

Erişkin ve Çocuklarda Ağır Astım Tanı ve Tedavi Rehberi El Kitapçığı 2020

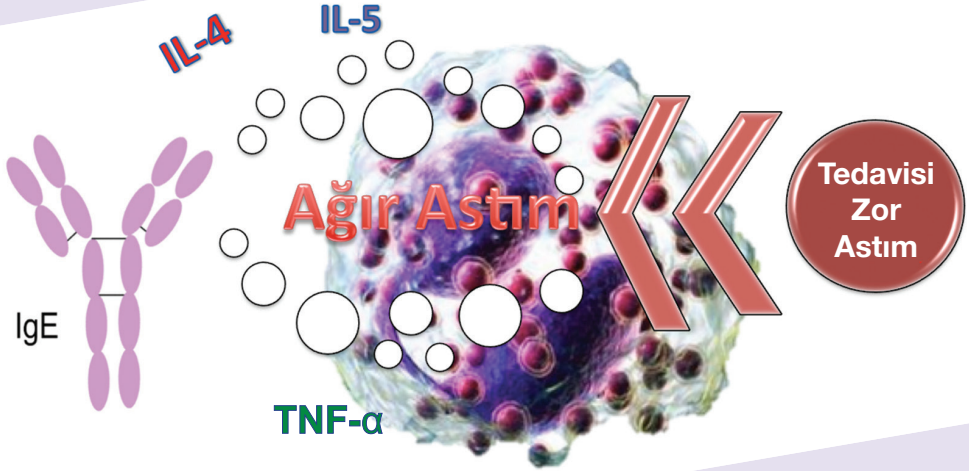
Editör

Prof. Dr. Gülfem E. ÇELİK

Editör Yardımcıları

Prof. Dr. Özge SOYER

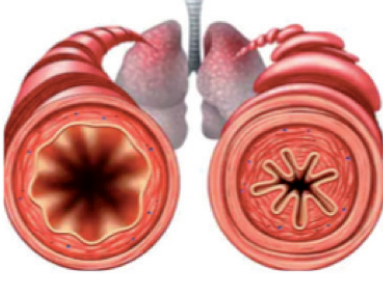
Doç. Dr. Ömür AYDIN



Türkiye Ulusal Allerji ve
Klinik İmmünoloji Derneği



TÜRK TORAKS DERNEĞİ



Erişkin ve Çocuklarda Ağır Astım Tanı ve Tedavi Rehberi El Kitabı 2020

Editör

Prof. Dr. Gülfem E. ÇELİK

Editör Yardımcıları

Prof. Dr. Özge SOYER
Doç. Dr. Ömür AYDIN

Ankara, 2020



Türkiye Ulusal Allerji ve
Klinik İmmünoloji Derneği



TÜRK TORAKS DERNEĞİ

Erişkin ve ocuklarda Ağır Astım Tanı ve Tedavi Rehberi El Kitapçığı 2020

Aralık, 2020



Türkiye Ulusal Allerji ve Klinik İmmünoloji Derneği

Mustafa Kemal Mh. 2124 Sk.
Yaşam İř Merkezi No:16/3
Sđtd-ankaya, ANKARA
Tel : (312) 219 66 31
Faks : (312) 219 66 57
E-posta : sekreter@aid.org.tr
Web : <https://www.aid.org.tr>



Türk Toraks Derneği

Turan Güneř Bulvarı, Koyunlu Sitesi
No: 175/19 Oran-ankaya, ANKARA
Tel : (312) 490 40 50
E-posta : toraks@toraks.org.tr
Web : <https://www.toraks.org.tr>

EDİTÖR

Prof. Dr. Gülfem E. ÇELİK

EDİTÖR YARDIMCILARI

Prof. Dr. Özge SOYER

Doç. Dr. Ömür AYDIN

2020 ULUSAL ASTIM REHBERİ GÜNCELLEME YÜRÜTME KURULU

	Türk Toraks Derneği	Türkiye Ulusal Allerji ve Klinik İmmünoloji Derneği
Dernek Genel Sekreteri	Prof. Dr. A. Berna Dursun	Prof. Dr. Ferda Öner Erkeköl
Çalışma Grubu Yürütme Kurulu Başkanı	Doç. Dr. Ömür Aydın	Prof. Dr. Sevim Bavbek
Çalışma Grubu Yürütme Kurulu üyeleri	Prof. Dr. Gülfem E. Çelik Prof. Dr. Kıvılcım Oğuzölgen Doç. Dr. Ebru Damadoğlu Uzm. Dr. Metin Keren Doç. Dr. Leyla Pür Özyiğit	Prof. Dr. Özge Soyer Prof. Dr. Ersoy Civelek Doç. Dr. Ayşe Baçcioğlu Doç. Dr. Ayşe Bilge Öztürk

Türk Toraks Derneği Yönetim Kurulu	Türkiye Ulusal Allerji ve Klinik İmmünoloji Derneği Yönetim Kurulu
Prof. Dr. Hasan Bayram (Başkan) Prof. Dr. A. Berna Dursun (Genel Sekreter)	Prof. Dr. Bülent E. Şekerel (Başkan) Prof. Dr. Ferda Öner Erkeköl (Genel Sekreter)
Prof. Dr. A. Fuat Kalyoncu Prof. Dr. Oya İtil Prof. Dr. Metin Özkan Prof. Dr. Metin Akgün Prof. Dr. Nurdan Köktürk Doç. Dr. Yavuz Havlucu Prof. Dr. Göksel Altınışık Ergur Prof. Dr. Sibel Naycı Uzm. Dr. Pelin Duru Çetinkaya	Prof. Dr. Can Kocabaş Prof. Dr. Uğur H. Muşabak Prof. Dr. Demet Can Prof. Dr. Aslı Gelincik Prof. Dr. Ümit Şahiner

YAZARLAR

Bölüm Sorumluları *

Prof. Dr. Dilşad Mungan	Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Ana Bilim Dalı, İmmünoloji ve Allerji Bilim Dalı
Prof. Dr. Sevim Bavbek	Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Ana Bilim Dalı, İmmünoloji ve Allerji Bilim Dalı

Erişkinde Ağır Astım *

Prof. Dr. İlknur Başyigit	Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Ana Bilim Dalı
Prof. Dr. Sevim Bavbek	Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Ana Bilim Dalı, İmmünoloji ve Allerji Bilim Dalı
Doç. Dr. Dane Ediger	Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Allerji ve İmmünoloji Bölümü
Prof. Dr. Dilşad Mungan	Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Ana Bilim Dalı, İmmünoloji ve Allerji Bilim Dalı
Doç. Dr. Leyla Pur Özyigit	Glenfield Hastanesi, Leicester Üniversitesi Hastanesi Erişkin Alerji Bölümü, İngiltere
Prof. Dr. Füsun Yıldız	KKTC - Dr. Suat Günsel Hastanesi, Girne Üniversitesi, Göğüs Hastalıkları Ana Bilim Dalı
Prof. Dr. Arzu Yorgancıoğlu	Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Ana Bilim Dalı

Çocuklarda Ağır Astım *

Prof. Dr. Özge Soyer	Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Çocuk Alerji Bilim Dalı
Prof. Dr. Bülent E. Şekerel	Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Çocuk Alerji Bilim Dalı

*Soyadı Harf Sırasına Göre

İÇİNDEKİLER

■ ÖNSÖZ.....	1
■ ÇALIŞMA METODOLOJİSİ	3
■ KISALTMALAR	6
■ AĞIR ASTIM ÖNERİLER TABLOSU	7
■ ERİŞKİNDE AĞIR ASTIM.....	10
Tanım	10
Epidemiyoloji.....	11
Komorbiditeler	12
Ağır Astıma Tanısal Yaklaşım.....	13
Sınıflama.....	14
Tedavi.....	16
İzlem ve Sevk	25
■ ÇOCUKLARDA AĞIR ASTIM.....	32
Tanım	32
Ağır Astım İçin Fenotipik Tedaviler	35

Erişkin ve çocukluk yaş grubu astımlı hastaların önemli bir çoğunluğu rehberlerde tanımlanmış basamak tedavisine iyi yanıt verirler. Bu hastalarda basamak tedavisinde önerilen yaklaşımlar astımın kontrolünü sağlar. Basamak tedavisinde zorlanan hasta grubu basamak 4-5’de başlar. Bu basamak düzeyinde tedavi alan hastaların klinik özelliklerinde farklılaşmalar olduğu gibi bazı komorbiditelerin de daha sık olduğu gözlemlenmektedir. Bunun yanında davranışsal özelliklere bakıldığında ise tedaviye uyumda da sorun yaşanan hastaların yanısıra tanı sorunu yaşanan hastalar da bu basamak düzeyinde yer almaktadır.

Bu durumda basamak 4-5 astım tedavisi alan hastaların; taşıdıkları kişisel hastalık özelliklerinden dolayı mı yoksa tanı ile ilgili bir sorundan dolayı mı bu düzeyde tedavi almaları gerektiğinin araştırılması önem taşır. Bu noktada; hastaların tedaviye uyumunun, inhaler cihaz kullanım becerisinin değerlendirilmesi, komorbidite durumları ile çevresel maruziyetlerinin gözden geçirilmesi ve tüm bunlar kontrol altında ise ve tanı doğruysa bu noktada artık “ağır astım” tanısının kullanılması önerilmektedir. Ağır astım daha alt basamak astım tedavisi gerektiren hastalardan özellikle hastalığın gözlemlenen bazı özellikleri ile hastalık oluş mekanizması yönünden farklılaşmış bir hasta grubudur. Bu hastalarda görünen bazı ortak özellikler olduğu (örneğin eozinofili gibi) veya ortaya çıkışında özgün bir mekanizmanın rol oynadığı gösterilmiştir. Hastalığın gözlemlenen ortak özellikleri fenotip, belirgin bir mekanizma ile ortaya çıkan şekli ise endotip olarak tanımlanır.

Ağır astım sıklığı ile ilgili net veriler olmamakla birlikte erişkin astımlı hastalarda %4-6 arasında, çocukluk grubunda ise yaklaşık %2-5 arasında olarak bildirilmektedir. Karşılaşılma oranı düşük olmakla birlikte maliyeti en yüksek gruptur.

Astım tedavisinde ulaşılan noktadan itibaren artık fenotip ve endotiplere göre kişiselleşmiş tedaviler ön plana çıkmaktadır. Erişkin ve çocuklarda astım tanı ve tedavi 2020 güncellemesinin bir parçası olan “Erişkinlerde ve Çocuklarda Ağır Astım Tanı ve Tedavi Rehberi”nde ağır astım tanısına giden tanısal yaklaşımlar ile fenotipik ve endotipik özelliklere göre başlanacak tedaviler hakkında günlük yaşamda kullanılabilecek bilgiler verilecektir. Bu kapsamda özellikle biyolojik dışı ve biyolojik tedavilerin hedef hasta gruplarındaki kullanımı hakkında güncel bilgiler paylaşılabilecektir.

Rehberin sadece tanı ve tedavideki güncel uygulamaların okuyucuya aktarıldığı bir dökümandan ziyade aynı zamanda ağır astım alanında uzman olarak çalışan rehber yazarlarının ağır astım tanı ve tedavi uygulamalarındaki görüşlerini de yansıtacak şekilde uzman görüşlerinin de öneriler listesi şeklinde aktarıldığı bir rehber olması hedeflenmiştir. Bu doğrultuda rehber yazar grubunun kanıta dayalı olarak oluşturdukları görüşleri yansıtan “Öneri Tabloları” oluşturulmuştur. Öneri tabloları oluşturma rasyoneli sadece kanıt düzeyi ile sunulan bir bilginin astım konusunda uzmanlardan oluşan rehber yazar grubu tarafından önerilme düzeyini okuyucuya aktarmaktır.

Ağır astımlı hastaların ağır astım konusunda deneyimli merkezlerde ağır astım konusunda uzman hekimlerce görülmesi ve mümkün olduğunca multidisipliner olarak izlenmesi gerektiğini vurgulayarak rehberin günlük yaşamınızda yol göstermesini ve işe yaramasını umuyoruz.

Prof. Dr. Gülfem E. ÇELİK
Editör

Prof. Dr. Hasan BAYRAM
Türk Toraks Derneği
Yönetim Kurulu Başkanı

Prof. Dr. Bülent E. ŞEKEREL
Türkiye Ulusal Allerji ve Klinik
İmmünoloji Derneği Yönetim
Kurulu Başkanı

Aralık 2020

ÇALIŞMA METODOLOJİSİ

Ulusal Astım Rehberi güncellemesinin planlanması sürecinde rehberin Türk Toraks Derneği ve Türkiye Ulusal Allerji ve Klinik İmmünoloji Derneği işbirliği içinde gerçekleştirilmesine karar verilmiştir.

Bu süreçte her iki derneğin astım çalışma gruplarının halen görevlerine devam eden yürütme kurulları ile her iki derneğin genel sekreterlerinin içinde yer aldığı bir “**Rehber Yürütme Kurulu**” oluşturulmuştur. Rehber Yürütme Kurulunun; rehber hazırlıkları sürecinde yer alan planlamaları ve hazırlıkları yapması, süreçle ilişkili tüm görevleri tamamlaması ve rehberin son şeklinin verilmesinden işbirliği içinde sorumlu olması kararı alınmıştır.

