



doi • 10.5578/tt.20219910
Tuberk Toraks 2021;69(1):84-93
Geliş Tarihi/Received: 20.12.2020 • Kabul Ediliş Tarihi/Accepted: 05.01.2021

DERLEME
REVIEW

ABPA'lı hastalarda biyolojik tedaviler

Merve ERKOÇ (ID)
Ömür AYDIN (ID)
Sevim BAVBEK (ID)

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı,
İmmünoloji ve Alerji Bilim Dalı, Ankara, Türkiye
Division of Immunology and Allergy, Department of Chest Diseases,
Ankara University Faculty of Medicine, Ankara, Turkey

ÖZ

ABPA'lı hastalarda biyolojik tedaviler

Alerjik Bronkopulmoner Aspergillozis (ABPA); *Aspergillus fumigatus*'a karşı Tip 1 aşırı duyarlılığın neden olduğu tekrarlayan pulmoner opasiteler ve bronşektazi ile karakterize bir akciğer hastalığıdır. Astım hastalığının önemli bir parçasıdır ve genelde ağır seyreder. Hastalığın patogeneğinde *A. fumigatus*'a karşı immüno globulinler, Th2 kaynaklı IL-4, IL-5 ve IL-13 gibi sitokinler ve eozinofilik inflamasyonun rol oynadığı düşünülmektedir. Patogenezde yer alan IL-4, IL-5, IL-13 ve IgE'yi hedef alan monoklonal antikolar daha önce astımlı hastalarda kullanılmıştır. Alevlenmeler ve remisyonlarla seyreden ABPA'nın temel tedavisi oral kortikosteroidlerdir (OKS). Ancak kortikosteroid dozunun azaltılmadığı ya da yan etkisinin geliştiği durumlarda monoklonal antikolar tedaviye eklenebilir. Buradan yola çıkarak tüm bu sitokin ve mediatorleri hedefleyen; omalizumab, mepolizumab, benralizumab ve dupilumab gibi monoklonal antikolar ABPA'lı hastalarda uygulanmıştır. Omalizumab ile alevlenmelerde ve OKS gereksiniminde azalma, astım semptomlarında iyileşme ve solunum fonksiyon parametrelerinde düzelme gösterilmiştir. Mepolizumab ile OKS dozunda azalma, kan eozinofil sayısında azalma, klinik iyileşme ve radyolojik düzelme görülmüştür. Benralizumab ile eozinofil sayısında azalma hatta sıfırlanma, klinik ve radyolojik düzelme saptanmıştır. Dupilumab ile ise semptomlarda düzelme, OKS kesilmesi ancak tedavi başlangıcında eozinofil sayısında artış bildirilmiştir. Sonuç olarak ABPA'lı hastalarda monoklonal antikolar genel olarak başarılı ve güvenli bulunmuştur.

Anahtar kelimeler: ABPA; astım; biyolojik; monoklonal antikor; omalizumab

ABSTRACT

Biological Treatments in patients with ABPA

Allergic Bronchopulmonary Aspergillozis (ABPA) is a pulmonary disease characterized by recurrent pulmonary opacities and bronchiectasis caused by Type 1 hypersensitivity to *A. fumigatus*. Asthma is an important part of the disease and is generally in severe form. It is thought that immunoglobulins against *A. fumigatus*, Th2-derived cytokines such as IL-4, IL-5 and IL-13 and eosinophilic inflammation play a role in the pathogenesis of the disease.

Makale atfı: Erkoç M, Aydın Ö, Bavbek S. ABPA'lı hastalarda biyolojik tedaviler. Tuberk Toraks 2021;69(1):84-93.

Yazışma Adresi (Address for Correspondence)

Dr. Sevim BAVBEK
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı,
İmmünoloji ve Alerji Bilim Dalı,
ANKARA - TÜRKİYE
e-mail: bavbek@medicine.ankara.edu.tr

©Telif Hakkı 2021 Tüberküloz ve Toraks. Makale metnine
www.tuberktoraks.org web adresinden ulaşılabilir.

Monoclonal antibody treatments targeting IL-4, IL-5, IL-13 and IgE, which are involved in pathogenesis, have been used in asthmatic patients before. The main treatment of ABPA for exacerbations and remissions is oral corticosteroids (OCS). However, in cases where the corticosteroid dose cannot be reduced or side effects develop, monoclonal agents may be added to the treatment. Monoclonal agents such as omalizumab, mepolizumab, benralizumab and dupilumab targeting cytokines involved to the pathogenesis have been used in patients with ABPA. Omalizumab has shown a reduction in exacerbations and OCS requirements, improvement in asthma symptoms and improvement in pulmonary function parameters. With mepolizumab, a decrease in OCS dose, decrease in blood eosinophil count, clinical improvement and radiological improvement were observed. Benralizumab reduced, the number of eosinophil or even almost nullified as well as clinical recovery alongside with radiological improvement. With dupilumab, improvement in symptoms, discontinuation of OCS, but increase in eosinophil count at the beginning of treatment was reported. As a result, monoclonal antibodies were generally found to be successful and safe in patients with ABPA.

Key words: ABPA; asthma; biological; monoclonal antibody; omalizumab

GİRİŞ

Alerjik Bronkopulmoner Aspergillozis (ABPA) ilk olarak Hinson, Moon ve Plummer tarafından 1952 yılında tanımlanmıştır (1). Astımlı ve kistik fibrozisli hastalarda *Aspergillus fumigatus*'a (*A. fumigatus*) karşı Tip 1 aşırı duyarlılığın neden olduğu tekrarlayan pulmoner opasiteler ve bronşektazi ile karakterize edilen bir akciğer hastalığıdır (2). Astımı olan yetişkinlerin %2,5'inde ABPA geliştiği düşünülmektedir (3).

