

UASK 2026



Uluslararası Katılımlı

AKCİĞER SAĞLIĞI KONGRESİ

25-28 MART 2026

Sueno Deluxe Hotel, Belek/Antalya

Sizin Sesiniz, Sizin Kongreniz...



KOAH'ta Alevlenme Sıklığını Azaltan Farmakolojik Yaklaşımlar

Prof. Dr. Mustafa Çörtük

SBÜ Yedikule Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi EAH

Alevlenmeyi Önleme Neden Kritik?

~%50

Optimal tedaviye rağmen
alevlenme yaşayan hasta

Can J Respir Crit Care Sleep Med. 9, 309-20.

2021 WHO
istatistiklerine göre:
Her 9 saniyede bir
kişi KOAH'tan ölüyor

WHO, [https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/chronic-obstructive-pulmonary-disease-\(copd\)](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/chronic-obstructive-pulmonary-disease-(copd))

WHO 2030 beklentisine
göre; her 6,3 saniyede
(yılda 1,5 milyon ek
ölüm)

PLoS Med . 2006 Nov;3(11):e442.

Sık alevlenmesi olan non-eozinofilik fenotip: prognostik olarak daha kötü sağkalıma sahiptir (p=0.009)

(Open Respir Arch. 2022 Oct 3;4(4):100212)

Alevlenmenin Klinik Sonuçları

Akciğer Fonksiyon Kaybı

Her alevlenme FEV₁ düşüşünü hızlandırır; geri dönüşümsüz kayıp artar. [Chest . 2023 Nov;164\(5\):1159-1183](#)

Mortalite

Ciddi alevlenme sonrası taburcu edilen hastalarda mortalite 90 gün içinde %6,1'e; hastane içi mortalite ile 90 günlük takip süresi birleştirildiğinde bu oran %11,1'e ulaşır. [Chest. 2023 Nov;164\(5\):1159-1183](#)

Yaşam Kalitesi

Alevlenme sonrası hastaların %20'sinde 8 haftada alevlenme öncesi durumuna geri dönemez. KOAH alevlenmeleri hastalık progresyonuna neden olur, bu durum alevlenmelerden iyileşme yavaş olduğunda daha olasıdır. ([GOLD 2026](#))

Ekonomik Yük

Hastane yatışı, acil servis, iş gücü kaybı — KOAH maliyetinin büyük kısmı alevlenmelerden kaynaklanır. [Chest. 2025 Oct;168\(4\):880-889](#)

GOLD 2026 – Alevlenmeye Bakış Deđiřti

GOLD 2022 KOAH tanımı;

«...yaygın, önlenebilir **ve tedavi edilebilir**...»

2023 ve sonrası;

«...kalıcı ve sıklıkla ilerleyen hava akımı tıkanıklığına yol açan kronik solunum semptomları (nefes darlığı, öksürük, balgam çıkarma **ve/veya alevlenmeler**) ile karakterize heterojen bir akciğer hastalığıdır.»

Deđiřen;

- 2022 tanımında alevlenmeler hastalığın seyri içinde bahsedilen bir durumken, 2023-2026 tanımlarında "nefes darlığı, öksürük, balgam çıkarma ve/veya alevlenmeler" diyerek alevlenmeler doğrudan karakteristik semptomlar listesine dahil edilmiştir.
- Tanım değişikliği tedavi hedeflerini defansif bir yaklaşımdan, hastalığın heterojen yapısını, yapısal köklerini ve ilerleyici doğasını hedef alan aktif ve erken müdahaleci bir yaklaşıma dönüştürür.

GOLD 2026 – Yeni Kavramlar, Yeni Hedefler

«HASTALIK STABİLİTESİ»

Stabil KOAH;

Stabil KOAH, hastalığın alevlenme dönemleri dışındaki evresini ifade eder. Bu evrede hastalık, semptomların ani bir kötüleşme göstermediği ve rutin idame tedavisiyle yönetildiği bir süreçtedir. Kesitseldir

KOAH'da Hastalık Stabilesi;

Sadece alevlenmelerin yokluğu değil, aynı zamanda semptomların ve akciğer fonksiyonlarının korunması olarak daha kapsamlı kriterlerle tanımlanmaktadır. Uzunlamasına /zamansaldır

Hastalık kontrolü;

Alevlenmelerin olmaması ve semptomların kötüleşmemesi ile tanımlanan düşük hastalık aktivitesi durumu, + hasta üzerindeki düşük etki, semptomların eşik değerinin altında olması olarak tanımlanır.