Ön hazırlıklar

Rehber yürütme kurulu; gerçekleştirdiği toplantılarda aşağıdaki ön hazırlıkları gerçekleştirmiştir.

1. Rehber hazırlıkları ve genel çalışma düzeni hakkında ortak bir eylem planı oluşturulmuştur.
2. Danışma kurulu üyeleri belirlenmiş ve kendilerine davet gönderilmiştir.
3. Grup içi görev dağılımı yapılmış ve koordinatör (Gülfem E. ÇELİK) ve yardımcıları (Ömür AYDIN ve Özge SOYER) belirlenmiştir.
4. Güncel rehberlerin kullanımına yönelik anket oluşturulmuş ve anket mart ayının ilk haftası dernek üyelerine anket gönderilmiş ve hekimlerden mevcut rehberin kullanımına ve yeni rehberden beklentilerine dair geri bildirimler alınmıştır.
5. Dünyadaki iyi rehber uygulamaları içerik, biçim, kaynak, vs yönünden karşılaştırılmış ve grup içinde tartışılmıştır.
6. Kanıt tipleri tartışılmıştır.
7. “Rehber yazım kuralları” oluşturulmuştur.
8. Mevcut rehber içeriği gözden geçirilmiş ve güncellenmiştir.
9. Mevcut yazar listesi gözden geçirilmiştir.
10. Çalışma takvimi belirlenmiştir.
11. Yazışmalar için yeni bir gmail posta kullanıcısı alınmış ve yazarlar ve danışmanlar ile olan yazışmaların buradan yapılmasına karar verilmiştir.

Elde edilen veriler doğrultusunda ön değerlendirmede; rehberin ülkemiz günlük pratiğine yönelik olması, bol şekil ve tablo ancak az metin içermesi, düz metin yerine “bullet” formunda yazılması, detaylı bilgilerin “appendiks” kısmında yer alması, önerilerde mutlaka kanıt kullanılması, pratiğe yönelik önerilerin somut olması olarak görülmüştür.

Rehber yazarları, içerik ve formatın karar bağlanması

Yürütme kurulunca gerçekleştirilen ön çalışma 12 Nisan 2019 tarihinde Türk Toraks Derneği Yıllık Kongresi sırasında katılabilen danışmanlara sunulmuştur. Bu toplantıda önceki rehber ile ilgili geri bildirimler, yürütme kurulunun içeriğe yönelik yaptığı içerik ile ilgili çalışmalar, yazım kuralları ve kanıt bulma yöntemleri tartışılarak karara bağlanmış ve yazar listesi belirlenmiştir. Daha sonra rehberde yer alan her bölüm için “Bölüm Sorumluları” oluşturulmuştur.

REHBER BÖLÜMLERİNİN GÜNCELLENMESİNİN YAPILMASI

1. Tüm bölüm editörlerine yazacakları bölüm, ilgili bölümün varsa önceki versiyonu, yazım kuralları, kanıt değerlendirme yöntemleri ve çalışma takvimi ile ilgili e-posta gönderilmiştir.
2. Erişkin ve pediatrik bölüm bu süreçte ayrı şekilde çalışmışlardır.
3. Süreç içinde yazılar içerik ve format yönünden editor ve yardımcıları tarafından ön değerlendirilmeden geçirilip gerekli kısımlar için bölüm editörlerinden düzenleme istenmiştir.
4. Bölümler tamamlandıktan sonra alt bölümler rehber yazarlarından ikişer kişiye gönderilip iç değerlendirme istenmiş ve gelen öneriler doğrultusunda düzenlemeler yapılmıştır.

ÖNERİ TABLOLARININ OLUŞTURULMASI

Rehberde yer alan bölümler için okuyuculara yol göstermesi açısından rehber bölüm sorumluları ve rehber yürütme kurulu bir araya gelerek “Öneri Tabloları” oluşturmuşlardır. Öneri tabloları GRADE yöntemi ile yapılmış ve ilgili bölüm sorumlularınca hazırlanan öneriler yüzyüze tartışma yöntemi ile belirlenmiştir.

Erişkin bölümün öneri tabloları oluşturulduktan sonra pediatrik grubunun ilaveler ve/veya düzenlemeler yapmasının ardından son hâli oluşturulmuştur. Düzeltmeler sonrası öneriler tablosunun son şekli rehber yürütme kurulu ve bölüm sorumlularına tekrar gözden geçirilmesi için gönderilmiştir. Rehberde yapılan öneriler oy birliği ile yapılmıştır.

Kanıt Kalitesinin Değerlendirilmesi

Rehberde kanıtlar GINA’da önerildiği şekilde ele alınmıştır. Bu kapsamda;

A tipi kanıt: İyi bir metodoloji ile çok sayıda hastada gerçekleştirilmiş randomize kontrollü çalışmalardan (RKÇ), ve konu ile ilgili metanalizlerden sağlanan bilgi

B tipi kanıt: Sınırlı sayıda hasta ile gerçekleştirilmiş RKÇ lardan sağlanan bilgi

C tipi kanıt: Randomizasyon yapılmadan gözlemsel bir şekilde gerçekleştirilmiş araştırmalardan elde edilen bilgi

D tipi kanıt: Uzman görüşü

Önerilerin oluşturulması

Rehberde; uzman grubunun görüşü GRADE yöntemine göre ele alınmıştır. GRADE (Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation)* tedavide kullanılan bir ilaç veya tanı-tedavi yöntemin kanıt, etki, yan etkileri, maliyetini de göz önüne alarak sistematik değerlendirme sonucu önerilerde bulunur.

**Schünemann HJ, Jaeschke R, Cook DJ, Bria WF, El-Solh AA, Ernst A, et al. An official ATS statement: grading the quality of evidence and strength of recommendations in ATS guidelines and recommendations. Am J Respir Crit Care Med 2006;174:605-14.*

GRADE Değerlendirmesi

Kanıtların Kalitesi*

*GINA A, B, C ve D kriterleri uygulanmıştır.

Kanıtların Değerlendirilmesi

Yüksek: Bundan sonra yapılacak çalışmaların bu konudaki görüşümüzü değiştirme olasılığı çok düşüktür.

Orta: Bundan sonra yapılacak çalışmaların bu konudaki görüşümüze önemli etkisi olabilir, hatta görüşümüzü değiştirebilir.

Düşük: Bundan sonra yapılacak çalışmaların bu konudaki görüşümüze önemli etkisi olacaktır ve görüşümüzü değiştirme olasılığı çok yüksektir.

Çok düşük: Hâlen var olan bu konudaki görüşümüz çok yetersizdir, görüş oluşturabilmek için daha çok çalışmaya gereksinim vardır.

Öneriler

Güçlü öneri: Hastanın yararı fazladır. Hastaların büyük çoğunluğu önerilen yöntem ya da tedavinin yapılmasını ister, sadece küçük bir azınlık istemez. Hekimler tarafından çoğu hastada uygulanması önerilir. Bu öneriler sağlık politikaları, geri ödemeler için yol gösterici olur.

Kuvvetli öneri pozitif veya negatif olabilir. “Önerilir” ifadesi pozitif anlamda güçlü öneriyi gösterirken “önerilmez” ifadesi negatif anlamda güçlü öneriyi işaret eder.

Zayıf öneri: Yarar-risk oranı yeterince belirli değildir. Yeterli derecede bilgilendirilirse bu durumdaki kişilerin çoğunluğu önerilen yöntem ya da tedavinin yapılmasını ister, ancak bir çoğu da istemeyebilir. Hastanın kendi kararını verebilmesi için ayrıntılı bilgi vererek hastaya yardımcı olmak gerekir. Bu önerilerin yol gösterici olabilmesi için daha çok tartışma ve veriye gereksinim duyulur.

Zayıf öneri pozitif veya negatif olabilir. “Önerilebilir” ifadesi pozitif anlamda zayıf öneriyi gösterirken “önerilmeyebilir” ifadesi negatif anlamda zayıf öneriyi işaret eder.

KISALTMALAR

AKA	Astım kontrol anketi
AKT	Astım kontrol testi
BT	Bronşial termoplasti
EMA	Avrupa İlaç birliği
FDA	Amerika İlaç Birliği
FeNO	Fraksiyone eksale nitrik oksit
FEV1	Birinci saniyede ekspire edilen hava volümü
GINA	Global initiative for asthma
IgE	Immunoglobulin E
İKS	İnhale kortikosteroid
IL	İnterlökin
LABA	Uzun etkili inhale beta2-agonist
LAMA	Uzun etkili inhale muskarinik antagonistler
LTRA	Lökotrien reseptör antagonisti
MoAb	Monoklonal antikor
OKS	Oral kortikosteroid
POC	Kavram kanıtlama çalışmalarına dayanarak
VKD	Vokal kord disfonksiyonu
YRBT	Yüksek çözünürlüklü toraks tomografisi

AĞIR ASTIM ÖNERİLER TABLOSU

Tanı, Tedavi ve İzlem

(Dördüncü veya beşinci basamak tedaviye rağmen kontrol sağlanamayan veya ancak bu tedavi ile kontrol altında tutulabilen ve basamak düşülmesi mümkün olmayan hastada)

Öneri	Kanıt Düzeyi	Öneri Düzeyi	Açıklama
Genel Yaklaşım			
Astım tanısı doğrulanmalıdır.	C	Güçlü	
Tüm ağır astımlı hastalar; fenotipinden bağımsız olarak astım kontrolünü bozan ve atağa götüren ancak düzeltilme potansiyeli olan noktalar açısından gözden geçirilmelidir.	D	Güçlü	
Eşlik eden hastalıklar açısından değerlendirilmelidir.	B	Güçlü	Tedavi edildiğinde kontrole katkı sağlar
Çevresel ve mesleki tetikleyicilere temas azaltılmalı/kaldırılmalıdır. Sigara Allerjenler Mesleksi tetikleyiciler	A B B	Güçlü	
Hasta uyumu ve inhaler tekniği değerlendirilmelidir.	B	Güçlü	Düzeltilildiğinde kontrol sağlanır
Hastalar ilgili uzmanlık alanları ile birlikte multidisipliner bir şekilde izlenmelidir.	D	Güçlü	Doğru tanı, doğru fenotip ve fenotipe uygun tedavi seçiminde ve izlemde önemlidir.
Ağır astımlı hastalar ağır astım konusunda deneyimli merkezlerde izlenmelidir.	D	Güçlü	
Ağır astım düşünülen hastalarda kan eozinofil düzeyi, Total IgE ölçümü, allerji değerlendirilmesi yapılmalıdır.	A	Güçlü	Özelleşmiş merkezlerde yapılması önerilir, fenotipik tedaviyi planlamada yardımcıdır.
Olanaklar uygunsa balgamda eozinofil yüzdesi ve sayısının değerlendirilmesi önerilir.	A	Güçlü	Özelleşmiş merkezlerde yapılması önerilir, fenotipik tedaviyi planlamada yardımcıdır.

Öneri	Kanıt Düzeyi	Öneri Düzeyi	Açıklama
Tedavi			
Biyolojik Dışı Tedaviler			
Tiotropium	A*, B**	Güçlü	Uygun hastalarda biyolojik tedavi öncesi önerilir. Yüksek doz İKS/LABA'ya rağmen kontrolsüz hastalarda astım ataklarını* ve solunum fonksiyonlarını** düzeltir. Uyum yüksektir.
Yüksek doz İKS/LABA	A	Güçlü	Yüksek doz İKS; eğer orta doz İKS ile kontrol sağlanamazsa 3-6 aylık bir süre için denenebilir. Ancak yan etkilerine dikkat etmek gerekir.
Düşük doz oral steroid Standart tedaviye eklenen günlük (≤6 mg/gün metil prednizon veya eşdeğeri) (5 mg prednizon/ prednizolon =4 mg metil prednizon)	D	Zayıf	Gün aşırı uygulama denenebilir. Sistemik yan etkilere dikkat edilmelidir.
Azitromisin	B	Zayıf	Kronik kullanımı astım ataklarını azaltabilir ve semptom kontrolü sağlayabilir. Yan etkileri dikkate alınmalıdır.
Bronşial Termoplasti	B	Zayıf	Kısa ve uzun dönem yan etki riskleri nedeni ile seçilmiş olgularda deneyimli merkezlerde*** uygulanması yarar sağlayabilir.

Öneri	Kanıt Düzeyi	Öneri Düzeyi	Açıklama
Biyolojik Tedaviler			
Omalizumab**** IgE karşı humanize MoAb	A	Güçlü	Ülkemizde ruhsatı >12 yaş (bazı ülkelerde >6 yaş), ağır astımı olup perennial allerjen duyarlılığı olan, Total IgE :30-1500 IU arasında olan olgularda önerilir.
Mepolizumab**** IL-5 karşı humanize MoAb	A	Güçlü	>6 yaş, ağır eozinofilik astımda (Kan eozinofil ≥ 150 hücre/mm ³) önerilir (Ülkemizde 12 yaş üzerinde endikasyon almıştır).
Reslizumab IL-5 karşı humanize MoAb	A	Güçlü	>18 yaş, ağır eozinofilik astımda (Kan eozinofil ≥ 400 hücre/mm ³) önerilir.
Benralizumab IL-5 reseptöre α 'ya karşı humanize MoAb	A	Güçlü	>12 yaş, ağır eozinofilik astımda (Kan eozinofil ≥ 300 hücre/mm ³) önerilir
Dupilumab IL-4 Reseptör α 'ya karşı humanize MoAb	A	Güçlü	>12 yaş, A. Ağır eozinofilik astımda (Kan eozinofil ≥ 150 -300 hücre/mm ³ FENO ≥ 25 ppb) önerilir. B. Steroid bağımlı astımda önerilir.