Alerjik Bronkopulmoner Aspergillozis'in patogenezi tam olarak anlaşılamamıştır. Hastalık gelişiminin iki yönü olduğu düşünülmektedir. Bunlardan ilki astım veya kistik fibroziste solunum yolu epitelindeki hasarlanma nedeni ile klirensin bozulması ve hava yollarında *Aspergillus* sporlarının kalıcılığının artması, ikincisi ise bu koşullarda *Aspergillus*'a karşı aşırı T-yardımcı 2 (Th2) yanıtı oluşmasıdır. ABPA'da klirensi bozularak antijenik hale gelen *Aspergillus* proteinleri özellikle HLA-DR2 veya HLA-DR5 taşıyan antijen sunan hücreler tarafından işlenir ve bronkoalveolar lenfoid doku içindeki T hücrelerine sunulur. *Aspergillus*'a karşı ortaya çıkan CD4+ T hücresi; interlökin (IL)-4, IL-5 ve IL-13 sitokinlerinin üretimi ile Th2 yanıtı neden olur. Bu Th2 yanıt; mast hücre degranülasyonu, çok sayıda eozinofil ve nötrofil ile içeren yoğun bir inflamasyon ile karakterlidir. Ayrıca ABPA hastalarında T hücre yanıtı B hücre aktivasyonuna ve kanda *Aspergillus*'a karşı immünoglobulin (Ig) E, IgA ve IgG gelişimine neden olmaktadır (2,4) (Şekil 1).

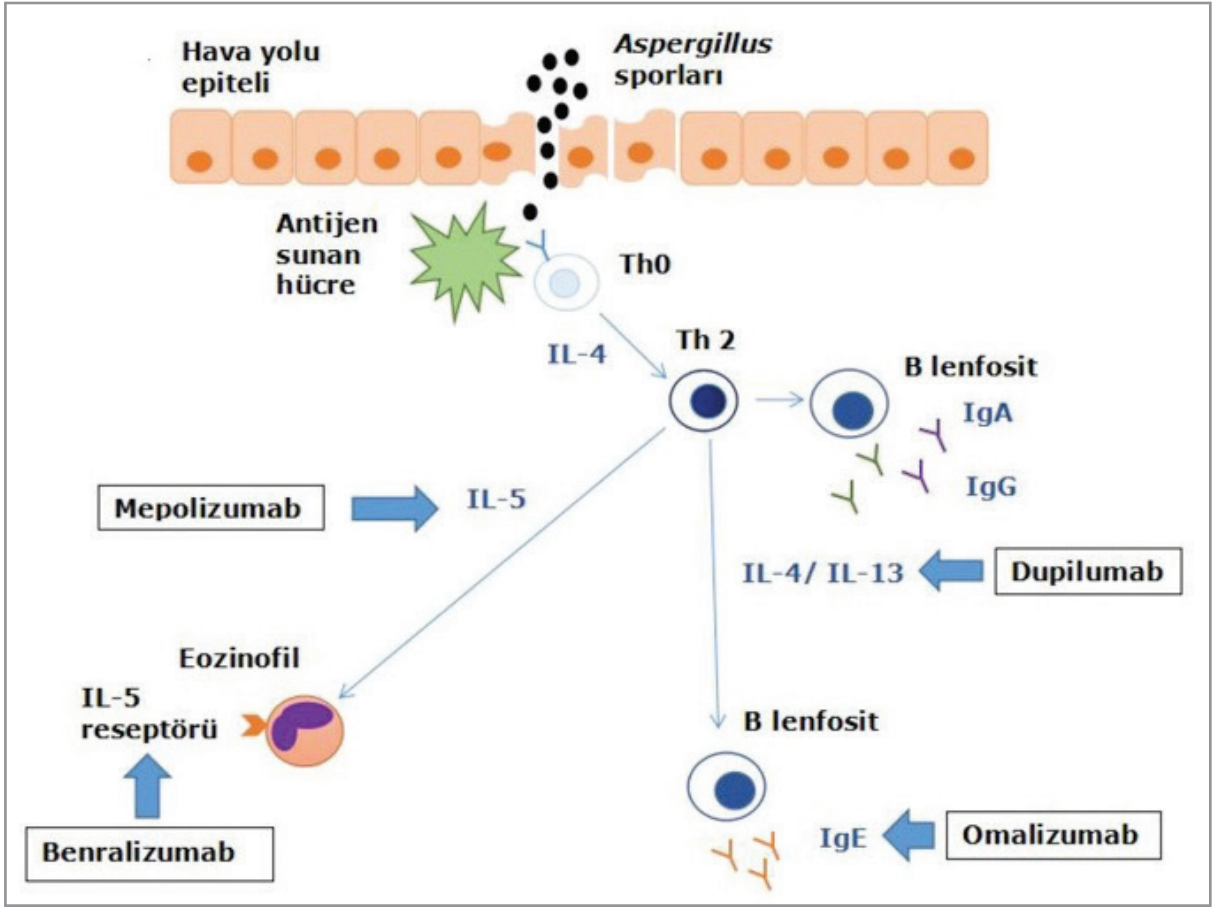
Alerjik Bronkopulmoner Aspergillozis hastalarında 8 majör ve 3 minör kriterden oluşan Rosenberg-Patterson tanı kriterleri 1977 yılından itibaren kullanılmaya başlanmıştır (5). 2013 yılında ise International Society for Human and Animal Mycology-Allergic Bronchopulmonary Aspergillozis (ISHAM-ABPA) çalışma grubu tarafından önerilen yeni kriterler yayınlanmıştır (6).