GesEPOC 2025 – İspanyol KOAH Kılavuzu

1. Risk Sınıflaması

Alevlenme, hastalık ilerlemesi, komplikasyonlar ve mortalite olasılığına göre değerlendirme



DÜŞÜK RİSKLİ HASTA

Tüm kriterler aynı anda karşılanmalıdır:

- $FEV_1 \geq \%50$
- mMRC dispne skoru 0 veya 1
- Son 1 yılda en fazla 1 orta şiddette alevlenme

(hastaneye yatış gerektirmeyen)



YÜKSEK RİSKLİ HASTA

Aşağıdakilerden en az biri:

- $FEV_1 < \%50$
- Tedaviye rağmen $mMRC \geq 2$
- Son 1 yılda ≥ 2 orta şiddette alevlenme veya ≥ 1 şiddetli alevlenme (hastaneye yatış)

+ Tedavi Edilebilir Özellikler (Treatable Traits): Sigara, inhaler tekniği, kronik enfeksiyon, Alfa 1 Antitripsin eksikliği, USOT, BPAP

GesEPOC 2025 – İspanyol KOAH Kılavuzu

2. Klinik Fenotip Sınıflandırması

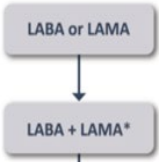
Alevlenme, hastalık ilerlemesi, komplikasyonlar ve mortalite olasılığına göre değerlendirme

Alevlenmesiz Fenotip	Eozinofilik Alevlenmeli	Eozinofilik Olmayan
Son 1 yılda en fazla 1 orta şiddette alevlenme (hastaneye yatış yok)	≥ 2 orta veya ≥ 1 şiddetli alevlenme Eozinofil > 300 hücre/mm³	≥ 2 orta veya ≥ 1 şiddetli alevlenme Düşük eozinofil düzeyi
Tedavi: LABA/LAMA ikili bronkodilatör	<i>Tip 2 (T2) inflamasyon</i> ICS'e yanıt olasılığı yüksek	<i>T1/T3 endotipi</i> Nötrofil/makrofaj baskın

+ Tedavi Edilebilir Özellikler (Treatable Traits): Sigara, inhaler tekniği, kronik enfeksiyon, Alfa 1 Antitripsin eksikliği, USOT, BPAP

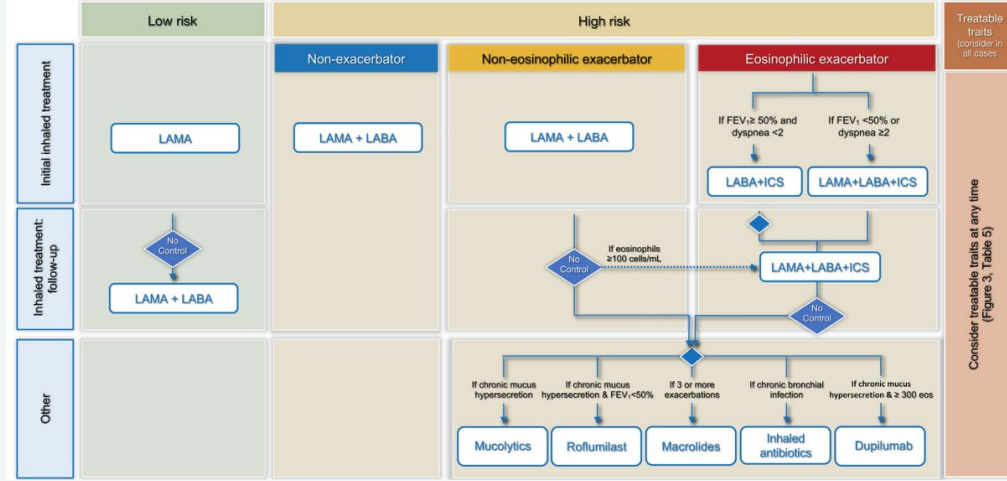
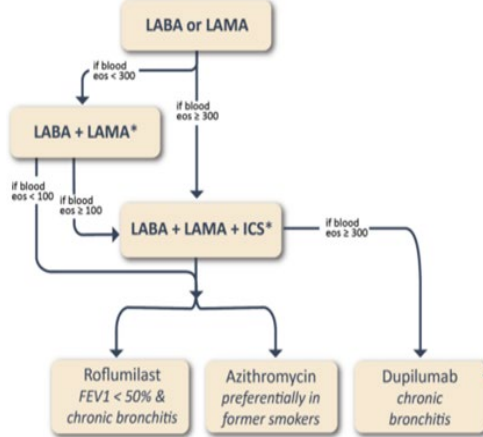
GOLD 2026 vs GesEPOC 2025: Tedavi

DİSPNE



- İnhaler cihazını veya molekülü değiştirmeyi düşün
- Non-farmakolojik tedavileri uygula
- Ensifentrin eklemeyi düşün
- Dispnenin diğer nedenlerini araştır (ve tedavi et)