* Astım atakları için kanıt düzeyi

** Solunum fonksiyonları için kanıt düzeyi

*** Yılda en az 200 (iki yüz) bronkoskopi işlemi yapılan 3. basamak hastanelerde

**** Ülkemizde ruhsatlandırılmış olarak bulunmaktadır.

ERİŞKİNDE AĞIR ASTIM

TANIM

- Tedavisi zor astım ve ağır astım tanısına varabilmek için kontrolsüz astımın iyi tanımlanması gerekir.

Kontrolsüz astım

Zayıf semptom kontrolü (sık gündüz semptomu veya kurtarıcı kullanımı; aktivite kısıtlanması; gece astım nedeniyle uyanma veya AKT <20 veya AKA >1.5)
En az 3 gün oral kortikosteroid gerektiren sık atak (yılda 2 veya daha fazla) veya
Hastaneye yatışla sonlanan ağır atak (yılda 1 veya daha fazla)

Tedavisi zor astım

4-5. basamak tedaviye (orta veya yüksek doz İKS ye ilave olarak ikinci bir kontrol edici ilaç; VEYA idame OKS) rağmen kontrol altına alınamayan veya semptom kontrolünü sağlamak ve atak riskini azaltmak için bu basamakta tedavi gereken astımdır.

Bu hastaların zor tedavi edilmesine yol açan bazı durumlar vardır;

1. Astım tanısı yanlış olabilir
2. Tedavi uyumsuzluğu
3. İnhaler tekniğin iyi olmaması
4. Komorbid hastalıkların varlığı
5. Hastanın sigara içmesi
6. Çevresel, mesleki maruziyetin sürmesi

Bunlar düzeltilebilirse astım kontrolü sağlanabilir. Bu nedenle tedavisi zor astım “zor hasta” ya da “ağır astım” demek değildir.

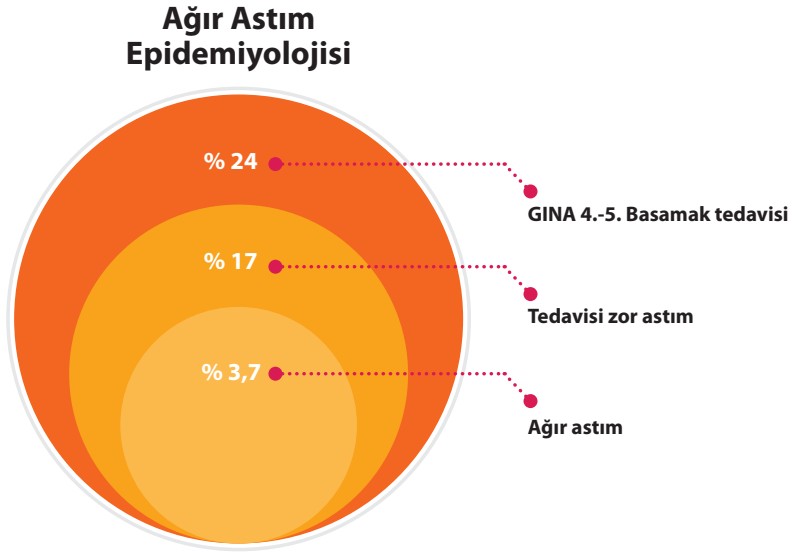
AĞIR ASTIM TANIMI

- Uygun olan en yüksek dozda ilaç uygulanmasına,
- Hastanın uyumunun tam ve inhaler tekniğinin doğru olmasına,
- Komorbid durumların tedavi edilmesine ve
- Çevresel, mesleki temasın ortadan kalkmasına rağmen kontrol altına alınamayan VEYA
- Bu koşullar altında ilaç dozu düşürüldüğünde kontrolü bozulan astım grubudur.

İnhaler teknik ve hastanın uyumu düzeldiğinde belirgin iyileşme gösteren olgular ağır astım olarak sınıflandırılmaz (1, 2).

EPİDEMİYOLOJİ

- Ağır astım sıklığı ile ilgili farklı veriler olmakla birlikte, tüm astım olguları içinde daha düşük oranda olduğu görülmektedir.
- Hollanda’da yapılan bir çalışmada 929 astımlı hasta içinde GINA 4-5. basamak tedavi alan hasta oranı %24 iken, zayıf semptom kontrolü olanlar %17, bu hastaların arasında ilaç uyumları iyi ve kullanım tekniği doğru olmasına rağmen zayıf semptom kontrolü olan gerçek ağır astımlılar ise %3,7 olarak bildirilmiştir (3) (Şekil 1).



Şekil 1. Ağır astım epidemiyolojisi

- Erişkinde ağır astım prevalansını araştıran 830 astımlı hastanın yer aldığı bir kohortta ağır astım 3 farklı kritere göre tanımlandığında, prevalans US SARP programına göre %3,6, ERS/ATS ağır astım raporuna göre %4,8 ve GINA 2017 tanımına göre %6,1 bulunmuştur. Olguların tümünün yüksek doz İKS ve başka bir kontrol edici aldığı ve astım kontrol testine göre kontrolsüz oldukları bildirilmiştir. Bu araştırmaya göre ağır astım sıklığı, astım kohortunda %4-6, genel toplumda %0,5 dir (4).
- Ülkemiz verilerine bakıldığında; tek merkezden 300 astımlı hastanın GINA kriterlerine göre %7’si ağır astım olarak bildirilmiş, üçüncü basamakta yapılan çok merkezli bir araştırmada ise ağır astımlıların oranı %12 olarak saptanmıştır (5,6)

KOMORBİDİTELER

- Tedavisi zor astım hastalarında ilaç uyumu ve tekniği iyileştirilerek eşlik eden tüm komorbiditelerin düzeltilmesi önerilmektedir. Ancak akciğer dışı komorbiditeler genel astımlılara göre tedavisi zor astımlılarda en yüksek prevalansa sahiptir (7).
- Genel astımlılara göre tedavisi zor astımlılarda daha sık görülen komorbiditeler; aşağıda izlenmektedir (Şekil 2).

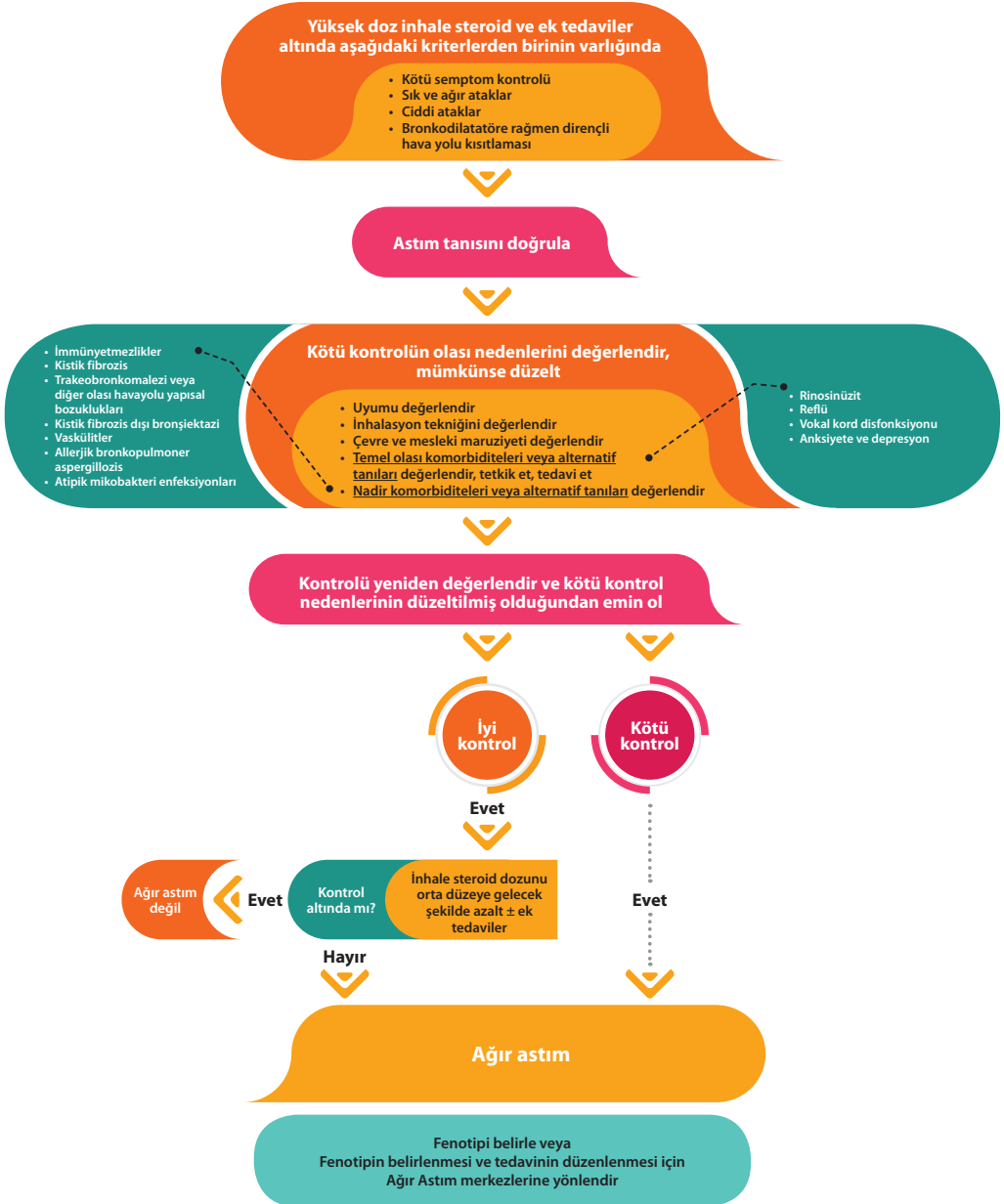


Şekil 2. Tedavisi zor astımlılarda sık görülen komorbiditeler

- Alerjik ve non alerjik rinit genel astımlılardakine benzer oranda görülmektedir. Komorbiditeler semptomları artırabildiği gibi, atakları tetikleyebilmekte ve yaşam kalitesini azaltmaktadır.
 - o Kronik rinosinüzitin ilaç ve ameliyatla düzeltilmesi tedavisi zor astımda havayolu daralmasında düzelme ve oral kortikosteroid (OKS) dozunda azalma sağlarken, vokal kord disfonksiyonu (VKD) için botulinum toksini injeksiyonu astım semptomlarında düzelme sağlamaktadır.
 - o Diğer komorbiditelerin tedavi edilmesinin tedavisi zor astımdaki etkileri bilinmemektedir (8).
- Ağır astımlı hastalar hastalık yükü kadar devamlı ya da aralıklı kullanılmış oral kortikosteriodlere bağlı yan etkilerle de mücadele etmekte, yaşam kaliteleri olumsuz etkilenmektedir (9-11).
- Astımda uzun süreli OKS kullanımına bağlı mortalite ve morbidite üzerine yapılmış bir İsveç çalışmasında OKS kullanımının belirleyicileri ve özellikleri, OKS ilişkili mortalite ve morbidite riski incelenmiştir.

- Uzun süreli OKS kullanımı OKS ilişkili morbidite ve tüm sebeplerden mortalite insidansında artışa yol açmaktadır (12).

AĞIR ASTIMA TANISAL YAKLAŞIM



Şekil 3. Tedavisi zor astımdan ağır astım tanısına gidiş.