Alerjik Bronkopulmoner Aspergillozis için geri dönüşümsüz hasar oluşmadan tanı koymayı amaçlayan asemptomatik evreden solunum yetmezliğinin, fibrozisin eşlik edebildiği ileri evreyi içeren 7 aşamadan oluşan evreleme önerilmiştir (6). ABPA'da tedavinin amacı inflamasyonu azaltmak ve hastalığın progresyonunu sınırlamaktır. Bu nedenle erken ve agresif tedavi önemlidir. Oral kortikosteroidler (OKS) bu amaçla uzun yıllardır ABPA'nın temel tedavisi olarak kullanılmaktadır ancak hastalık sık sık nüksetmekte ve OKS kesmek zor olmaktadır. Kortikosteroidlerin yan etkileri göz önünde bulundurulduğunda, tedaviyi en erken sürede azaltmak gerekmektedir. Hava yollarındaki mantar yükünü azaltan itrakonazol, vorikonazol veya nebülize amfoterisin gibi antifungal ajanların OKS'nin azaltılmasına katkıda bulunarak ve kortikosteroidlerin kesilmesinden sonra nüksü önleyerek tedavide yararlı olduğu düşünülmektedir (7). ABPA tedavisinde kortikosteroid temel tedavi olmakla birlikte kortikosteroidleri azaltmamak, ilaca bağlı yan etki görülmesi ya da hastanın OKS kullanmak istememesi ek tedavi seçeneklerinin aranmasına neden olmuştur. Çeşitli monoklonal antikorların (MoAb) astım hastalarında güvenli ve etkin kullanımını ABPA tanılı astım hastalarında da kullanılabileceği fikri oluşturmuş. Patogenezde yer alan sitokin ve mediatörleri hedefleyen MoAb'lar ABPA'lı hastalarda da denenmiştir. Yazımızın bundan sonraki bölümünde ABPA'lı hastalarda; omalizumab, mepolizumab, benralizumab ve dupilumab kullanımının sonuçları özetlenecektir.

Omalizumab

Omalizumab; serbest IgE'yi bağlayan rekombinant humanize, IgG1 tipi MoAb'dır. Bu bağlanma sonucu serumda serbest IgE azalır. Serbest IgE'nin azalması; mast hücre, bazofil, B lenfosit, dendritik hücreler gibi üzerinde IgE'nin yüksek afiniteli Fcεpsilon(ε)RI ve düşük afiniteli FcεRIII reseptörlerinin azalması ile





Şekil 1. ABPA patogenezinde biyolojik tedavilerin yeri.

sonuçlanır (8). Omalizumab yüksek doz inhale kortikosteroid ve uzun etkili beta-2 agonist tedavisi ile kontrol edilemeyen ağır alerjik astımlı hastalarda kullanım onayı almıştır (9). Ülkemizde de bu endikasyonda en uzun süredir kullanımda olan biyolojik ajandır.

Alerjik Bronkopulmoner Aspergillozisli hastalarda da Tip 1 aşırı duyarlılık patogenezin önemli bir parçasıdır ve *Aspergillus*'a karşı aşırı IgE yapımı ile total IgE yüksekliği vardır. Bu nedenle de omalizumab etkili bir tedavi seçeneği olabilir. ABPA tanılı astımlı hastalarda literatürde İngilizce tam metnine ulaşılabilen ilk olgu raporu 2010'da yayınlanmıştır ve bunu daha sonraki yıllarda yapılan çalışmalar izlemiştir (Tablo 1).

Omalizumab tedavisi sonrası ABPA'lı hastalarda OKS ihtiyacında azalma olmuştur (10-15). ABPA'lı hastalarda omalizumab tedavisi sonrası alevlenmelerde ve hastaneye yatışta azalma ile birlikte astım semptom-

larında iyileşme bu sayede yaşam kalitesinin artma yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (13,15). Ayrıca ABPA'lı hastalarda omalizumab tedavisi ile inflamatuvar belirteçlerden olan eozinofil sayısında azalma olduğu bildirilmiştir (13,16-18).

Omalizumab ile birinci saniyedeki zorlu ekspiratuar volümde (FEV_1) iyileşmenin gösterildiği ABPA'lı hastalar mevcuttur (11,15,18). Oysaki geniş hasta popülasyonu olan bir çalışmada akciğer fonksiyonunda anlamlı iyileşme olmadığı gösterilmiştir (12).

Kliniğimizde yapılan bir çalışmada total serum IgE düzeyleri 1000 IU/mL'den daha düşük olan ABPA'lı hastalar, 1000 IU/mL'den daha yüksek IgE düzeyleri olanlara kıyasla omalizumaba daha duyarlı olarak bulunmuş ve başlangıç serum IgE seviyeleri yanıtın bir öngörücüsü olarak düşünülmüştür (15). Ancak bir sistemik derlemede serum IgE'si >1000 IU/mL olan hastalar, omalizumab tedavisine <1000 IU/mL olanlara göre daha duyarlı olarak bulunmuştur (19).

