyan FEF %25-75 değeri %41'den %70'e ($p<0,001$), mepolizumab grubunda (n=15) %36'dan 58'e ($p=0,006$), benralizumab grubunda (n=14) ise %54'ten %66'ya ($p=0,035$) anlamlı artış saptandı. Benralizumab grubunda ayrıca medyan FEV1 değerinin %74'ten %83,5'e ($p=0,033$) ve medyan FEV1/FVC oranının 78'den 81,5'e ($p=0,001$) yükseldiği saptandı.

Tablo 1. Hastaların Demografik Verileri (n:51)

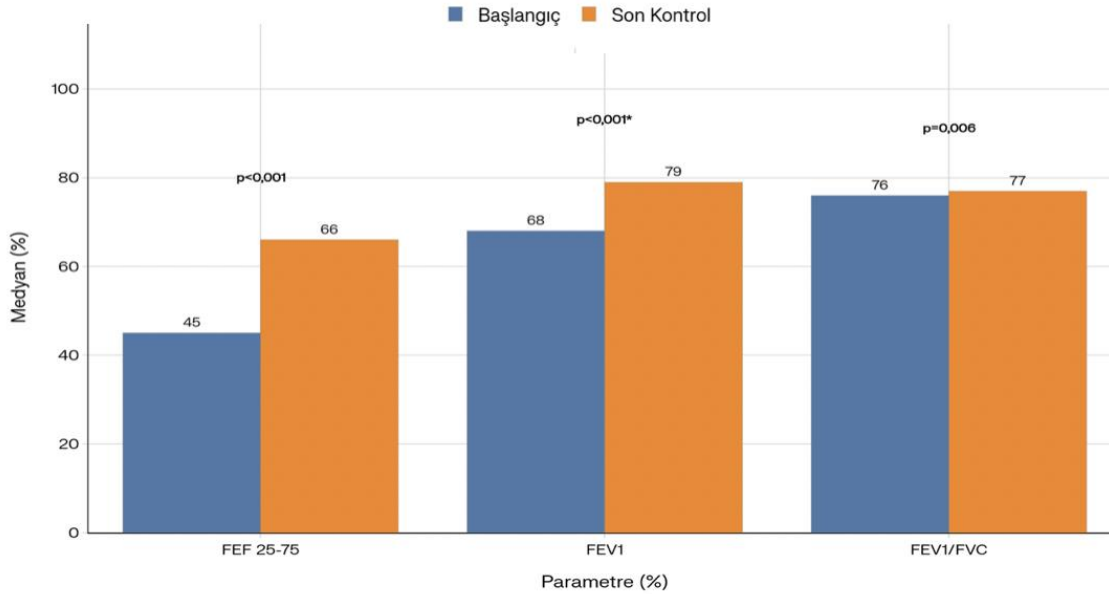
Parametre	
Yaş	48.9 ± 14.7 49 (18-77) 12 (%23.5) 25(%49.0) 14(%27.5)
18-39 yaş 40-60yaş ≥60 yaş	
Cinsiyet (K/E)	38 (%74.5) / 13 (%25.5)
Eozinofil düzeyi (hücre/µL)	510 (52 - 2180)
Total IgE(IU/mL)	248 (5 - 2500)
Biyolojik ajanlar (n,%)	
Omalizumab	17 (%33.3)
Mepolizumab	23 (%45.1)
Benralizumab	22 (%43.1)
Dupilumab	1 (%2)
FEV1%	66.9±19.2 68(28-121)
FEF25-75%	48,8 ± 25.5 45(13-162)
FEV1/FVC	74.6±10.6 76(48-95)

Tablo 2. Biyolojik ajan alt gruplarına göre tedavi öncesi ve sonrası solunum parametrelerin karşılaştırması

Biyolojik Ajan	Tedavi Süresi	Pre-FEF %25-75	Post-FEF %25-75	p değeri	Pre %FEV1	Post %FEV1	p değeri	Pre FEV1/FVC	Post FEV1/FVC	p değeri
Omalizumab n:12	16ay (4-52)	41 (19-162)	70 (27-188)	<0.001	68 (28-121)	78 (51-101)	0.139	75 (63-95)	78 (62-108)	0.078
Mepolizumab n:15	18ay (8-54)	36 (14-86)	58 (25-99)	0.006	61 (28-87)	74 (42-104)	0.051	71 (53-95)	76 (49-92)	0.826*
Benralizumab n:14	14 ay (3-24)	54 (13-88)	66 (24-102)	0.035*	74 (31-99)	84 (38-116)	0.033	78 (47-89)	82 (52-93)	0.001