SINIFLAMA

- Ağır astımı olan hastaların klinik ve patobiyolojik farklılıkları, ağır astımın tek bir hastalık olmadığını, hatta aynı kişide zamanla değişen bir süreç olduğunu düşündürmektedir.
- Farklı ağır astım kohort çalışmalarının küme analizlerinden elde edilen veriler doğrultusunda, astım mekanizmalarını anlamak, nedenlerini tespit etmek, yaklaşımı kişiselleştirmek ve uygulanan tedavinin etkinliğini artırmak amacıyla ağır astım için fenotip kavramı söz konusu olmuş ve hastalar alt gruplara ayrılmıştır (13, 14).
- Fenotipleri tanımlamak için yapılan ilk çalışmalarda tetikleyiciler veya astımın başlama yaşı gibi tek boyut ele alınmakta iken, son zamanlarda, çok boyutlu bir yaklaşım benimsenmiştir. Bu yaklaşımda farklı özellikler, küme veya örtük sınıf analizi gibi çok değişkenli analizlerle incelenebilmektedir (15).
- Fenotiplere göre sınıflamada, hastalar; astım başlangıç yaşı, atak sıklığı, akciğer fonksiyonları, tedaviye yanıt gibi farklı belirteçlere göre birbirinden ayrılmaktadır (16).
- Bu ayrım, havayollarındaki hücresel inflamasyon ile ilgili bulgular ya da onların dolaylı göstergeleri ile de detaylandırılmaktadır (1,17-21).
- Ağır astım sınıflaması güncel çalışmalar ışığında dinamik olarak güncellenmekte; hastalar, fenotipik özellikleri, klinik bulguları ve biyobelirteçlerine göre farklı alt gruplar altında sınıflandırılmaktadır.
- Referans merkezlerinde, tedavi kararı öncesinde, ağır astım hastaları ileri tanı yöntemleri ile detaylı analizler yapılarak sınıflandırılmaktadır.
- Klinik değerlendirme ve biyobelirteçlerin kullanımı ile astımlı hastalarda havayollarında 2 tip inflamasyon belirlenmiştir;
 - o Tip 2 (allerjik eozinofilik ve non-allerjik eozinofilik astım)
 - o Tip 2 olmayan(nötrofilik, granülositten fakir veya miks granülositik astım)

Tip 2 inflamasyon

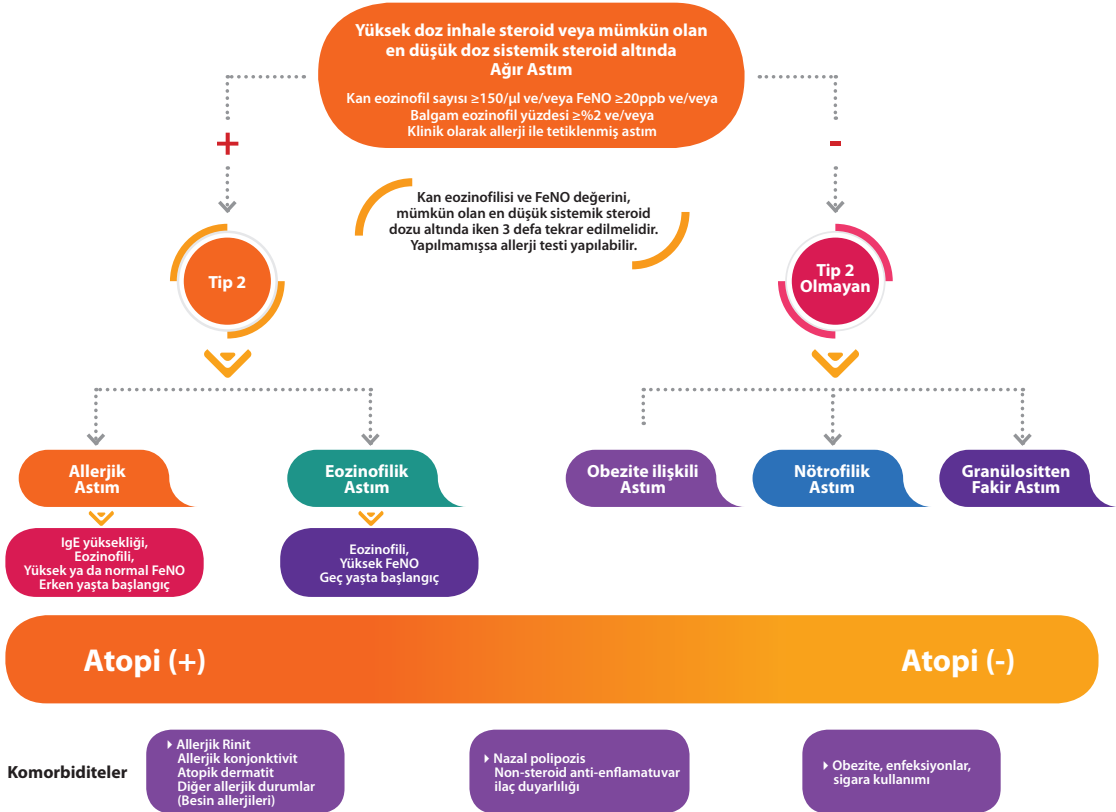
- Ağır astım sınıflamasında bugün için temel ayrım Tip 2 inflamasyonun varlığı ile yapılmaktadır (22). Tip 2 inflamasyon ağır astım hastalarının yaklaşık %50'sinde bulunur, sıklıkla interlökin (IL)-4, IL-5 ve IL-13 gibi edinsel bağışıklık sisteminin allerjenleri tanınması aşamasında üretilen sitokinler ile ya da doğal immünitenin virüsler, bakteriler veya irritanlar ile tetiklenmesi ile şekillendiği düşünülmektedir. Tip 2 inflamasyona atopi eşlik edebilir, genellikle eozinofiller ve FeNO artışı ön plandadır.
- Düzenli yüksek doz inhale kortikosteroid veya günlük oral kortikosteroid tedavisi altındaki hastada aşağıdaki göstergelerden sadece birinin varlığı, Tip 2 inflamasyonun olduğunu düşündürür (Tablo 1).

Tablo 1. Tip 2 inflamasyonu gösteren özellikler

1. Kan eozinofil sayısı $\geq 150/\mu\text{l}$ ve/veya
2. FeNO $\geq 20\text{ppb}$ ve/veya
3. Balgam eozinofil yüzdesi $\geq \%2$ ve/veya
4. Klinik ile uyumlu duyarlılık (prik-intradermal test ve/veya spesifik IgE pozitifliği)
5. İdame tedavide OKS'e ihtiyaç duyulması

*İlk 2 belirteç OKS kullanımı ile baskılanmaktadır. Bu nedenle değerlendirmenin OKS öncesinde ya da mümkün olan en düşük dozdaki OKS tedavisi altında 3 kez yapılması tercih edilmektedir. Biyolojik tedavi kararında kullanılan göstergeler ve eşik değerlerin bu kriterler ile aynı olmadığına dikkat edilmelidir.

- Tip 2 olmayan ağır astımda ise sıklıkla nötrofillerin rol oynadığı düşünülmektedir. Hastanın 'Tip 2 olmayan' ağır astım olarak kabul edilmesi için ilk iki göstergenin üç kez tekrar edilmesi önerilmektedir (22) (Şekil 4).

**Şekil 4. Ağır astımda Tip 2 ve Tip 2 olmayan endotipler.**

TEDAVİ

- Sürekli astım semptomları, sık ataklar ve ilaç yan etkileri ağır astımlı hastaların yaşam kalitesini önemli oranda etkiler (23). Ağır astım; tüm astımlıların küçük bir grubunu oluşturmakla birlikte, direkt ve indirekt astım maliyetinin önemli bir kısmından sorumludur (24-27).
- Ağır astımlı hastalar ağır astım konusunda deneyimli merkezlerde uzman hekimler ve mümkünse multidisipliner olarak izlenmeli ve değerlendirilmelidir. Bu değerlendirmede aşağıdaki konular gözden geçirilmelidir (1, 22).

- Astımın fenotipi: Tip 2? Tip2 olmayan?
- Eşlik eden hastalıklar ve ayırıcı tanı
- Sosyal/emosyonel gereksinimler ve destek

Tip 2 inflamasyon

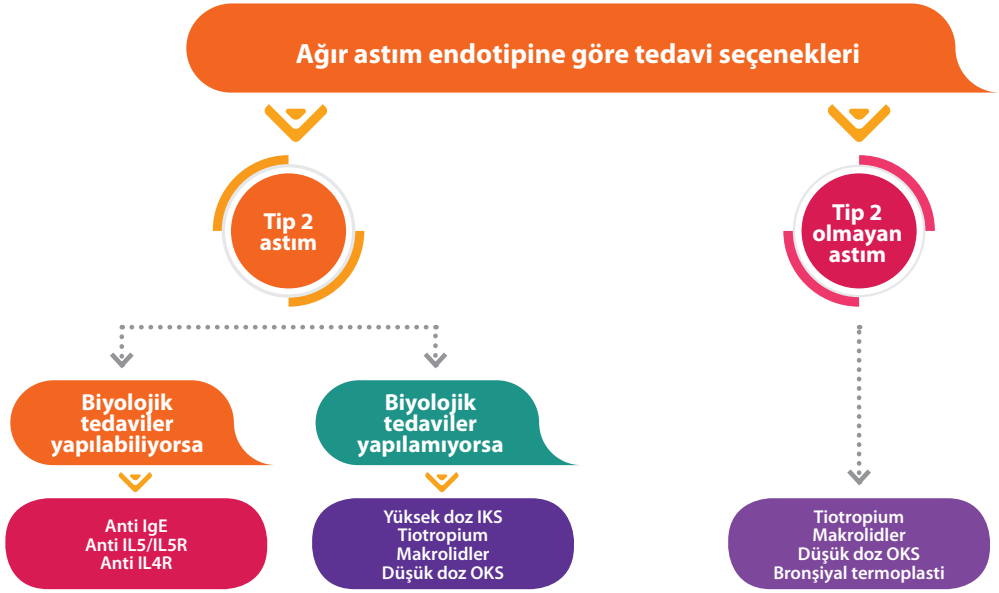
- Astımlı hastaların çoğunda Tip 2 inflamasyon İKS ile baskılanabilir ancak bir grup hastada Tip 2 inflamasyonu baskılamak için yüksek doz İKS+ ek kontrol ediciler ve hatta sistemik steroid gerekmektedir.
- Erişkin ağır astımlıların %30'u sistemik steroid bağımlı astımlı olarak tanımlanır. Bu hastalar astım kontrolünü sağlamak için İKS+diğer kontrol edicilere ek olarak düzenli sistemik steroid almak zorundadırlar. Düzenli sistemik steroid kullanımı ise ciddi yan etkiler ile birlikte (17, 29-31).
- Ek olarak intramusküler triamcinolone tedavi sonrasında bu hastaların steroid duyarlılığının da az olduğu gözlenmiştir (31).

Tüm bu veriler bu hasta grubunun ek tedavilere ihtiyacı olduğunu ortaya koymuştur. Ağır astımdaki ek tedavi seçeneklerini:

A-Genel yaklaşım

B-Biyolojik dışı tedaviler,

C-Biyolojik tedaviler olarak sınıflayabiliriz (Şekil 5).



Şekil 5. Ağır astım endotipine göre tedavi seçimi

A-Genel yaklaşım

- Tüm ağır astımlı hastalarda; fenotipinden bağımsız olarak astım kontrolünü bozan ve atağa götüren ancak düzeltilme potansiyeli olan aşağıdaki noktalar açısından gözden geçirilmelidir (1, 22) (**Kanıt D**) (Tablo 2).

Tablo 2. Astım kontrolünü etkileyen faktörler

• İnhalerlerin doğru kullanımı
• Tedaviye uyum
• Komorbiditelerin dikkate alınması ve tedavisi
• Çevresel risk faktörlerinin ve tetikleyicilerin kontrol altına alınması
• Düzenli veya aşırı inhale beta2 agonist kullanımı
• Psikososyal sorunlar
• İlaç yan etkileri

B-Biyolojik dışı tedaviler**Uzun etkili muskarinik antagonistler (LAMA)**

- Tiotropium bromid; yüksek doz İKS+-LABA tedavisine rağmen semptomatik olan, bir önceki yıl bir veya daha fazla ciddi atak geçiren, >6 yaş çocuk ve erişkinlerin tedavisinde 5 ug/gün (1x2 puf) kullanım yurt dışında onay almıştır.

- İki meta-analizde İKS+-LABA tedavisine eklenen tiotropium solunum fonksiyon testlerinde orta düzeyde düzelmeye neden olmuş (**Kanıt A**) diğerinde sistemik steroid gerektiren ataklara kadar gereken süreyi orta düzeyde artırıcı bulunmuştur (32, 33) (**Kanıt B**).
- Sonuç olarak; güvenli bir tedavi seçeneği olmasının yanı sıra yüksek doz İKS-LABA ya rağmen kontrolsüz hastalarda astım ataklarını ve solunum fonksiyonlarını düzelttiği için önerilir.

Yüksek doz İKS

- Yüksek doz İKS-LABA kombinasyonu erişkin astımlılarda kullanılabilir ve bazı hastalar yüksek doz İKS'ye yanıt verebilir ancak İKS dozunu artırmak genelde çok ufak bir yarar sağlar.
- Yüksek doz İKS; eğer orta doz İKS ile kontrol sağlanamazsa 3-6 aylık bir süre için denenebilir. Ancak yan etkilerine dikkat etmek gerekir (34, 35) (**Kanıt A**).

Düşük doz oral steroid

- Standart tedaviye eklenen günlük (≤ 7.5 mg/gün prednizon veya eşdeğeri) oral steroid kullanımı bazı ağır astımlı hastalarda etkili olabilir. Gün aşırı uygulama denenebilir (35) **Kanıt D**.
- Ancak bu tedavinin önemli sistemik yan etkileri dikkate alınmalı, hastalar osteoporoz, katarakt, kilo artımı açısından izlenmelidir (36) (**Kanıt B**).

Makrolidler

- Anti-mikrobiale hem de anti-inflamatuar etkiye sahiptirler. Astımlı hastalarda makrolidlerin balgamda IL-8 düzeyi ve nötrofil sayısını azalttığı görülmüştür (37).
- Meta-analiz sonuçları makrolid tedavisinin; astım nedeni atakları, acil servis başvurularını veya hastaneye yatışları azaltmadığını ancak semptom skorları üzerinde orta düzeyde bir düzelme yaptığını göstermiştir (38).
- Ancak daha sonra yapılan randomize kontrollü bir çalışmada 3 kez/haftada verilen azitromisin plaseboya göre atakları hem eozinofilik hem de noneozinofilik astımda anlamlı azalttığı, yaşam kalitesini artırdığı gösterilmiştir (39) (**Kanıt B**).
- Sonuç olarak makrolidlerin kronik kullanımı astım ataklarını azaltacak ve semptom kontrolü sağlayabilecek potansiyele sahiptir. Ancak hem az sayıda veri vardır, yan etkileri vardır hem de erişkin ve çocuklarda sonuçlar uyumlu değildir (**Kanıt B**).
- Ülkemizde ağır astımda kullanımı ruhsatlı değildir.