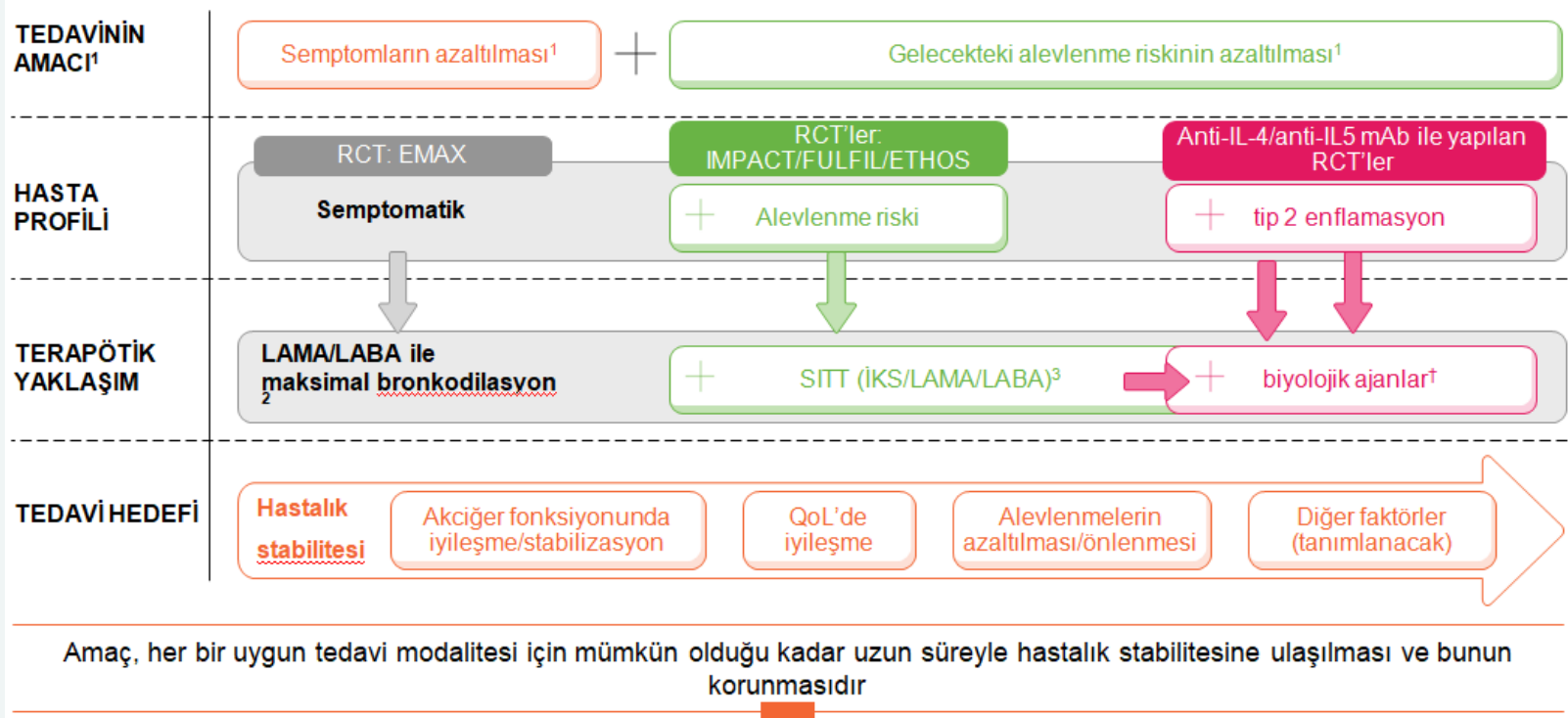
ALEVENMELER



Aynı hasta, farklı kılavuza göre farklı tedavi yoğunluğuna yönlendirilebilir.

Bu iki yaklaşımı karşılaştıran prospektif çalışma bulunmamaktadır.

Tedavi Hedefleri



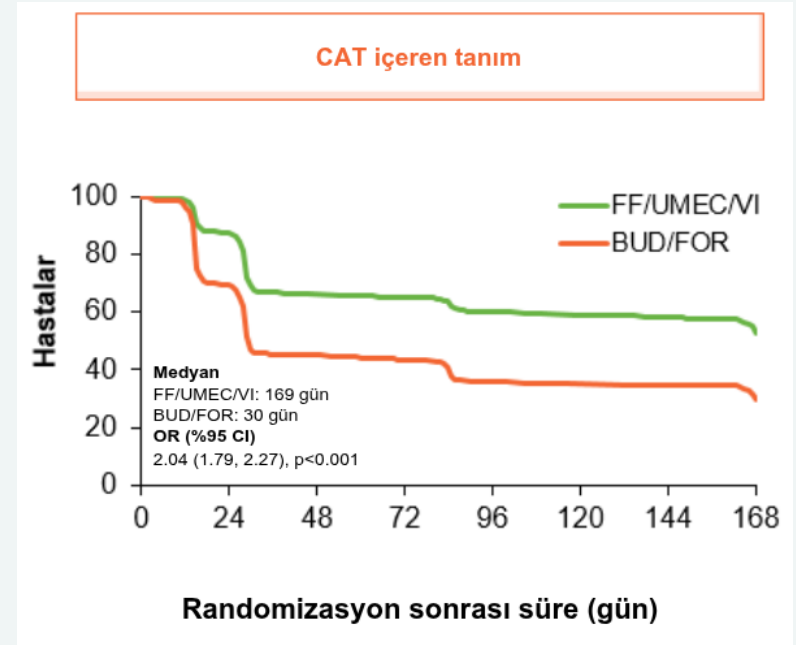
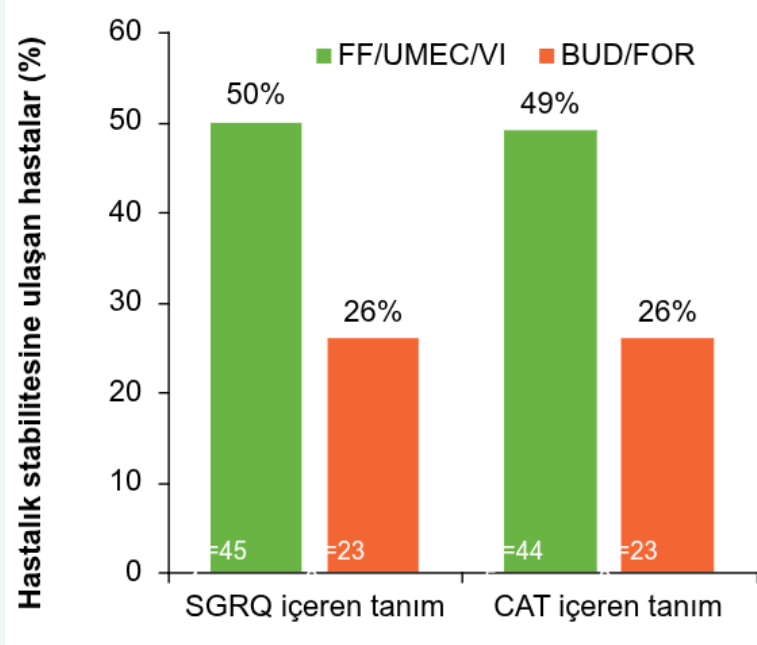
Üçlü Tedavi (ICS/LABA/LAMA) ile Hastalık Stabilitesi