Şekil 1. Tüm hastaların (n=51) biyolojik tedavi öncesi ve sonrası solunum parametrelerinin karşılaştırması. Değerler medyan (%) olarak sunulmuştur. Başlangıç değerleri: FEF 25-75: 45 (13–162), Ort 48,8±25,5; FEV1: 68 (28–121), Ort 66,9±19,2; FEV1/FVC: 76 (47–95), Ort 74,6±10,6. Son kontrol değerleri: FEF 25-75: 66 (22–188), Ort 63,7±27,8; FEV1: 79 (38–116), Ort 76,5±17,4; FEV1/FVC: 77 (49–108), Ort 78,2±11,2.

*FEV1 için Wilcoxon işaretli sıra testi kullanılmıştır; diğer parametreler için paired t-test uygulanmıştır.



Sonuç

Bu gerçek yaşam kohortunda ağır astım hastalarında biyolojik tedavilerin solunum fonksiyonlarında iyileşme ile ilişkili olduğu, bu etkinin özellikle küçük havayolu ile ilişkili spirometrik parametrelerde daha belirgin olarak ortaya çıktığı görüldü. En tutarlı düzelme hem tüm kohortta hem de monoterapi alt gruplarında FEF %25-75 parametresinde izlenmiş olup, bu bulgu küçük havayolu yanıtının değerlendirilmesinde FEF %25-75'in pratik ve yararlı bir belirteç olabileceğini düşündürmektedir. Ayrıca, biyolojik tedavilerin ağır astımda yalnızca semptom kontrolü ve alevlenme azaltımı açısından değil, küçük havayolu fonksiyonlarının iyileştirilmesi açısından da önemli katkılar sağlayabileceği anlaşılmaktadır. Bu nedenle FEF %25-75'in, özellikle tip 2 inflamasyon baskın ağır astım fenotiplerinde, biyolojik tedavi yanıtının izlenmesinde tamamlayıcı bir parametre olarak dikkate alınması yararlı olabilir. Bununla birlikte, farklı biyolojik ajanların küçük havayolu fonksiyonları üzerindeki etkilerini daha net ortaya koyabilmek için daha geniş örneklemli, prospektif ve çok merkezli çalışmalara gereksinim vardır.

Anahtar Kelimeler: Ağır astım, küçük havayolları, biyolojik ajan, omalizumab, mepolizumab, benralizumab, FEF %25-75

Kaynaklar

1. Siora A, Vontetsianos A, Chynkiamis N, Anagnostopoulou C, Bartziokas K, Anagnostopoulos N, et al. Small airways in asthma: From inflammation and pathophysiology to treatment response. *Respir Med.* 2024 Feb;222:107532.
2. Toumpanakis D, Usmani OS. Small airways in asthma: Pathophysiology, identification and management. *Chin Med J Pulm Crit Care Med.* 2023 Sep 13;1(3):171-180.
3. Lipworth B, Manoharan A, Anderson W. Sessiz bölgenin kilidini açmak: küçük hava yolu astım fenotipi. *Lancet Respira Med.* 2014;2(6):497–506. 10.1016/s2213-2600(14)70103-1.
4. Chiu HY, Hsiao YH, Su KC, Lee YC, Ko HK, Perng DW. Small airway dysfunction by impulse oscillometry in symptomatic patients with preserved pulmonary function. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2020;8(1):229–35.e3
5. Rao DR, Gaffin JM, Baxi SN, Sheehan WJ, Hoffman EB, Phipatanakul W. The utility of

forced expiratory flow between 25% and 75% of vital capacity in predicting childhood asthma morbidity and severity. *J Asthma*. 2012 Aug;49(6):586-92.

6. Chan R, Lipworth BJ. Impact of Biologic Therapy on the Small Airways Asthma Phenotype. *Lung*. 2022 Dec;200(6):691-696.

7. Abdo M, Watz H, Veith V, Kirsten A-M, Biller H, Pedersen F, et al. Small airway dysfunction as predictor and marker for clinical response to biological therapy in severe eosinophilic asthma: a longitudinal observational study. *Respir Res*. 2020;21:278. 10.1186/s12931-020-01543-5