Bronşial Termoplasti

- 3-10 mm çapındaki hava yollarını hedefleyen bu tedavinin amacı bronşlardaki düz kas kitlesini azaltmaya yöneliktir.

- Bronşial termoplastinin (BT) klinik yararı 3 randomize kontrolü çalışmada değerlendirilmiştir. Bu çalışmaların ortak sonucuna göre BT; atakları azaltır, semptomsuz gün sayısını ve yaşam kalitesini artırdığı gösterilmiştir (40-43).
- İşlemin istenmeyen etkileri nedeni ile bu konuda uzmanlaşmış merkezlerde yapılmalıdır.
- Bronşial termoplasti, uluslararası rehberlerde seçilmiş ağır astımlı olgularda bir tedavi seçeneği olarak önerilir ancak kısa ve uzun dönem yan etki riskleri nedeni ile deneyimli merkezlerde, etik kurul onayı almış çalışmalarda kullanılmalıdır (**Kanıt B**). Seçilmiş olgularda yarar sağlayabilir. Ülkemizde astımda kullanımı onaylı değildir.

C-Biyolojik tedaviler

- Tip 2 astım fenotipinde eozinofilik inflamasyonun İKS-LABA ile baskılanamadığı, sık sistemik steroid ihtiyacı olan veya steroid bağımlı ağır astımlı hastalar için biyolojik tedaviler iyi bir seçenektir. Tip 2 olmayan ağır astım için şu anda bir biyolojik ajan seçeneği yoktur.
- Dünyada ve ülkemizde ağır astımda onay almış biyolojikler, bunların hedefi moleküller, dozları, uygulama yolları ve endikasyonları Tablo 3'de gösterilmiştir.

Tablo 3. Ağır astımda kullanımı onay almış biyolojik ajanlar

Biyolojik ilaç	Ticari adı/Üretici firma/Onay durumu	Hedef molekül	Doz ve uygulama yolu	Endikasyon (5. basamak tedavi olarak)
Omalizumab IgE karşı humanize MoAb	Genentech/ Novartis (XOLAIR) 2003 FDA/EMA/ Türkiye	IgE	Subkutan 2-4 hf ara ile Kilo ve IgE düzeyine göre	(>6 yaş*), ağır allerjik (perennial allerjen duyarlı) astımda
Mepolizumab IL-5 karşı humanize MoAb	GlaxoSmithKline 2015 (NUCALA) FDA/EMA/Türkiye	IL-5	Subkutan 100 mg/ 4 hf	(>6 yaş*), ağır eozinofilik astım
Reslizumab IL-5 karşı humanize MoAb	Teva Pharmaceuticals (CINQAIR) 2016 FDA/EMA	IL-5	Intravenöz infüzyon, 3 mg/kg/ 4 hf	(>18 yaş), ağır eozinofilik astım
Benralizumab IL-5 reseptöre α'ya karşı humanize MoAb	AstraZeneca (FASENRA) 2017 FDA/EMA	IL-5 Reseptör α	Subkutan 30 mg İlk 3 doz 30 mg/4 hf sonra 30 mg/8 hf	(>12 yaş), ağır eozinofilik astım
Dupilumab IL-4 Reseptör α'ya karşı human MoAb	Regeneron Pharmaceuticals/ Sanofi Genzyme (DUPIXENT) 2018 FDA/EMA	IL-4 / IL-13	Subkutan a- 400 mg yükleme dozu ve 200 mg/2 hf b-600 mg yükleme dozu ve 300 mg/2 hf	(>12 yaş), a-ağır eozinofilik astım b-steroid bağımlı astım

MoAb: Monoklonal antikor, *ülkemizde ≥12 yaş.

1-Anti-IgE: Omalizumab

- Immunoglobulin E (IgE) alerjik astım patogeneğinde çok önemli rol oynamaktadır. Omalizumab (XOLAIR) IgE karşı geliştirilmiş humanize MoAb dur ve yüksek bir affinite ile serbest IgE yi bağlar.
- Beş randomize kontrollü çalışmanın değerlendirildiği meta analizde Omalizumab'ın; orta-ağır astımlı hastalarda astım ataklarını, atak nedenli acil başvuru ve hastaneye yatışları ve İKS dozunu azalttığı görülmüştür (44). Omalizumab'ın oral steroid dozunu azaltıcı etkisi için randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır.
- Kırk iki gerçek yaşam çalışmasının sistematik analizinde omalizumab'ın ağır alerjik astımlı hastalarda hem erken hem de uzun dönemde astım ataklarını, atak nedenli acil başvuru ve hastaneye yatışları azalttığı, semptom kontrolü sağladığı, İKS ve sistemik steroid dozunda azalma sağladığı, solunum fonksiyonlarını ve yaşam kalitesini düzelttiği görülmüştür (45).
- Nonatopik ağır astımlı hastalarda ve IgE değerleri belirlenen aralık dışında olan hastalarda kullanımını önermek için veriler sınırlıdır (46, 47) (**Kanıt C**).
- Sonuç olarak omalizumab ağır alerjik astımlı hastalarda; astım ataklarını, atak nedenli acil başvuru ve hastaneye yatışları azaltmada ve semptom kontrolü sağlamada, kontrol edici ilaç dozlarını azaltmada etkili bir biyolojik ajandır (**Kanıt A**).
- Omalizumab kullanma endikasyonları ve omalizumab tedavisine yanıtı belirleyen biyobelirteçler Tablo 4'de gösterilmiştir
- Çalışmalar; FeNO>20 ppb ve periferik eozinofili >260 hücre/uL olan hastalarda omalizumab ile astım ataklarında daha anlamlı azalma gözlenmekle birlikte yeni bir çalışma omalizumab'ın periferik kan eozinofil sayısından bağımsız olarak etkili olduğunu göstermiştir (48-50).

Tablo 4. Ağır astımda Anti-IgE: endikasyonlar ve biyobelirteçler

Anti-IgE endikasyonları	Anti-IgE yanıtı belirleyen biyobelirteçler
GINA 4/5. basamak tedavisinde kontrolsüz astım	FeNO≥20 ppb Periferik eozinofili ≥260 hücre /uL
≥6 yaş*, Total IgE: 30-1500 IU/mL	Çocuklukta başlayan astım
Deri testi/sIgE ile yıl boyu allerjen duyarlılığı gösterilmiş hastalar	Güçlü allerjene maruziyet-semptom ilişkisi

* ülkemizde ≥12 yaş

2-Ağır astımda Anti-IL-5 lerin kullanımı

- IL-5; eozinofillerin dokuya göçü, orada aktivasyonu ve yaşam süresinden sorumlu sitokindir. Bu nedenle ağır eozinofilik astımda IL-5 ve onun reseptörünü (IL-5R) hedefleyen biyolojik ajanlar geliştirilmiştir.

- Bunlar IL-5 i hedefleyen mepolizumab ve reslizumab ve IL-5 reseptörünü hedefleyen benralizumabdır (Tablo 3) ve tümü FDA ve EMA onayı almışlardır (51). IL-5 i hedefleyen biyolojik ajanların endikasyonları ve tedaviye yanıtı belirleyen biyobelirteçler Tablo 5’ de özetlenmiştir.

Tablo 5. Ağır astımda Anti-IL-5 ler: endikasyonlar ve biyobelirteçler

Anti-IL-5 endikasyonları	Anti-IL-5 yanıtı belirleyen biyobelirteçler
GINA 4/5. basamak tedavisinde kontrolsüz astım	
Bir önceki yıl ≥ 1 astım atağı geçirmek	
Erişkin yaşta başlayan astım	FENO ≥ 50 ppb
Nazal polip	
Mepolizumab	Perifer kan eozinofili ≥ 150 hücre /uL veya bir önceki yıl ≥ 300 hücre /uL
Reslizumab	Perifer kan eozinofili ≥ 400 hücre /uL
Benralizumab	Perifer kan eozinofili ≥ 300 hücre /uL

Mepolizumab

- Meta analizler; aşağıdaki hasta grubunda astım ataklarını, sistemik steroid dozunu azaltıcı, yaşam kalitesi ve solunum fonksiyonlarını düzeltici olduğunu göstermiştir (52, 53) (**Kanıt A**).

Orta-yüksek doz İKS+LABA veya başka bir kontrol edici ile tedaviye karşı astımı kontrol altına alınamayan hastalarda;

- Tedavi başlangıcında periferik kanda eozinofil sayısı >150 hücre/ul veya son 12 ayda periferik kanda eozinofil sayısı >300 hücre/ul olan,
- Bir önceki yılda en az >2 atak olan,
- Mepolizumab 100 mg/ay dozda subkutan uygulaması önerilir.

Reslizumab

- Aşağıdaki özelliklerde olan hastalarda kullanılmasının; astım ataklarını, sistemik steroid dozunu azaltıcı, yaşam kalitesi ve solunum fonksiyonlarını düzeltici olduğunu göstermiştir (54) (**Kanıt A**).

Orta-yüksek doz İKS+LABA veya başka bir kontrol edici ile tedaviye karşı astımı kontrol altına alınamayan hastalarda reslizumabın intravenöz 3/mg/kg/ay dozunda:

- Tedaviye başlangıçta periferik kanda eozinofil sayısı ≥ 400 hücre/ul
- Bir önceki yılda en az 1 atak olan hastalarda kullanımı önerilir

Benralizumab

- Faz 3 randomize kontrollü klinik çalışmalarda astım ataklarını, sistemik steroid dozunu azaltıcı, yaşam kalitesi ve solunum fonksiyonlarını düzeltici etkisi olduğu gösterilmiştir (55-58) (**Kanıt A**).

Orta-yüksek doz İKS+LABA veya başka bir kontrol edici ile tedaviye karşı astımı kontrol altına alınamayan hastalarda;

- Tedavi başlangıcında periferik kanda eozinofil sayısı ≥ 300 hücre/ul,
- Bir önceki yılda en az >2 atak olan,
- Benralizumab'ın subkutan yolla, ilk doz 30 mg/4 hafta, sonra 30 mg/8 hafta kullanımı önerilir.

Anti-IL-5 biyolojiklerin karşılaştırılması

- o IL-5 i hedefleyen biyolojik ajanların; mepolizumab, reslizumab ve benralizumab, etkinliği açısından direkt karşılaştırmalar yoktur. Ancak indirekt meta-analizler; ağır eozinofilik astımlı hastalarda semptom kontrolü ve atakları azaltma açısından bu 3 biyolojik ajan arasında fark olmadığını ortaya koymuştur (59-60).

Anti-IgE ve Anti-IL-5 biyolojiklerin karşılaştırılması

- o IL-5'i hedefleyen biyolojik ajanların (mepolizumab, reslizumab ve benralizumab), omalizumab ile etkinliğini direkt karşılaştıran çalışmalar yoktur.
- o Indirekt bir meta-analizde, yüksek doz İKS ile astımı kontrol altında olmayan hastalarda omalizumab ile mepolizumab'ın etkinliği benzer bulunmuştur (61).

3-Dupilumab

- o Tip 2 inflamasyonun 2 önemli sitokini IL-4 ve IL-13; IgE sentezi, eozinofilik hava yolu inflamasyonu ve remodelinginde rol oynar. Dupilumab; IL-4 Reseptör α 'ya karşı bir human MoAb dur ve bu özelliği ile hem IL-4 hem de IL-13 aktivitesini engeller.
- o 1 meta analizde aşağıdaki hasta grubunda astım ataklarını, sistemik steroid dozunu azaltıcı, astım semptom skorları, yaşam kalitesi ve solunum fonksiyonlarını düzeltici etkisi olmuştur (62) (**Kanıt A**).