Tablo 1. ABPA'lı hastalarda omalizumab tedavisi

Yazar, Yıl (Kaynak no)	Hasta sayısı	İlaç dozu	İzlem süresi (ay)	Sonuçlar
Lin RY, 2010 (10)	2	375 mg/2 hf	>24	- Klinik stabilitenin sağlanması - OKS dozunda azalma
Pérez-de-Llano LA, 2011 (11)	18 (2'si KF)	608 ± 108 mg/hf	Medyan 36 (IQR: 28-42)	- Semptomlarda azalma - Alevlenmelerde azalma - OKS dozunda azalma - SFT'de iyileşme
Tillie-Leblond I, 2011 (12)	16	Belirtilmemiş	12	- Alevlenmelerin sayısında azalma - OKS dozunda azalma
Collins J, 2012 (13)	4	375 mg/2 hf	12	- Astım semptomlarında iyileşme - OKS gereksiniminde azalma - Eozinofil sayısında azalma
Wolf BL, 2014 (14)	1	375 mg/2 hf	10	- OKS dozunda azalma - Total IgE'de azalma
Aydın Ö, 2015 (15)	14	375 mg/2 hf	9-63	- Alevlenmelerde azalma - Hastaneye yatışta azalma - OKS gereksiniminde azalma - Astım semptomlarında iyileşme - SFT'de iyileşme
Homma T, 2016 (16)	1	375 mg/2 hf	30	- Alevlenme oranında azalma - AKT skorunda iyileşme - FeNO değerinde azalma - Total IgE'de azalma - Eozinofil sayısında azalma - <i>A. fumigatus</i> sp. IgE'de azalma
Bobolea I, 2016 (17)	1	600 mg/2 hf	>36	- Klinik iyileşme - Total IgE'de azalma - Eozinofil sayısında azalma
	1	375 mg/2 hf	>72	- Klinik iyileşme - Eozinofil sayısında azalma
	1	600 mg/2 hf	>36	- Klinik iyileşme - Total IgE'de azalma
Cunha FSD, 2018 (18)	1	300 mg/2 hf	Belirtilmemiş	- Acil servis başvurusunun olmaması - Yaşam kalitesinde iyileşme - Total IgE'de azalma - Eozinofil sayısında azalma - SFT'de iyileşme

hf: Hafta; mg: Miligram; SFT: Solunum fonksiyon testleri; OKS; Oral kortikosteroid, sp: Spesifik; FeNO: Fraksiyone ekshale nitrik oksit; Ig: İmmüno-globulin; AKT: Astım kontrol testi; KF: Kistik fibroz.

Alerjik Bronkopulmoner Aspergillozisli hastalarda akciğerlerin fibrozise ilerlemesini sistemik steroidlerin kullanımı önlemektedir. Omalizumabın benzer bir etkiye sahip olup olmadığı ABPA'lı hastalarda yapılan çalışmalarda radyolojik bulguların değerlendirilmemesi nedeniyle net bilinmemektedir. ABPA nedeniyle omalizumab uygulanan, toraks bilgisayarlı tomografisi ile değerlendirilen az sayıda hastada tedavi sonrası distal hava yollarında azalmış impaksiyon ve inflamasyon gösterilmiştir (13,19).

Total IgE düzeylerindeki artış, uzun yıllardır ABPA alevlenmeleri ile ilişkilendirilmiştir (21). ABPA'lı hastalarda tedavi sonrası azalması beklenen total IgE seviyesi omalizumab sonrası değerlendirilmiş ve farklı sonuçlar ortaya çıkmıştır. Beklenmeyen bir sonuç olarak omalizumab tedavisi başladıktan sonra total IgE seviyelerinin azaldığı gösterilmiştir (10,14). Bir çalışmada ise omalizumab sonrası total IgE seviyeleri artmış, serbest IgE seviyeleri ise düşmüştür (20). Farklı bir açıdan bakılarak ABPA tanılı hastalar-



da anti-IgE tedavisi sırasında alevlenmelerde IgE değerlendirilmiş. Anti-IgE tedavisine rağmen ABPA alevlenmeleri sırasında total ve *A. fumigatus*'a karşı spesifik IgE düzeylerinin önemli ölçüde arttığı bildirilmiştir (17). Bu çalışmadan yola çıkarak omalizumab alan astımlı hastalarda total ve spesifik IgE değerlerinin ABPA alevlenmelerinde kullanılabileceği düşünülebilir.

Alerjik Bronkopulmoner Aspergillozisli hastalarda omalizumab tedavisi ile fraksiyone ekshale nitrik oksit (FeNO) arasındaki ilişki yeterince değerlendirilmemiştir. Yayımlanan bir olguda omalizumab tedavisi sonrası FeNO düzeylerinin azaldığı bildirilmiştir (16).

Tedavi dozu konusunda güncel kabul gören yaklaşım en yüksek doz olan 2 haftada bir 600 mg omalizumab uygulamasıdır. Ancak tabloda belirtilen çalışmalarda görüldüğü üzere daha düşük dozlarda da klinik etkinlik sağlanabilmektedir. Sistemik bir derlemede omalizumabın kabul edilebilir bir güvenlik profiline sahip olduğu belirtilmiştir (19).

Mepolizumab

İnterlökin-5'e karşı humanize bir MoAb olan mepolizumab, hem balgam hem de kandaki eozinofil sayısını azaltır, aynı zamanda selektif olarak eozinofilik inflamasyonu inhibe eder. Ağır eozinofilik astımda mepolizumab, astım alevlenmelerinde ve sistemik glukokortikoid ile tedavi ihtiyacında azalmaya neden olur (22).

Alerjik Bronkopulmoner Aspergillozis patogenezinde yer alan eozinofilleri hedefleyen mepolizumabın 4 haftada bir 100 mg subkutan olarak başarıyla uygulandığı olgular literatürde yer almaktadır (Tablo 2).

Omalizumab ile semptomları tam olarak kontrol altına alınamayan ve kortikosteroid dozu tamamen azaltılamayan ABPA tanılı bir hastada; tedaviye mepolizumab eklenmesi ile hastada klinik iyileşme görülmüştür. Omalizumab ile beraber mepolizumabın yan etki göstermeksizin sinerjistik etkili olduğu bu olguda gösterilmiştir (23).

Mepolizumab tedavisi başlangıcında OKS tedavisi alan ABPA'lı hastalarda OKS dozu azaltılmış, bazı hastalarda ise tamamen kesilmiştir (28-30). ABPA'lı yirmi hastayı içeren geniş kapsamlı bir çalışmada mepolizumabın astım kontrol testinde (AKT) iyileşme, alevlenmelerde ve idame OKS dozunda azalma sağladığı gözlenmiştir (30).