IMPACT & ETHOS: KOAH'da ETHOS ve IMPACT adlı, gelecekte alevlenme riski yüksek olan semptomatik KOAH'lı bireylerde gerçekleştirilen iki büyük çalışma, LAMA/LABA/ICS üçlü kombinasyon tedavisinin, LAMA/LABA ikili tedavisine veya ICS/LABA kombinasyon tedavisine kıyasla nefes darlığında iyileşme sağladığına dair güçlü kanıtlar sunmuş ve buna göre güçlü önerilerde bulunulmuştur.

ETHOS Çalışması: Üçlü tedavi (LAMA/LABA/ICS), yıllık orta veya şiddetli alevlenme oranını **ICS/LABA kombinasyonuna göre %13** oranında düşürürken, **LAMA/LABA tedavisine göre %24** oranında düşürmüştür.

IMPACT Çalışması: Yıllık orta veya şiddetli alevlenme hızları üçlü tedavide 0.91, ICS/LABA'da 1.07 ve LAMA/LABA'da 1.21 olarak bulunmuştur. Bu verilere göre üçlü tedavi, **ICS/LABA'ya kıyasla yaklaşık %15'lik** bir azalma (1.07'den 0.91'e) sağlarken, **LAMA/LABA'ya kıyasla yaklaşık %25'lik** azalma (1.21'den 0.91'e) sağlamıştır

Üçlü Tedavi (ICS/LABA/LAMA) ile Hastalık Stabilitesi

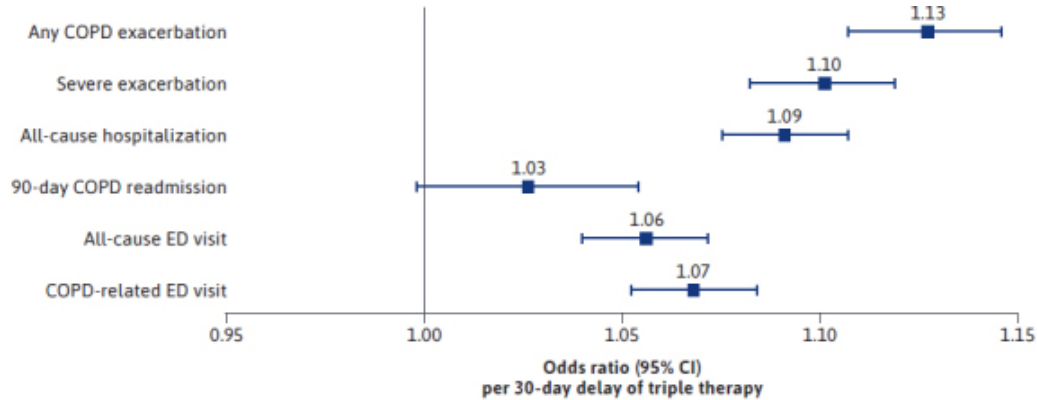


FF/UMEC/VI ile 24. Haftada iki kat fazla hasta hastalık stabilitesine ulaşmıştır ve stabilitenin korunma süresi 5 kattan fazladır.

Üçlü Tedavi (ICS/LABA/LAMA)

❖ **Erken eskalasyon kritik:** Alevlenme sonrası ≤ 30 günde üçlüye geçiş → geç geçenlere göre anlamlı düşük alevlenme

❖ Multivaryat analiz sonucunda, üçlü tedaviye geçişin her 30 günlük gecikmesi 12 ayda bir alevlenmelerin riskini %13 ve şiddetli alevlenme riskini %10 artırdığı bulunmuştur. Alevlenme sayısı 30 günlük gecikme başına %5.4 artmıştır.



Results from logistic regression models controlling for age, sex, payer type, urban residence, index year, baseline comorbidities and tobacco use, baseline exacerbations, baseline short- and long-acting maintenance therapy use, nebulizer use, oxygen therapy, and number of COPD-related primary care provider and pulmonologist visits.