Orta-yüksek doz İKS+LABA veya başka bir kontrol edici ile tedaviye karşı astımı kontrol altına alınamayan hastalarda;

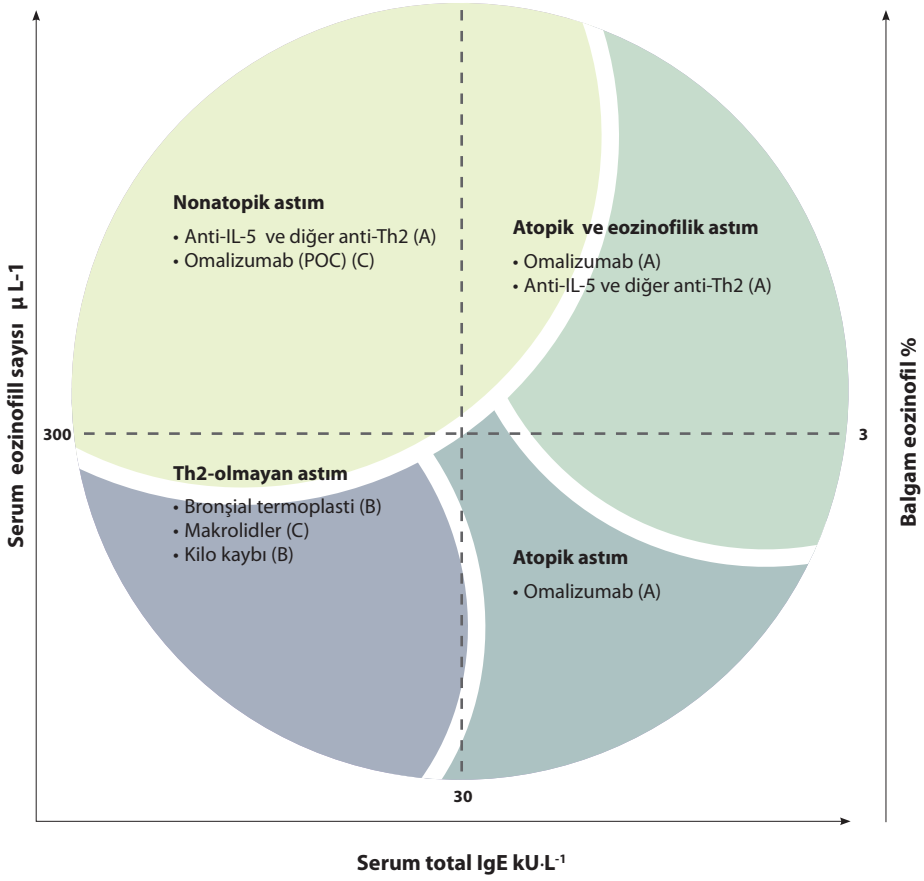
- Tedavi başlangıcında periferik kanda eozinofil sayısı ≥ 150 hücre/ul veya
- Steroid bağımlı astımlı hastalarda
- Depilumab'ın subkutan yolla, önce 400 mg yükleme dozu ve bunu izleyen 2 hafta 200 mg; steroid bağımlı hastalarda 600 mg yükleme dozu ve 300 mg/2 hafta kullanımı önerilir.

Dupilumab endikasyonlar ve tedaviye yanıtı belirleyen biyobelirteçler Tablo 6'da özetlenmiştir.

Tablo 6. Ağır astımda Dupilumab: endikasyonlar ve biyobelirteçler

Dupilumab endikasyonları	Yanıtı belirleyen biyobelirteçler
GINA 4/5. basamak tedavisinde kontrolsüz astım	
Bir önceki yıl >1 astım atağı geçirmek	
Erişkin yaşta başlayan astım	Perifer kan eozinofili ≥ 150 hücre /uL
Nazal polip	
Sistemik steroid ihtiyacı	FENO ≥ 25 ppb

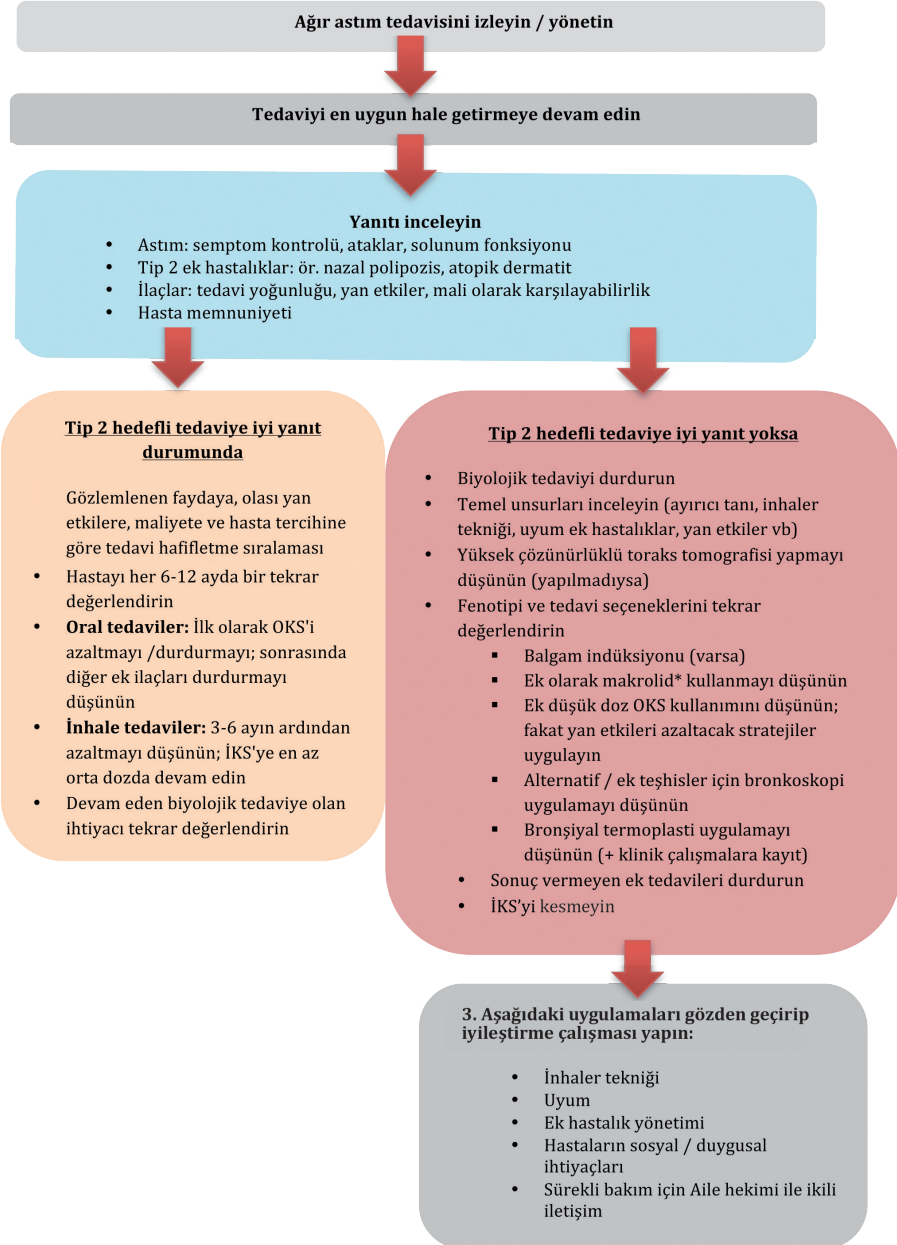
- o Astımda kullanım onayı almış biyolojiklerin doğrudan birbirleri ile karşılaştırılmalı çalışmalarına gereksinim vardır. Bu çalışmaların sonuçları; birden fazla biyolojik ajan için uygun endikasyonu taşıyan hastalara uygun biyolojik ajanı seçmede hem de aynı mekanizma üzerinden etki eden biyolojikleri arasında seçim yapmada önemli olacaktır (22) (Şekil 6).



Şekil 6. Altta yatan mekanizmaya göre biyolojik ilaçların ve nonfenotipik tedavilerin seçimi (POC: Kavram kanıtlama çalışmalarına dayanarak)

İZLEM VE SEVK

Ağır astımlı olguların izlemi tedavinin izlemi, yanıtın değerlendirilmesi ve yanıtı göre sürece devam edilmesi aşamalarını kapsar (Şekil 7).



Şekil 7. Ağır astımda fenotipik tedavi başlanmış olguların izlem süreci ve ilkeleri

Tip 2 astım fenotipinin verilen biyolojik ajana yanıt

- Biyolojik ajanlarla önerilen başlangıç tedavi süresi en az 6 aydır. Bu süre sonunda verilen biyolojik ajana:
 - o Tam yanıt olabilir: Tedavi sürdürülür ve 3-6 ay aralarla değerlendirilir (1, 22, 63).
 - o Kısmi yanıt olabilir: Tedaviyi 6-12 ay uzatmayı düşünmek gerekir
 - o Yanıtsız olabilir: Biyolojik tedaviyi durdurmak ya da hasta uygunsa farklı bir biyolojik ajan için yeniden değerlendirmek uygun olabilir (63, 64).

Yanıt Değerlendirme

Yanıtı değerlendirmek için tanımlanmış net kriterler mevcut değildir. Aşağıdakiler dikkate alınmalıdır (22, 65, 66);

- Ataklar, sıklığı, şiddeti, OKS ihtiyacı, ataklar için risk faktörleri,
- Semptom kontrolü (Astım Kontrol Testi, Astım Kontrol Anketi gibi anketlerle),
- Solunum fonksiyonları,
- Yan etkiler,
- Tedavi yoğunluğu (OKS dozu dahil),
- İnhaler tekniği ve adheransı,
- Non-farmakolojik stratejiler,
- Ek hastalıkları,
- Hasta memnuniyet, sosyal ve duygusal ihtiyaçları.

Tip 2 hedefli tedaviye iyi yanıt varsa: İyi yanıt veren bir hastada en az 12 aylık tedavi sonrası biyolojik tedavinin kesilmesi değerlendirilebilir.

- Bu süreden sonra tedavinin kesilmesi hasta orta doz İKS tedavisiyle kontrol altında ise ve bilinen tetikleyiciye maruziyet söz konusu değilse düşünülebilir.

Biyolojik tedavinin kesilmesiyle ilgili sınırlı sayıda çalışma vardır ve bu çalışmalarda biyolojik tedavi kesildikten sonra çoğu hastada semptom kontrolü kötüye gitmiş ve/veya ataklar nüksetmiştir (22, 67, 68).

Herhangi bir Tip 2 hedefli tedaviye iyi yanıt yoksa

- Semptomlara, ataklara ve yaşam kalitesinde kötüleşmeye neden olabilecek tüm faktörleri yeniden gözden geçirmek gerekir. Bunlar tanıyı yeniden gözden geçirmek, inhaler tekniği, adherans, sigara kullanımı, evde veya iş yerinde yaşanan diğer çevresel maruziyetler gibi değiştirilebilir risk faktörleri ve tetikleyiciler, obezite gibi ek hastalıklar, ilaç yan etkileri veya ilaç etkileşimleri, sosyo-ekonomik sorunlar ve psikolojik problemler olabilir.

- Yüksek çözünürlüklü toraks tomografisi (YRBT), inflamasyon tipi için indükte balgam incelemesi gibi ileri incelemeler de yapılabilir. Alternatif durumların tanısı için hastayı başka bir bölüme sevk etmeyi de bu aşamada düşünmek gerekir.
- Düşük doz idame OKS kullanımını da düşünülebilir ancak yan etkileri açısından gerekli önlemler alınmalıdır.
- Sonuç vermeyen ek tedavileri kesilebilir ancak İKS'yi tamamen kesmemek gerekir. Düşük doz makrolidler, düşük doz OKS, bronşial termoplasti gibi ek seçenekler düşünülebilir.

Ağır astımı olan bir hastanın sürekli yönetiminde; hasta, pratisyen hekim, uzman hekim ve diğer sağlık çalışanları arasında iş birliği çok önemlidir (22, 39, 69, 10).

Aşağıdaki konularda hasta ile düzenli iletişim gerekir:

- Muayenelerin sonucu
- Hastanın endişeleri
- Astımın kötüleşmesi veya diğer risk durumlarında uygulanacak eylem planı
- İlaç değişiklikleri (astım veya farklı bir hastalık için); potansiyel yan etkiler
- Endikasyonlar ve hızlandırılmış değerlendirme için iletişim bilgileri (22)

KAYNAKLAR

1. Guide GSAP. GINA Severe Asthma Pocket Guide. 2019 <https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2019/04/GINA-Severe-asthma-Pocket-Guide-v2.0-wms-1.pdf>.
2. FitzGerald JM, Lemiere C, Loughheed MD, et al. Recognition and management of severe asthma: A Canadian Thoracic Society position statement. Canadian J Respir, Critl Care, and Sleep Medicine. 2017;1(4):199-221.
3. Hekking PP, Wener RR, Amelink M, et al. The prevalence of severe refractory asthma. J Allergy clin Immunol. 2015 ;135(4):896-902.
4. Backman H, Jansson SA, Stridsman C, et al. Severe asthma-A population study perspective. Clin Exp Allergy. 2019;49(6):819-828.
5. Bıyık S, Celik G, Ediger D, et al. Severity and associated risk factors in adult asthma patients in Turkey. Ann Allergy Asthma Immunol. 2000;85(2):134-9.
6. Yıldız F, Mungan D, Gemicioğlu B, et al. Asthma phenotypes in Turkey: a multicenter cross-sectional study in adult asthmatics; PHENOTURK study. Clin Respir J. 2017 ;11(2):210-223
7. Radhakrishna N, Tay TR, Hore-Lacy F, et al. Profile of difficult to treat asthma patients referred for systematic assessment. Respir Med. 2016; 117: 166-173.
8. Tay TR, Hew M. Comorbid "treatable traits" in difficult asthma: Current evidence and clinical evaluation. Allergy. 2018; 73: 1369-1382.
9. Lefebvre P, Duh MS, Lefebvre MH et al. Acute and chronic systemic corticosteroid-related complications in patients with severe asthma. J Allergy Clin Immunol. 2015 ;136(6):1488-1495.