Mepolizumab tedavisi sonrası periferik eozinofil sayısının azaldığı hatta iki olguda sıfırlandığı gösteril-

miştir (23-30). Mepolizumab tedavisi total IgE değerlerinde de azalmaya neden olmakla birlikte (23,26,28,29), bazı olgularda total IgE değerlerinin değişmediği gösterilmiştir. Mepolizumab ile tedavi edilen total IgE değeri değişmeyen bu ABPA'lı hastaların steroid almaması dikkat çekmektedir (24,27).

Mepolizumab tedavisi ile ABPA'da klinik ve radyolojik iyileşme olgu raporlarında gösterilmiştir. Radyolojik iyileşmede özellikle mukus tıkaçlarının azaldığı ya da tamamen temizlendiği dikkat çekmektedir. Aynı zamanda mukus tıkaçlarında düzelmeye infiltrasyonlarda düzelmeye eşlik edebilmektedir (24-29).

Alerjik Bronkopulmoner Aspergillozis tanısı alan eşlik eden eozinofilik sinüziti ve otitis mediasi omalizumab tedavisi altında kötüleşen ve radyolojik bulguları düzelmeyen hastada mepolizumab, ABPA'nın astım komponentini remisyonda tutmakla kalmayarak aynı zamanda sinüzit ve orta kulak iltihabı ile radyolojik bulgularını da iyileştirmiştir (26). Bir başka refrakter eozinofilik kronik rinosinüzitli ABPA olgusunda mepolizumab uygulaması hem ABPA hem de eozinofilik kronik rinosinüzit için iyi klinik yanıt ve uzun vadeli hastalık kontrolü sağlamıştır (29).

Mepolizumab sonrası solunum fonksiyonları değerlendirildiğinde; FEV₁ değerinde artış olgularla gösterilmiştir (24,29,30). Daha önce ağır astımda gösterildiği gibi, ABPA'lı hasta grubunda mepolizumab kullanımıyla FeNO'da azalma gözlenmiş ancak anlamlı bulunmamıştır (30). Ayrıca yayımlanan iki olguda daha mepolizumab sonrası FeNO değerlerinde düşme gösterilmiştir (25,28). Mepolizumab ile tedavi edilen ABPA'lı hastalardan oluşan derlemede mepolizumaba bağlı herhangi bir yan etki bildirilmemiştir (31).

Benralizumab

Benralizumab, interlökin-5 reseptör alfaya karşı humanize bir MoAb'tır. Bu antikör doğal öldürücü hücrelerin rol aldığı antikora bağımlı hücre aracılı sitotoksikite mekanizmasıyla eozinofil apoptozuna neden olmaktadır. Benralizumab bu sayede eozinofillerin hızlı, doğrudan ve neredeyse tamamen tükenmesini sağlar. Benralizumab ağır eozinofilik astımda standart tedaviye ek olarak kullanılmaktadır (32,33). Benralizumab tedavisinin ABPA'lı hastalarda kullanıldığı az sayıda çalışma mevcuttur (Tablo 3).

Alerjik Bronkopulmoner Aspergillozis tanılı sistemik steroidin ve itrankanozolün yan etkilerinden endişe

Tablo 2. ABPA'lı hastalarda mepolizumab tedavisi

Yazar, Yıl (Kaynak no)	Daha önce uygulanan biyolojik ajanlar	Hasta sayısı	İlaç dozu	İzlem süresi (ay)	Sonuçlar
Altman MC, 2017 (23)	Omalizumab (eş zamanlı)	1	100 mg/4 hf	6	- Klinik iyileşme - Total IgE'de azalma - Eozinofillerde tükenme
Terashima T, 2018 (24)	-	1	100 mg/4 hf	1	- Klinik iyileşme - AKT skorunda iyileşme - SFT'de iyileşme - Eozinofil değerinde azalma - Radyolojik iyileşme
Oda N, 2018 (25)	-	1	100 mg/4 hf	8	- Klinik iyileşme - Eozinofil değerinde azalma - FeNO değerinde azalma - Radyolojik iyileşme
Hirota S, 2018 (26)	Omalizumab	1	100 mg/4 hf	>12	- Klinik iyileşme - Eozinofil değerinde azalma - Total IgE'de azalma - Radyolojik iyileşme
Soeda S, 2019 (27)	-	1	100 mg/4 hf	24	- Klinik iyileşme - AKT skorunda iyileşme - Eozinofil sayısında azalma - Radyolojik iyileşme
	-	1	100 mg/4 hf	21	- Klinik iyileşme - Eozinofil değerinde azalma - Radyolojik iyileşme
Tsubouchi H, 2019 (28)	-	1	100 mg/4 hf	5	- Klinik iyileşme - OKS dozunda azalma - FeNO değerinde azalma - Total IgE'de azalma - Eozinofil sayısında azalma - Radyolojik iyileşme(özellikle mukus tıkaçlarda)
Matsumoto N, 2019 (29)	-	1	100 mg/4 hf	20	- Klinik iyileşme - ABPA alevlenmelerinde azalma - OKS dozunda sıfırlanma - SFT'de iyileşme - Total IgE'de azalma - Eozinofil sayısında azalma - Radyolojik iyileşme
Schleich F, 2020 (30)	Bir hasta omalizumab	20	100 mg/4 hf	6	- İdame OKS'de azalma - Alevlenmelerde azalma - AKT skorunda iyileşme - Eozinofil sayısında azalma - SFT'de iyileşme

hf: Hafta; mg: Miligram; SFT: Solunum fonksiyon testleri; OKS: Oral kortikosteroid; FeNO: Fraksiyone ekshale nitrik oksit; Ig: İmmünoglobulin; AKT: Astım kontrol testi.

eden bir hastaya benralizumab tedavisi uygulanmış. Benralizumab ile hastada hızlı ve dramatik radyolojik iyileşmeyle birlikte periferik eozinofillerin tamamen tükendiği bildirilmiştir. Yazarlar hızlı ve dramatik

düzelmede, bronşektazi gibi geri dönüşümsüz komplikasyonun olmadığı erken evre ABPA olmasının katkısı olabileceğini ifade etmişlerdir. Ayrıca bu olguda antimikrobiyal tedavi almadan benralizumab