COPD=chronic obstructive pulmonary disease; ED=emergency department.

Biyolojik Ajanlar (Dupilumab & Mepolizumab)

Sık Alevlenen KOAH'ta Kişiselleştirilmiş Tedavi Yaklaşımı

Kullanım Endikasyonu:

- ✓ Optimal üçlü tedaviye (LABA/LAMA/ICS) rağmen alevlenme devam eden hastalar
- ✓ Tip 2 inflamasyonu olan yüksek riskli hasta alt grupları
- ✓ Kan eozinofili ≥ 300 hücre/ μL

Sağlanan Faydası:

- ✓ Alevlenme oranlarında %20-34 azalma
- ✓ Akciğer fonksiyonlarında (FEV1) iyileşme
- ✓ Sağlıkla ilişkili yaşam kalitesi artışı (SGRQ)
- ✓ "Kişiselleştirilmiş (Hassas) Tıp" yaklaşımının temelini oluşturur

Dupilumab (Anti-IL-4R α) – Klinik Veriler

Mekanizması:

Tam insan monoklonal antikor
IL-4 ve IL-13 sinyal yollarını bloke eder
Tip 2 inflamasyonunu yönlendirir

Endikasyon (Kesin):

- ✓ Kronik bronşit VARSA
- ✓ Eoz ≥ 300 hücre/ μ L
- ✓ ≥ 2 orta veya ≥ 1 şiddetli alevlenme/yıl (optimal tedaviye rağmen)

AVANTAJLAR

- ✓ Alevlenme azalması: Orta %30, Şiddetli %34 (BOREAS, NOTUS)
- ✓ FEV₁ iyileşmesi: 62-83 mL artış
- ✓ Yaşam kalitesi: SGRQ skorlarında belirgin iyileşme
- ✓ FDA ve EMA onaylı: İlk biyolojik ajandır

DEZAVANTAJLAR

- ✗ Kronik bronşit gerekli: Olmayan hastalar dışlanır
- ✗ Sık uygulama: 2 haftada bir (300 mg)
- ✗ Daha maliyetli seçenek

Dupilumab (Anti-IL-4R α)

Klinik Veriler

Çalışma	n	Alevlenme ↓	FEV ₁ (12 hf)	Dergi
BOREAS	939	%30 (p=0.0005)	+160 vs +77 mL	NEJM 2023
NOTUS	935	%34	+139 vs +57 mL	NEJM 2024
Havuzlanmış	1874	%31 (p<0.0001)	—	Lancet RM 2025

Ciddi alevlenme riski %39 azaldı (HR: 0.61; p=0.016)

Amfizem varlığından bağımsız etkinlik

Alevlenmelerin FEV₁ üzerindeki etkisi dupilumab altında azalmış

Dupilumab – Hedef Hasta Profili

Kronik bronşit	En az 3 ay/yıl, 2 ardışık yıl balgamlı öksürük — ZORUNLU çalışma kriteri
Eozinofil	Taramada ≥ 300 hücre/ μL
Alevlenme	Son 1 yılda ≥ 2 orta veya ≥ 1 ciddi (en az biri üçlü tedavi altında)
Tedavi	Maksimal üçlü tedavi (ICS + LABA + LAMA) altında
Sigara	Aktif veya eski sigara içicisi (≥ 10 paket-yıl)
FEV ₁	Beklenenin %30-70'i arası

Tahmini hedef popülasyon: Tüm KOAH hastalarının ~%10-15'i

2. MEPOLIZUMAB (Anti-IL-5)

Mekanizması:

İnsanlaştırılmış monoklonal antikor
IL-5'i hedef alır
Eozinofil sağkalım ve çoğalmasını inhibe eder

Endikasyon (Geniş):

- ✓ Eoz ≥ 300 hücre/ μ L
- ✓ Sık veya şiddetli alevlenme (optimal tedaviye rağmen)
- ✓ Kronik bronşit ŞARTTI DEĞİL

AVANTAJLAR

- ✓ Geniş kullanım: Kronik bronşit olmasa da uygulanır
- ✓ Kolay uygulama: 4 haftada bir (100 mg)
- ✓ Acil servis/hastane azalması kanıtlanmış
- ✓ Daha ekonomik seçenek

DEZAVANTAJLAR

- ✗ Alevlenme azalması daha az: %21 (MATINEE)
- ✗ FEV₁ iyileşmesi: İstatistiksel anlamlılık yok
- ✗ Yaşam kalitesi (SGRQ): Fayda gösterememiştir

2. MEPOLIZUMAB (Anti-IL-5)

%21

Alevlenme azalması
(0.80 vs 1.01/yıl)

p=0.01

419 gün

İlk alevlenmeye kadar
medyan süre (vs 321)

HR: 0.77

104 hf

KOAH'ta en uzun
biyolojik ajan
veri süresi

ATS 2025

104 haftada: ciddi alevlenmelerde %38↓, hastane yatışlarında %43↓

Havuzlanmış 3 faz 3 (ERS 2025): eos ≥300'de orta/ciddi %21↓, acil servis/hastane %29↓