10. Foster JM, McDonald VM, Guo M, Reddel HK. "I have lost in every facet of my life": the hidden burden of severe asthma. *Eur Respir J*. 2017; 20;50(3), 1700765.
11. Waljee AK, Rogers MA, Lin P, Singal AG. Short term use of oral corticosteroids and related harms among adults in the United States: population based cohort study. *BMJ*. 2017 12;357;j1415 tüm aramalarda sadece bu çıkıyor
12. Ekström M, Nwaru BI, Hasvold P, et al. Oral corticosteroid use, morbidity, and mortality in asthma: a nationwide prospective cohort study in Sweden. *Allergy*. 2019;16.
13. Israel E, Reddel HK. Severe and Difficult-to-Treat Asthma in Adults. *N Engl J Med*. 2017;377(10):965-76.
14. Pembrey L, Barreto ML, Douwes J, et al. Understanding asthma phenotypes: the World Asthma Phenotypes (WASP) international collaboration. *ERJ Open Res*. 2018;4(3). 00013-2018. P
15. Spycher BD, Silverman M, Kuehni CE. Phenotypes of childhood asthma: are they real? *Clin Exp Allergy*. 2010;40(8):1130-41.
16. Wenzel SE. Asthma phenotypes: the evolution from clinical to molecular approaches. *Nat Med*. 2012;18(5):716-25.
17. Moore WC, Bleecker ER, Curran-Everett D, et al. Characterization of the severe asthma phenotype by the National Heart, Lung, and Blood Institute's Severe Asthma Research Program. *J Allergy Clin Immunol*. 2007;119(2):405-13.
18. Lefauieux D, De Meulder B, Loza MJ, P et al. U-BIOPRED clinical adult asthma clusters linked to a subset of sputum omics. *J Allergy Clin Immunol*. 2017;139(6):1797-807.
19. Loza MJ, Djukanovic R, Chung KF, et al. Validated and longitudinally stable asthma phenotypes based on cluster analysis of the ADEPT study. *Respir Res*. 2016;17(1):165. Başka numara yok, open access dergilerde bu surum var
20. Newby C, Heaney LG, Menzies-Gow A, et al. Statistical cluster analysis of the British Thoracic Society Severe refractory Asthma Registry: clinical outcomes and phenotype stability. *PLoS One*. 2014;9(7):
21. Bourdin A, Molinari N, Vachier I, et al. Prognostic value of cluster analysis of severe asthma phenotypes. *J Allergy Clin Immunol*. 2014;134(5):1043-50.
22. Asthma Gf. 2019 GINA Report, Global Strategy for Asthma Management and Prevention. 2019.
23. Hyland ME, Whalley B, Jones RC, et al. A qualitative study of the impact of severe asthma and its treatment showing that treatment burden is neglected in existing asthma assessment scales. *Qual Life Res*. 2015;24:631-9.
24. O'Neill S, Sweeney J, Patterson CC, et al; British Thoracic Society Difficult Asthma Network. The cost of treating severe refractory asthma in the UK: an economic analysis from the British Thoracic Society Difficult Asthma Registry. *Thorax*. 2015;70(4):376-8.
25. Sadatsafavi M, Lynd L, Marra C, et al. Direct health care costs associated with asthma in British Columbia. *Can Respir J*. 2010;17(2):74-80.
26. Celik GE, Baybek S, Paşaoğlu G, et al. Direct medical cost of asthma in Ankara, Turkey. *Respiration*. 2004;71(6):587-93.
27. Baybek S, Mungan D, Türктаş H, et al. ADVISE Study Group. A cost-of-illness study estimating the direct cost per asthma exacerbation in Turkey. *Respir Med*. 2011 ;105(4):541-8.

28. Peters MC, Mekonnen ZK, Yuan S, et al. Measures of gene expression in sputum cells can identify TH2-high and TH2-low subtypes of asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2014; 133: 388-94.
29. The ENFUMOSA cross-sectional European multicentre study of the clinical phenotype of chronic severe asthma. European network for understanding mechanisms of severe Asthma. *Eur Respiratory J*. 2003;22(3):470-7.
30. Zazzali JL, Broder MS, Omachi TA, et al. Risk of corticosteroid-related adverse events in asthma patients with high oral corticosteroid use. *Allergy Asthma Proc*. 2015;36(4):268-74.
31. Peters MC, Kerr S, Dunican EM, et al. Refractory airway type 2 inflammation in a large subgroup of asthmatic patients treated with inhaled corticosteroids. *J Allergy Clin Immunol* 2019;143(1):104-113.
32. Kew KM, Dahri K. Long-acting muscarinic antagonists (LAMA) added to combination long-acting beta2-agonists and inhaled corticosteroids (LABA/ICS) versus LABA/ICS for adults with asthma. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;(1):CD011721. PMID:26798035.
33. Rodrigo GJ, Castro-Rodriguez JA. What is the role of tiotropium in asthma?: a systematic review with meta-analysis. *Chest* 2015;147 (2):388-96.
34. Adams NP, Bestall JC, Jones P, et al. Fluticasone at different doses for chronic asthma in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev* 2008; CD003534.
35. Chung KF, Wenzel SE, Brozek JL, et al. International ERS/ATS Guidelines on Definition, Evaluation and Treatment of Severe Asthma. *Eur Respir J* 2014;43:343-73.
36. Lefebvre P, Duh MS, Lafeuille M-H, et al. Acute and chronic systemic corticosteroid-related complications in patients with severe asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2015;136:1488-95.
37. Simpson JL, Powell H, Boyle MJ, et al. Clarithromycin targets neutrophilic airway inflammation in refractory asthma. *Am J Respiratory Critical Care Med*. 2008;177(2):148-55.
38. Kew KM, Undela K, Kotorts I, Ferrara G. Macrolides for chronic asthma. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;(9):CD002997.
39. Gibson PG, Yang IA, Upham JW, et al. Effect of azithromycin on asthma exacerbations and quality of life in adults with persistent uncontrolled asthma (AMAZES): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet (London, England)*. 2017;390:659-68.
40. Cox G, Thomson NC, Rubin AS, et al. Asthma control during the year after bronchial thermoplasty. *New England J Med*. 2007;356 (13):1327-37.
41. Castro M, Rubin AS, Laviolette M, et al. Effectiveness and safety of bronchial thermoplasty in the treatment of severe asthma: a multicenter, randomized, double-blind, sham-controlled clinical trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010;181(2):116-24.
42. Pavord ID, Cox G, Thomson NC, et al. Safety and efficacy of bronchial thermoplasty in symptomatic, severe asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007;176(12):1185-91.
43. Castro M, Rubin A, Laviolette M, et al. Persistence of effectiveness of bronchial thermoplasty in patients with severe asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2011;107(1):65- 70.
44. Normansell R, Walker S, Milan SJ, Walters EH, Nair P. Omalizumab for asthma in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014; (1): Cd003559. PMID:24414989
45. MacDonald KM, Kavati A, Ortiz B, et al. Short- and long-term real-world effectiveness of omalizumab in severe allergic asthma: systematic review of 42 studies published 2008-2018. *Expert Rev Clin Immunol*. 2019 ;15(5):553-569.

46. Çelebi Sözen Z, Aydın Ö, Mısırlıgil Z, et al. Omalizumab in non-allergic Asthma: A report of 13 cases. *J Asthma*. 2018;55(7):756-763.
47. Gevaert P, Calus L, Van Zele T, et al. Omalizumab is effective in allergic and nonallergic patients with nasal polyps and asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2013;131(1):110-6.
48. Hanania NA, Wenzel S, Rosen K, et al. Exploring the effects of omalizumab in allergic asthma: an analysis of biomarkers in the EXTRAstudy. *Am J Respiratory Critical Care Med*. 2013;187(8):804–11.
49. Busse W, Spector S, Rosen K, et al. High eosinophil count: a potential biomarker for assessing successful omalizumab treatment effects. *J Allergy Clin Immunology*. 2013;132(2):485–6.e11.
50. Busse WW. Are peripheral blood eosinophil counts a guideline for omalizumab treatment? STELLAIR says no! *Eur Respir J*. 2018; 10;51(5): 1800730.
51. Benfante A, Principe S, Battaglia S, et al. Are biological drugs effective and safe in older severe asthmatics? *Expert Opin Drug Saf*. 2019;18(5):369-380.
52. Liu Y, Zhang S, Li DW, Jiang SJ. Efficacy of anti-interleukin-5 therapy with mepolizumab in patients with asthma: a meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *PLoS One*. 2013;8(3): e59872.
53. Powell C, Milan SJ, Dwan K, et al. Mepolizumab versus placebo for asthma. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;(7):Cd010834. PMID:26214266.
54. Li J, Wang F, Lin C, et al. The efficacy and safety of reslizumab for inadequately controlled asthma with elevated blood eosinophil counts: A systematic review and meta-analysis. *J Asthma*. 2017;54(3):300–7.
55. Bleecker ER, FitzGerald JM, Chanez P, et al.; SIROCCO study investigators. Efficacy and safety of benralizumab for patients with severe asthma uncontrolled with high-dosage inhaled corticosteroids and long-acting β_2 -agonists (SIROCCO): a randomised, multicentre, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet*. 2016;388(10056):2115– 2127.
56. FitzGerald JM, Bleecker ER, Nair P, 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):2128–2141.
57. Nair P, Wenzel S, Rabe KF, et al. Oral glucocorticoid-sparing effect of benralizumab in severe asthma. *N Engl J Med (Internet)*. 2017;376 (25):2448–2458.
58. Yancey SW, Keene ON, Albers FC, et al. Biomarkers for severe eosinophilic asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2017;140(6):1509-18
59. Farne HA, Wilson A, Powell C, et al. Anti-IL5 therapies for asthma. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;9:CD010834. doi:10.1002/14651858.CD010834.pub3.
60. Cabon Y, Molinari N, Marin G, et al. Comparison of anti-interleukin-5 therapies in patients with severe asthma: global and indirect meta-analyses of randomized placebo-controlled trials. *Clin Exp Allergy*. 2017;47(1):129-38.
61. Nachev Z, Krishnan A, Mashtare T, et al. Omalizumab versus Mepolizumab as add-on therapy in asthma patients not well controlled on at least an inhaled corticosteroid: A network meta-analysis. *J Asthma*. 2018;55(1):89-100.

62. Xiong XF, Zhu M, Wu HX, et al. Efficacy and safety of dupilumab for the treatment of uncontrolled asthma: a meta-analysis of randomized Clinical trials. *Respir Res.* 2019 31;20(1):108. Başka sayfa no yok, open access dergi
63. Buhl R, Humbert M, Bjermer L, et al. Severe eosinophilic asthma: a roadmap to consensus. *Eur Respir J.* 2017;49(5): pii: 1700634
64. Drick N, Seeliger B, Welte T, et al. Anti-IL-5 therapy in patients with severe eosinophilic asthma - clinical efficacy and possible criteria for treatment response. *BMC Pulm Med.* 2018;18(1):119.
65. FitzGerald JM, Bleecker ER, Menzies-Gow A, et al. Predictors of enhanced response with benralizumab for patients with severe asthma: pooled analysis of the SIROCCO and CALIMA studies. *Lancet Respir Med.* 2018;6(1):51-64.
66. Grossman JM, Gordon R, Ranganath VK, et al. American College of Rheumatology 2010 recommendations for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2010;62(11):1515-26.
67. Haldar P, Brightling CE, Singapuri A, et al. Outcomes after cessation of mepolizumab therapy in severe eosinophilic asthma: a 12-month follow-up analysis. *J Allergy Clin Immunol.* 2014;133(3):921-3.
68. Ledford D, Busse W, Trzaskoma B, Omachi TA, Rosén K, Chipps BE, Luskin AT, Solari PG. A randomized multicenter study evaluating Xolair persistence of response after long-term therapy. *J Allergy Clin Immunol.* 2017; ;140(1):162-169.
69. Clark VL, Gibson PG, Genn G, Hiles SA, Pavord ID, McDonald VM. Multidimensional assessment of severe asthma: A systematic review and meta-analysis. *Respirology.* 2017;22(7):1262-1275.

ÇOCUKLARDA AĞIR ASTIM

- Çocuklarda ağır astım astımlı pediatrik popülasyonun %2-5'ini etkiler.
- GINA rehberine göre 4. veya 5. basamak tedavisine rağmen kontrol altına alınamayan astım tipine *zor astım* denir.
- *Ağır astım*, doğru ve uygun bir tedaviye bağlı kalınmasına ve astımı kötüleştiren faktörlerin tedavi edilmesine rağmen kontrol altına alınamayan veya yüksek doz tedavide basamak inildiğinde şiddetlenen astım tipidir.
- Ağır astım tanısı konulduktan sonra, şiddetin sınıflandırılması ve astım endotipi karakterize edilmelidir.
- Kanıta dayalı rehberler, ağır astımlı çocukların ikinci kontrol edici ilaç ile birlikte (örn, uzun etkili beta agonist, lökotrien reseptör antagonisti, teofilin) daha yüksek doz İKS veya oral kortikosteroidlerle tedavi edilebileceğini önermiştir.
- Yüksek doz İKS beraberinde 1 veya 2 kontrol edici ilaç alan; son ≥ 3 ayda sürekli semptomu bulunan (≥ 2 sistemik kortikosteroid ihtiyacı, bozulmuş akciğer fonksiyonları, son 12 ayda hastaneye yatış) hastalar biyolojik tedaviler açısından değerlendirilmelidir.