Tablo 3. ABPA'lı hastalarda benralizumab tedavisi

Yazar, Yıl (Kaynak no)	Daha önce uygulanan biyolojik ajanlar	Hasta sayısı	İlaç dozu	İzlem süresi (ay)	Sonuçlar
Soeda S, 2019 (34)	-	1	3 doz 30 mg/4 hf, sonraki dozlar 30 mg/8 hf	2	- Radyolojik iyileşme - Eozinofillerde tükenme - Total IgE'de azalma - Öksürük ve balgam şikayetlerinde azalma
Tomomatsu K, 2020 (35)	Mepolizumab	1	Belirtilmemiş	>20	- Mukus tıkaçlarında radyolojik temizlenme - Eozinofillerde tükenme
	Mepolizumab	1	Belirtilmemiş	>20	- Mukus tıkaçlarında radyolojik temizlenme - Eozinofillerde tükenme
Bernal-Rubio L, 2020 (36)	Omalizumab	1	3 doz 30 mg/4 hf, sonraki dozlar 30 mg/8 hf	4	- Semptomlarda düzelme - OKS'nin kesilmesi - SFT'de düzelme

hf: Hafta; mg: Miligram; SFT: Solunum fonksiyon testleri; OKS: Oral kortikosteroid; Ig: İmmüoglobulin.

sonrası radyolojik iyileşmenin olması enfeksiyondan ziyade eozinofilik inflamasyona bağlı değişiklikleri düşündürmektedir (34).

Komorbid durumları nedeniyle OKS alamayan, radyolojik görüntülerde mukus tıkaçları olan ABPA'lı iki erişkin hasta bildirilmiştir. Bu iki hastaya mepolizumab uygulanmış; hastaların solunum semptomlarında ve solunum fonksiyonlarında iyileşme ile birlikte periferik kan eozinofil sayısında azalma gözlemlenmiş ancak mukus tıkaçları görüntülemelerde devam etmiştir. Bunun üzerine hastaların mepolizumab tedavisi benralizumab ile değiştirilmiştir. Benralizumab tedavisi sonrası kontrollerinde bilgisayarlı tomografi mukus tıkaçları temizlenmiş ve hastaların periferik eozinofil değerleri sıfırlanmıştır (35). Bu iki hastada mukus tıkaçların tamamen temizlenmesinde ve periferik eozinofil sıfırlanmasında benralizumabın mepolizumabdan daha etkin olduğunu göstermektedir. Benralizumab antikor bağımlı hücre aracılı sitotoksikite ile hava yollarında mevcut olan eozinofilleri de ortadan kaldıracaktır. Bu sayede mepolizumaba ek fayda sağlayabilir (32).

Oral kortikosteroid bağımlı ve omalizumab yanıtız ABPA'lı bir başka hastada benralizumab tedavisi ile klinik iyileşme, solunum fonksiyonlarında düzelme, steroid ihtiyacında azalma gösterilmiştir (36). Literatürde benralizumab ile tedavi edilen astımlı ABPA hastalarında herhangi bir yan etki bildirilmemiştir (34-36).

Dupilumab

Dupilumab, hem IL-4 hem de IL-13 uyarısını inhibe eden IL-4 reseptör alfa alt birimine karşı geliştirilmiş bir humanize MoAb'tır. Th2 inflamasyonun aracılık ettiği ağır astım, atopik dermatit ve nazal polip gibi hastalıkların tedavisinde kullanılmaktadır. Dupilumab tedavisi ile astımlı hastalarda solunum fonksiyonları iyileşmekte; alevlenmeler, Tip 2 inflamasyon biyobelirteçleri ve OKS dozları azalmaktadır (37,38). Patogeneze yer alan hem IL-4 hem de IL-13 sitokinlerinin etkisini engelleyen dupilumab tedavisinin, ABPA'lı hastalarda uygulandığı az sayıda olgu sunusu bulunmaktadır (Tablo 4).

İlk olgu serisinde ABPA tanılı üç hastaya dupilumab uygulanmıştır. Bu olgulardan ilkinde omalizumab ve mepolizumab tedavisinden yeterli yanıt almayan hasta dupilumab sonrası FEV₁ değeri iyileşmiş, FeNO değeri düşmüş ve astım semptomları düzelmiş. İkinci olguda ise mepolizumaba yeterli yanıtı alınamamış; dupilumab tedavisi ile OKS ihtiyacı ve total IgE değeri azalmış, semptomları düzelmiş. Üçüncü olguda dupilumab uygulanmış, ancak muhtemel dupilumabın neden olduğu hipereozinofili ilişkili astım alevlenmesi ile kişi hastaneye başvurmuş ve steroid tedavisinden fayda görmüş. Bu olgu serisinde üç hastadan ikisi tedavilerinin erken döneminde eozinofil sayısında artış göstermiştir. Eozinofil sayısı artmayan hastanın OKS kullanması, steroidin bu etkiden sorumlu olabileceğini düşündürmektedir (39). Bu

Tablo 4. ABPA'lı hastalarda dupilumab tedavisi

Yazar, Yıl (Kaynak no)	Daha önce uygulanan biyolojik ajanlar	Hasta sayısı	İlaç dozu	İzlem süresi (ay)	Sonuçlar
Ramonell RP, 2020 (39)	Omalizumab, mepolizumab	1	Belirtilmemiş	6	- Semptomlarda düzelme - OKS kullanımında azalma - SFT'de düzelme - Tedavi başlangıcında eozinofil sayısında artma
	Mepolizumab	1	Belirtilmemiş	6	- Semptom kontrolü - OKS'nin kesilmesi
	-	1	Belirtilmemiş	3	- Tedavi başlangıcında eozinofil sayısında artma - Astım alevlenmesi nedeniyle hastaneye yatış
Mümmeler C, 2020 (40)	Benralizumab, omalizumab	1	Yükleme 600 mg, idame 300 mg/2 hf	8	- Semptomlarda düzelme - OKS'nin kesilmesi - SFT'de düzelme - Tedavi başlangıcında eozinofil sayısında artma

Hf: Hafta; SFT: Solunum fonksiyon testleri; OKS: Oral kortikosteroid.

olgulardan yola çıkarak ABPA'da dupilumabın başlangıç döneminde sistemik steroid kullanımının yararlı olabileceği düşünülebilir.