SGRQ ve semptom skorlarında gruplar arası fark anlamlı değil

Mepolizumab – Hedef Hasta Profili

Kronik bronşit	ŞART DEĞİL — tüm KOAH alt tipleri (amfizem ve/veya kronik bronşit)
Eozinofil	Taramada ≥ 300 hücre/ μL
Alevlenme	Alevlenme öyküsü (MATINEE: optimal tedaviye rağmen)
Tedavi	Optimal üçlü tedavi (ICS + LABA + LAMA) altında
Astım dışlama	MATINEE'de astım öyküsü titizlikle dışlandı

Dupilumabdan farkı: Kronik bronşit şartı YOK — amfizem baskın hastalar da dahil

Eozinofil ölçümü ne zaman, kaç kez?

❖ Kılavuzlarda biyolojik ajanların kullanımı için kanda eozinofil sayısının ≥ 300 hücre/ μL olması önerilse de, bu değerin tam olarak kaç kez 300'ün üzerinde saptanması gerektiğine dair kesin bir sayı bulunmamaktadır.

➤ **Klinik Çalışma Kriterleri:** Büyük klinik çalışmalarda eozinofil ölçümleri farklı şekillerde ele alınmıştır. Örneğin, dupilumab (BOREAS ve NOTUS) çalışmalarında hastaların sadece **tarama anındaki eozinofil sayısının ≥ 300 hücre/ μL olması** yeterli görülmüştür. Mepolizumab'ın test edildiği MATINEE çalışmasında ise **hem tarama anında ≥ 300 hem de önceki bir yıl içinde ≥ 150 olması şartı** aranarak eozinofil yüksekliğinin geçmişe dayalı kalıcılığına da bakılmıştır.

➤ **GesEPOC 2025'in "Tekrarlı Ölçüm" Önerisi:** GesEPOC, eozinofil konsantrasyonlarının zaman içinde değişkenlik gösterebileceğini, bu nedenle, **hastanın stabil olduğu dönemlerde birkaç (birden fazla) ölçüm** elde edilmesinin faydalı olabileceğini belirtmektedir.

Non-Eozinofilik Sık Alevlenme: GesEPOC 2025 ve GOLD 2026 Arasındaki Ortak Yönler

GOLD 2026 bu grup için spesifik algoritma sunmaz

1. İlk Tercih LABA/LAMA

- Eozinofilik olmayan (<300 hücre/ μL) sık alevlenen hastalarda monoterapi veya LABA/ICS yerine LABA + LAMA ikili bronkodilatasyon tedavisi.

2. Eozinofil < 100 için ICS Kaçınması

- ICS tedavisinin alevlenmeleri önlemede etkisiz olduğu ve pnömoni riskini artırdığı belirtilerek üçlü tedaviye geçilmez.

3. 'Gri Bölge' (100-300) Yaklaşımı

- Eozinofili 100-300 arasında ve LABA/LAMA'ya rağmen atak geçiren hastalarda ICS eklenerek basamak tedavisi yapılır.

4. İleri Tedavi Ajanları

- Roflumilast (kronik bronşit + $\text{FEV1} < \%50$) ve Azitromisin (dirençli alevlenmeler) standart ileri basamak tedavileridir.

Non-Eozinofilik Sık Alevlenme: GesEPOC 2025 ve GOLD 2026 Arasındaki Farklar

Konu	GesEPOC 2025	GOLD 2026
Sık Alevlenme Tanımı	≥2 orta veya ≥1 şiddetli alevlenme/yıl	Sadece 1 orta alevlenme bile Grup E'ye dahil
Sınıflandırma Yaklaşımı	Fenotip tabanlı: 'Eozinofilik Olmayan Alevlenmeli' statik tanısı	Algoritma tabanlı: Dinamik 'Follow-up' sistemi, eozinofil sürekli değişken
Azitromisin Kriterleri	Kesin kriter: ≥3 alevlenme/yıl gerekli	Spesifik sayı yok, ama eski sigara içenlerde tercih
Tedavi Edilebilir Özellikler	Merkeze oturtur: Yüksek doz mukolitikler (Erdosteine, NAC) önerir	Arka planda: Roflumilast, Azitromisin, Biyolojikler vurgusu
İnhale Antibiyotikler	Kronik bronşyal enfeksiyonda alternatif tedavi olarak önerir	Kronik KOAH alevlenmelerinde standart olarak önerilmez

Uzun Süreli Makrolid Tedavisi (Azitromisin)

Optimal tedaviye rağmen alevlenmeye devam eden, iyi seçilmiş KOAH hastalarında kanıtlanmış alevlenme önleyici basamak tedavisi (GOLD 2026, GesEPOC 2025)

Faydalı Olacağı Hedef Hasta Grubu

1. Optimal Tedaviye Rağmen Alevlenenler

- ✓ LABA/LAMA/ICS üçlü tedavisi almasına rağmen alevlenme devam eden hastalar
- ✓ GesEPOC kriteri: Son 1 yılda ≥ 3 alevlenme geçiren hastalar
- ✓ Yüksek semptom yüküne sahip hastalar

2. Eski Sigara İçicileri (Former Smokers)

- ✓ Aktif olarak sigara içmeyi bırakmış hastalar
- ✓ Azitromisin etkinliği bu grupta belirgin
- ✗ Aktif sigara içicilerinde etkinliği daha düşük

3. Güvenlik Kriterlerini Karşılایanlar

- ✓ EKG'de normal QT aralığı
- ✓ İlaç etkileşimi riski yok
- ✓ Atipik mikobakteri (NTM) enfeksiyonu yok

Nasıl Kullanılmalı? Doz, Süre ve Klinik Takip

DOZ

- Azitromisin: 250 mg/gün VEYA 500 mg \times 3 gün/hafta
- Alternatif: Eritromisin: 250 mg \times 2/gün

SÜRE VE DEĞERLENDİRME

- 1 yıllık kullanım kanıt tabanlı
- 1 yılın sonunda risk-fayda yeniden değerlendirilmeli
- >1 yıl: Yeterli güvenlik verisi yok

KLİNİK TAKIP (Referans Merkezlerinde)

- 📋 **EKG:** QT aralığı uzaması açısından
- 📋 **İşitme testleri:** İşitme kaybı taraması
- 📋 **Karaciğer fonksiyon testleri:** Hepatotoksisite
- 📋 **Mikrobiyolojik kültür:** NTM enfeksiyonunu dışlamak (tedavi öncesi ve sırasında)



Tedavi öncesi ve sırasında atipik mikobakteri kültürü alınması kritik öneme sahiptir

Etkinlik Kanıtları ve Riskler

✓ ETKİNLİK KANITI (Kanıt A)

- Büyük çaplı RCT'ler: 1 yıllık makrolid kullanımı alevlenme riskini anlamlı azaltır (Kanıt A)
- LABA/LAMA/ICS + makrolid: Ek alevlenme düşüşü sağlanır (Güçlü öneri, Orta Kesinlik)
- Fayda: %20-30 alevlenme azalması

X RİSKLER VE DEZAVANTAJLAR

1. Mikrobiyal Direnç

Uzun süreli kullanım →
Bakteriyel direnç gelişimi

Popülasyonda ve hastada
antibiyotik etkinliği azalır

2. İşitme Kaybı

Azitromisin ototoksisitesi
İşitme testlerinde bozulma
Geri dönüşsüz işitme kaybı

3. Kardiyak Etkiler

QT aralığını uzatır
Ölümcül olabilen kardiyak
aritmisi riski

 **KARAR:** Alevlenme düşüşü (FAYDA) vs. Yan etkiler (ZARAR) dikkatli tartılmalı. Risk-fayda analizi her hasta için yıllık tekrarlanmalı.

Fosfodiesteraz İnhibitörleri

- PDE4 enziminin seçici inhibisyonu (Roflumilast), inflamatuvar hücrelerde siklik adenozin monofosfat (cAMP) yıkımını engeller.
- Hücre içi cAMP artışı, geniş bir anti-inflamatuvar etki ile nötrofil kemotaksisini inhibe eder. KOAH hastalarında nötrofilik inflamasyonu azaltır.

- PDE3, hava yolu düz kasında cAMP ve cGMP'yi düzenler ve bronşiyal tonusu etkiler.
- PDE3 ve PDE4'ün dual inhibisyonu (Ensifentrin), her birinin tek başına inhibisyonuna kıyasla hava yolu düz kasının gevşemesinde ve inflamatuvar yanıtın baskılanmasında ve sinerjistik etki göstermiştir.

Ensifentrin (Dual PDE3/PDE4 İnhibitörü)

Temel Özellikler:

- İnhalasyon (nebulizör ile uygulanan) • Dual PDE3/PDE4 inhibisyonu • ÇİFT ETKİ
 - PDE3: Bronkodilatör (düz kas gevşemesi)
 - PDE4: Anti-inflamatuar

Faz 3 Çalışmaları (ENHANCE 1 & 2):

- ✓ FEV₁ iyileşmesi ✓ Dispne (nefes darlığı) azalması ✓ %36-43 alevlenme düşüşü

Kılavuzdaki Konumu (GOLD 2026):

⚠ LABA/LAMA tedaviye rağmen "DİRENÇLİ DİSPNE" (nefes darlığı) olan hastalarda

⚠ Henüz "alevlenme önleyici" olarak konumlandırılmamıştır

→ Sık alevlenenlerdeki ek faydası henüz tam kanıt yok

AVANTAJLAR

- ✓ Çift etki: Bronkodilatör + Anti-inflamatuar
- ✓ Çok iyi tolere edilir, Roflumilast gibi yan etki YOK
- ✓ Yeni ve umut verici

SINIRLAMALAR

- X Alevlenme önleme: Yeterli kanıt yok
- X Şimdilik "Dispne kontrolü" endikasyonu
- X Sadece ABD'de onaylı
- X İnhalasyon uygulaması

ROFLUMILAST (PDE4 İnhibitörü)

Temel Özellikler:

- Oral tablet (günde 1 doz) • PDE4 inhibisyonu • Anti-inflamatuar etki
- Hücre içi cAMP yıkımını engeller • Doğrudan bronkodilatör etkisi YOK

Endikasyon (GOLD 2026 & GesEPOC 2025):

- ✓ Optimal idame tedaviye (LABA/LAMA veya üçlü) rağmen alevlenme
- ✓ KRONİK BRONŞİT (balgamlı öksürük) VARSA
- ✓ Şiddetli hava akımı kısıtlılığı (FEV₁ <%50)
- ✓ Özellikle hastaneye yatış öyküsü olanlar

DEZAVANTAJLAR

X Sistemik yan etkiler:

- İshal, bulantı
- İştah azalması
- Baş ağrısı, uyku bozukluğu

X Kilo kaybı (~2 kg)

→ Zayıf hastalarda dikkat!