Benralizumab ve omalizumabdan fayda görmeyen ABPA tanılı bir hastanın tedavisi dupilumab ile değiştirilmiş ve dupilumab sonrası hastanın semptomları düzelmiş, AKT puanı yükselmiş ve OKS dozu azalmış. Ayrıca tedavi ile FEV₁, total IgE ve FeNO düşmüş, ancak tedavinin başlangıç döneminde eozinofil değerleri yükselmiş (40). Sonuç olarak ABPA tanılı az sayıda hastaya dupilumab uygulanmış ve hastalar fayda görmüştür. Ancak dupilumab tedavisinin erken döneminde eozinofil sayısının artabileceği akılda tutulmalıdır.

SONUÇ

Farklı hedeflere yönelik çeşitli MoAb'lar ABPA'lı hastalarda genel olarak güvenle ve başarıyla kullanılmıştır. Hangi MoAb'ın kullanılacağı hasta özelinde karar verilmeli ayrıca hangi MoAb'ın başlanacağı, uygulanma sırası; esas olarak ilaçların bulunabilirliği ve ruhsatlandırma durumuna göre değerlendirilmelidir.

KAYNAKLAR

- Hinson KF, Moon AJ, Plummer NS. Broncho-pulmonary aspergillosis: a review and a report of eight new cases. *Thorax* 1952; 7(4): 317-33.
- Agarwal R, Sehgal IS, Dhooria S, Muthu V, Prasad KT, Bal A, et al. Allergic bronchopulmonary aspergillosis. *Indian J Med Res* 2020; 151(6): 529-49.

- Denning DW, Pleuvry A, Cole DC. Global burden of allergic bronchopulmonary aspergillosis with asthma and its complication chronic pulmonary aspergillosis in adults. *Med Mycol* 2013; 51(4): 361-70.
- Tillie-Leblond I, Tonnel AB. Allergic bronchopulmonary aspergillosis. *Allergy* 2005; 60(8): 1004-13.
- Rosenberg M, Patterson R, Mintzer R, Cooper BJ, Roberts M, Harris KE. Clinical and immunologic criteria for the diagnosis of allergic bronchopulmonary aspergillosis. *Ann Intern Med* 1977; 86: 405-14.
- Agarwal R, Chakrabarti A, Shah A, Gupta D, Meis JF, Guleria R, et al. Allergic bronchopulmonary aspergillosis: review of literature and proposal of new diagnostic and classification criteria. *Clin Exp Allergy* 2013; 43: 850-73.
- Greenberger PA, Bush RK, Demain JC, Luong A, Slavin RG, Knutsen AP. Allergic bronchopulmonary aspergillosis. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2014; 2(6): 703-8.
- Kuhl K, Hanania NA. Targeting IgE in asthma. *Curr Opin Pulm Med* 2012; 18(1): 1-5.
- Hanania NA, Alpan O, Hamilos DL, Condemi JJ, Reyes-Rivera I, Zhu J, et al. Omalizumab in severe allergic asthma inadequately controlled with standard therapy: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2011; 154(9): 573-82.
- Lin RY, Sethi S, Bhargava GA. Measured immunoglobulin E in allergic bronchopulmonary aspergillosis treated with omalizumab. *J Asthma* 2010; 47(8): 942-5.
- Pérez-de-Llano LA, Vennera MC, Parra A, Guallar J, Marin M, Asensio O. Effects of omalizumab in Aspergillus-associated airway disease. *Thorax* 2011; 66(6): 539-40.



12. Tillie-Leblond I, Germaud P, Leroyer C, Tétu L, Girard F, Devouassoux G. Allergic bronchopulmonary aspergillosis and omalizumab. *Allergy* 2011; 66(9): 1254-6.
13. Collins J, Devos G, Hudes G, Rosenstreich D. Allergic bronchopulmonary aspergillosis treated successfully for one year with omalizumab. *J Asthma Allergy* 2012; 5: 65-70.
14. Wolf BL, Johnson A. Unexpected decrease in total IgE in a patient with allergic bronchopulmonary aspergillosis treated with omalizumab. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2014; 2(1): 111-3.
15. Aydın Ö, Sözüner ZÇ, Soyyiğit Ş, Kendirlihan R, Gençtürk Z, Mısırlıgil Z, et al. Omalizumab in the treatment of allergic bronchopulmonary aspergillosis: one center's experience with 14 cases. *Allergy Asthma Proc* 2015; 36(6): 493-500.
16. Homma T, Kurokawa M, Matsukura S, Yamaguchi M, Adachi M. Anti-IgE therapy for allergic bronchopulmonary aspergillosis. *J Microbiol Immunol Infect* 2016; 49(3): 459-63.
17. Bobolea I, Fernández Rodriguez C, Diaz-Campos R, Melero-Moreno C, Vives-Conesa R. Measuring total IgE is useful in detecting exacerbations in patients with allergic bronchopulmonary aspergillosis receiving omalizumab. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2016; 4(2): 361-3.
18. Cunha FSD, Valle SOR, Elabras Filho J, Dortas Júnior SD, França AT. Omalizumab as add-on therapy in patients with asthma and allergic bronchopulmonary aspergillosis. *J Bras Pneumol* 2018; 44(5): 439-41.
19. Li JX, Fan LC, Li MH, Cao WJ, Xu JF. Beneficial effects of Omalizumab therapy in allergic bronchopulmonary aspergillosis: a synthesis review of published literature. *Respir Med* 2017; 122: 33-42.
20. Hamilton RG, Marcotte GV, Saini SS. Immunological methods for quantifying free and total serum IgE levels in allergy patients receiving omalizumab (Xolair) therapy. *J Immunol Methods* 2005; 303(1-2): 81-91.
21. Ricketti AJ, Greenberger PA, Patterson R. Serum IgE as an important aid in management of allergic bronchopulmonary aspergillosis. *J Allergy Clin Immunol* 1984;74: 68-71.
22. Ortega HG, Liu MC, Pavord ID, Brusselle GG, FitzGerald JM, Chetta A. Mepolizumab treatment in patients with severe eosinophilic asthma. *N Engl J Med* 2014; 371: 1198-207.
23. Altman MC, Lenington J, Bronson S, Ayars AG. Combination omalizumab and mepolizumab therapy for refractory allergic bronchopulmonary aspergillosis. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2017; 5(4): 1137-9.
24. Terashima T, Shinozaki T, Iwami E, Nakajima T, Matsuzaki T. A case of allergic bronchopulmonary aspergillosis successfully treated with mepolizumab. *BMC Pulm Med* 2018; 18(1): 53.
25. Oda N, Miyahara N, Senoo S, Itano J, Taniguchi A, Morichika D, et al. Severe asthma concomitant with allergic bronchopulmonary aspergillosis successfully treated with mepolizumab. *Allergol Int* 2018; 67(4): 521-3.
26. Hirota S, Kobayashi Y, Ishiguro T, Nishida T, Kagiyama N, Shimizu Y, et al. Allergic bronchopulmonary aspergillosis successfully treated with mepolizumab: case report and review of the literature. *Respir Med Case Rep* 2018; 24: 59-62.
27. Soeda S, To M, Kono Y, Yamawaki S, Tsuzuki R, Katsube O, et al. Case series of allergic bronchopulmonary aspergillosis treated successfully and safely with long-term mepolizumab. *Allergol Int* 2019; 68(3): 377-9.
28. Tsubouchi H, Tsuchida S, Yanagi S, Shigekusa T, Miura M, Sakaguchi K, et al. Successful treatment with mepolizumab in a case of allergic bronchopulmonary aspergillosis complicated with nontuberculous mycobacterial infection. *Respir Med Case Rep* 2019; 28: 100875.
29. Matsumoto N, Shigekusa T, Matsuo A, Tsubouchi H, Yanagi S, Nakazato M. Allergic bronchopulmonary aspergillosis complicated by eosinophilic chronic rhinosinusitis successfully treated with mepolizumab. *Respirol Case Rep* 2019; 7(7): 00465.
30. Schleich F, Vaia ES, Pilette C, Vandenplas O, Halloy JL, Michils A, et al. Mepolizumab for allergic bronchopulmonary aspergillosis: report of 20 cases from the Belgian Severe Asthma Registry and review of the literature. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2020; 8(7): 2412-3.
31. Tolebeyan A, Mohammadi O, Vaezi Z, Amini A. mepolizumab as possible treatment for allergic bronchopulmonary aspergillosis: a review of eight cases. *Cureus* 2020; 12(8): 9684.
32. Busse WW, Katial R, Gossage D, Sari S, Wang B, Kolbeck R, et al. Safety profile, pharmacokinetics, and biologic activity of MEDI-563, an anti-IL-5 receptor alpha antibody, in a phase I study of subjects with mild asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2010; 125(6): 1237-44.
33. FitzGerald JM, Bleecker ER, Nair P, Korn S, Ohta K, Lommatzsch M, et al. Benralizumab, an anti-interleukin-5 receptor α monoclonal antibody, as add-on treatment for patients with severe, uncontrolled, eosinophilic asthma (CALIMA): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet* 2016; 388(10056): 2128-41.
34. Soeda S, Kono Y, Tsuzuki R, Yamawaki S, Katsube O, To M, et al. Allergic bronchopulmonary aspergillosis successfully treated with benralizumab. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2019; 7(5): 1633-5.
35. Tomomatsu K, Sugino Y, Okada N, Tanaka J, Oguma T, Asano K. Rapid clearance of mepolizumab-resistant bronchial mucus plugs in allergic bronchopulmonary aspergillosis with benralizumab treatment. *Allergol Int* 2020; 69(4): 636-38.

36. Bernal-Rubio L, de-la-Hoz Caballer B, Almonacid-Sánchez C, González-de-Olano D. Successful treatment of allergic bronchopulmonary aspergillosis with benralizumab in a patient who did not respond to omalizumab. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2020; 30(5): 378-9.
37. Wenzel S, Ford L, Pearlman D, Spector S, Sher L, Skobieranda F, et al. Dupilumab in persistent asthma with elevated eosinophil levels. *N Engl J Med* 2013; 368(26): 2455-66.
38. Mümmler C, Munker D, Barnikel M, Veit T, Kayser M, Welte T, et al. Dupilumab improves asthma control and lung function in patients with insufficient outcome during previous antibody therapy. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2020; 24: 2213-98.
39. Ramonell RP, Lee FE, Swenson C, Kuruvilla M. Dupilumab treatment for allergic bronchopulmonary aspergillosis: a case series. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2020; 8(2): 742-3.
40. Mümmler C, Kemmerich B, Behr J, Kneidinger N, Milger K. Differential response to biologics in a patient with severe asthma and ABPA: a role for dupilumab? *Allergy Asthma Clin Immunol* 2020; 16: 55.