X Depresyon riski

AVANTAJLAR

- ✓ Alevlenme önleme: Kanıtlanmış etkinlik
- ✓ Kronik bronşitli hastalarda tercih
- ✓ Uzun yıllardan beri kullanımda
- ✓ Oral formülatif (kolay uygulama)

Ensifentrin vs Roflumilast – Konumlandırma

Özellik	Ensifentrin	Roflumilast
Mekanizma	Dual PDE3/PDE4	Selektif PDE4
Uygulama	İnhale (nebülizatör)	Oral (500 µg/gün)
Bronkodilatör etki	Evet (PDE3)	Hayır
GI yan etkiler	Minimal	Sık (bulantı, ishal, kilo kaybı)
Eozinofil bağımlılığı	Hayır	Hayır
GOLD 2026	Dispne devam edenlerde	Kronik bronşit + sık alevlenme
GesEPOC 2025	Henüz konumlandırılmamış	Non-eos. alevlenmecide spesifik

Alarmin İnhibitörleri – IL-33/ST2/TSLP Yolağı

İtepekimab (Anti-IL-33)

AERIFY-1: %27↓ (anlamalı)
Exsmoker hastalarda
alevenmeleri önleme
açısından fayda sağlamıştır.

Tozorakimab (Anti-IL-33, dual)

Faz 2a FRONTIER-4 yayınlandı
Faz 3 OBERON/TITANIA devam
Sonuçlar bekleniyor
Sık alevlenen veya eozinofil sayısı
yüksek olan hastalarda, sigara içme
durumundan bağımsız olarak
akciğer fonksiyonları üzerinde
faydalı

Astegolimab (Anti-ST2)

Faz 2b ALIENTO: primer (+)
Eozinofil-bağımsız sinyal
Henüz erken aşama

Alarminler (TSLP, IL-33 ve IL-25), hava yolunda dış uyarılara yanıt olarak salgılanan sitokinlerdir . Bu moleküller dendritik hücreler, mast hücreleri, eozinofiller ve tip 2 doğal lenfoid hücrelerin (ILC2) aktivasyonunda rol oynayarak hem Tip 2 inflamasyonu hem de non-T2 immün yanıtları uyarırlar . KOAH'ta nötrofilleri veya Tip 1/Tip 17 immün yanıtları hedefleyen seçici tedavilerin geçmişte başarısız sonuçlar vermesi, alarminler gibi daha geniş etkili üst akım (upstream) yolakların hedeflenmesinin klinik açıdan daha yüksek bir etkinlik sunabileceğini göstermektedir

Tanimilast – İn hale PDE4 İnhibitörü

- ❖ Roflumilast'ın GI yan etki sorununa çözüm potansiyeli – inhale uygulama ile minimal sistemik maruziyet

Faz 3 PILASTER:

Üçlü tedavi üzerine ekleme; kronik bronşit fenotipi; sonuçlar 2026'da

Faz 3 PILAR:

Roflumilast ile head-to-head karşılaştırma; sonuçlar 2027

Potansiyel biyobelirteç:

Serum IL-8 düzeyi PDE4 inhibitör yanıtını öngörebilir

GesEPOC perspektifi:

Pozitif sonuçlar halinde non-eozinofilik alevlenmeci algoritmasında güçlü konum bulabilir

Yanıtlanmamış Sorular

Dupilumab mı, mepolizumab mı? Head-to-head veri yok

Non-tip 2 hastaların %60-75'i için yeni ajan nerede?

Biyolojiklerin maliyet-etkinliği: yılda 0.2-0.4 alevlenme farkı haklı mı?

GOLD vs GesEPOC: Hangi algoritma daha iyi sonuç üretir? Prospektif veri yok

Eozinofil variabilitesi: Dinamik profillemeye daha iyi öngörücü olabilir mi?

"Düşük hastalık aktivitesi" tanımı operasyonel olarak standardize edilmemiş

2 yılın ötesinde biyolojik güvenlik bilinmiyor

Biyolojik tedavi kesildiğinde nüks oranı nedir?

Anahtar Mesajlar

- KOAH'ta biyolojik tedavi çağı başladı — ancak hedef popülasyon dar (~%10-15)
- Kronik bronşit varsa → dupilumab düşün; yoksa → mepolizumab düşün
- Non-eozinofilik alevlenmeciler: en büyük tedavi boşluğu; GesEPOC rehberlik sunuyor
- **Sigara bırakma, rehabilitasyon, uyum: farmakolojiden ÖNCE optimize edin**

Teşekkürler

Sorular ve Tartışma