TANIM

- Çocuklarda ağır astım nispeten nadirdir ve astımlı pediatrik popülasyonun % 2-5'ini etkiler. Fakat toplum üzerinde yükü, sık astım atakları, yaşam kalitesi üzerine olumsuz etkileri ve pediatrik astım sağlık giderlerinin yaklaşık yarısını oluşturması nedeniyle yüksektir¹.
- GINA rehberine göre 4. veya 5. basamak tedavisine rağmen kontrol altına alınamayan astım tipine *zor astım* denir. Çoğu durumda astımın zor tedavi edilir olmasının nedeni, yanlış inhaler tekniği, tedaviye uyum sağlamama, çevresel tetikleyenlere maruziyet, ek hastalıklar gibi daha değiştirilebilir faktörlerdir.
- *Ağır astım*, tedavisi zor astımın alt grubundadır. Ağır astım, doğru ve uygun bir tedaviye bağlı kalınmasına ve astımı kötüleştiren faktörlerin tedavi edilmesine rağmen kontrol altına alınamayan veya yüksek doz tedavide basamak inildiğinde şiddetlenen astım tipidir.
- Ağır astım tanısı konulmadan önce bazı soruların yanıtlanması gerekir (Tablo 1) (2,3).
- Ağır astım olduğu düşünülen çocuk ve adölesan olguların mutlaka çocuk allerji ve/veya çocuk göğüs hastalıklarına yönlendirilmelidir.

Tablo 1. Zor astım ve ağır astım ayrımı

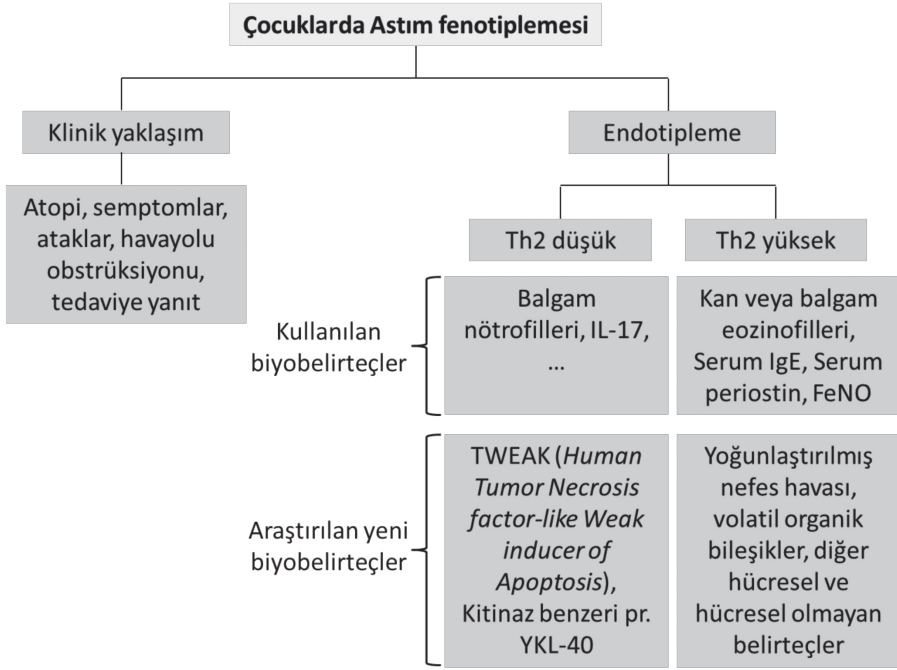
Gerçekten astım mı?	Benzer sorunları ve/veya bu semptomları taklit eden bir durum mu? (örn, vokal kord disfonksiyonu, habitual öksürük, primer silier diskinezi, trakeomalazi, vb)
Astım, komorbiditeler ile ağırlaşıyor mu?	Komorbiditeler uygun tedavi ediliyor mu? Örn, rinosinüzit, semptomatik gastroözefageal reflü hastalığı, obezite, obstrüktif uyku apnesi, psikososyal faktörler (anksiyete, depresyon, vb)
Rehberlere göre tedavi ediliyor mu?	Uygun basamakta tedavi alıyor mu? Doğru ilaç kombinasyonları/ dozları kullanılıyor mu?
İlaçlar kullanılıyor mu?	İnhaler tekniği doğru mu? Tedavi uyumsuzluğu var mı? Aracı tüp uygun mu?
Çevresel risk faktörleri var mı?	Allerjik olunan aeroallerjene maruziyet? Sigara dumanı?
Tedaviye dirençli astım mı?	Kortikosteroid direnci var mı? (örn, 7 gün oral prednizolon tedavisine yanıtızsızlık)
Bronkoskopi, biyopsi yardımcı olabilir mi?	Havayolu patolojilerini ortaya çıkarmak için gerekli olabilir.

- Ağır astım, tüm pediatrik yaş gruplarında görülebilir ama 5 yaş altına ait bilgi sınırlıdır. Çocukluk çağında ağır astım sıklıkla 12-15 yaş grubunda saptanmış, erkek veya kız çoğunluğu konusunda tutarlı veri yeterli değildir (4,5).
- Bazı faktörler ve komorbiditeler ağır astım gelişimine katkıda bulunabilir (Şekil 1) (6). Ağır atopik dermatit ve ağır astım arasında ilişki gösterilmiştir (7).
- Astım besin allerjili çocuklarda, olmayanlara göre daha sıktır ve daha erken gelişir (8). Besin allerjisi varlığı, astım şiddetini tahmin etmek için önemli bir belirteçtir. En az bir besine allerjisi olan çocukların akciğer fonksiyonları daha düşük; ağır astım atakları için hastaneye yatışı, acil başvurusu, sistemik kortikosteroid kullanımı ve mekanik ventilatör ihtiyacı daha fazladır (9,10).
- Atopik duyarlanma, çocuklarda ağır astım için önemli risk faktörüdür. Astım şiddeti hem sIgE düzeyleri hem de duyarlılık sayısı ile ilişkilidir (11). Küf mantarlarına duyarlılık, astımlıların %7-20'sinde, ağır astımlıların %35-75'inde ve hayatı tehdit eden astımı olanların %54-91'inde gösterilmiştir (12,13). Özellikle Aspergillus, Alternaria veya Cladosporium türlerine duyarlanma, ağır astım ile ilişkilendirilmiştir (14).



Şekil 1. Çocukluk çağında ağır astıma katkıda bulunan faktörler

- Ağır astım tanısı konulduktan sonra, şiddetin sınıflandırılması ve astım endotipi karakterize edilmelidir. Bu amaçla, mevcut akciğer fonksiyonu, reversibilitesi, astım kontrol düzeyi, mevcut tedavinin düzeyi, sistemik kortikosteroidlerin kullanımı, yüksek doz İKS, SABA'nın düzenli veya sık kullanılması değerlendirilmelidir. İkinci olarak, gelecekteki riskin (atak sayısı, randevulu ve randevusuz hastane başvuruları, vb.) ele alınması gerekir. Mümkünse, inflamasyonun alt tipi saptanmalıdır. İnflamasyonun alt tipi, allerjik durumun ve duyarlanma tipinin değerlendirilmesi (hastaların yaklaşık %80'i alerjiktir); periferik kan eozinofil sayısı (eozinofilik hava yolu inflamasyonu, çok düşük olasılıkla <90 hücre/ μ l, büyük olasılıkla > 400 hücre/ μ l) ve FeNO (tip-2 hava yolu inflamasyonu; FeNO <20 ppb ile inflamasyon olasılığı düşük, FeNO > 35 ppb olası) ile belirlenebilir (3). Astımlı çocuklarda, hastalığı endotiplemek için başka parametrelerden de faydalanılabilir fakat bu konuda çalışmalar kısıtlıdır (Şekil 2) (15).



Şekil 2. Çocukluk çağı astımında endotipleme

AĞIR ASTIM İÇİN FENOTİPİK TEDAVİLER

İnhale veya oral kortikosteroid tedavileri ve uzun etkili beta agonistler

- Kanıtı dayalı rehberler, ağır astımlı çocukların ikinci kontrol edici ilaç ile birlikte (örn, LABA, LTRA, teofilin) daha yüksek doz İKS veya oral kortikosteroidlerle tedavi edilebileceğini önermiştir (GINA) (16).

Biyolojik tedaviler

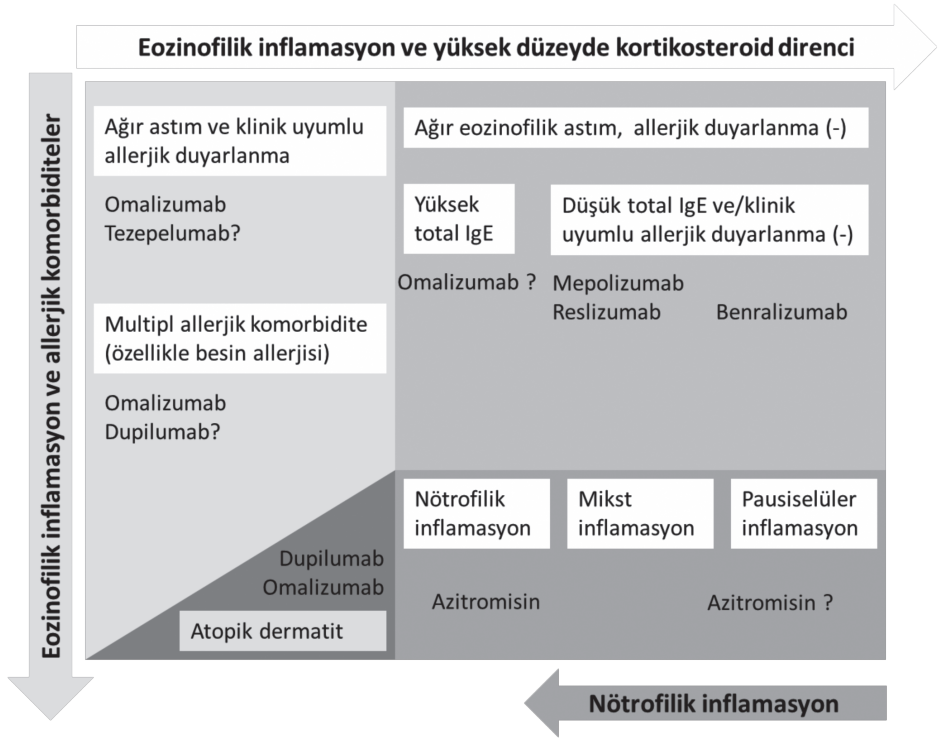
- Yüksek doz İKS beraberinde 1 veya 2 kontrol edici ilaç alan; son ≥ 3 ayda sürekli semptomu bulunan (≥ 2 sistemik kortikosteroid ihtiyacı, bozulmuş akciğer fonksiyonları, son 12 ayda hastaneye yatış) hastalar biyolojik tedaviler açısından değerlendirilmelidir (Tablo 2, Şekil 3) (3,6,17).
- Omalizumab*, deri altı enjekte edilebilir bir rekombinant hümanize monoklonal anti-IgE antikorudur. En az 1 perennial alerjene duyarlı ve yüksek IgE düzeyleri olan kronik alerjik astımlı hastalara 2 ila 4 haftada bir uygulanabilir. Omalizumab, orta-ağır astımlı 6-12 yaş çocuklarda astım alevlenme sayısı (özellikle mevsimsel) ve İKS dozunu azaltmıştır (18,19). Ayrıca astıma bağlı semptomlu gün sayısı, hospitalizasyonda azalma ve hayat kalitesinde artış da rapor edilmiştir (20-22).

- *Mepolizumab*, deri altı enjekte edilebilir bir hümanize monoklonal anti-IL5 antikorudur. Tekrarlayan astım alevlenmeleri eozinofilik astımlı çocuklarda mepolizumab tedavisi ile FEV1’de artış, acil servis başvurusu ve hastaneye yatışları gerektiren astım alevlenmelerinde azalma ve astım semptom skorlarındaki iyileşme gösterilmiştir (23-25).

Tablo 2. Çocukluk çağında ağır astım tedavisinde biyolojik ajanlar

İlaç, doz	Etki mekanizması	Önerilen popülasyon	İstenmeyen etkiler
Onaylanmış			
Omalizumab (Xolair®), VA ve IgE seviyelerine göre 2-4 haftada bir s.c. enjeksiyon	Anti- IgE; dolaşımdaki serbest IgE’nin Fc reseptörüne bağlanır ve IgE yapımını azaltır	Yaş >6 yıl;* 6-<12 yaş; 30 UI < IgE < 1300 UI (ABD) ≥12 yaş; 30 UI < IgE < 700 UI Perennial allerjen duyarlılığı (deri testi veya spesifik IgE)	Anafilaksi (0.2%)
Mepolizumab (Nucala®), ≥12 yaş; 100mg 6-11 yaş; 40 mg 4 haftada bir s.c. enjeksiyon	Anti- IL-5; dolaşımdaki IL-5’e bağlanır	Yaş >6 yıl (Avrupa) Yaş >12 yıl (ABD) ; eozinofilik astım	Zoster (nadir); aktif paraziter enfestasyon durumunda kaçının
Araştırmada			
Reslizumab (Cinqair®), erişkinlerde onaylı, 4 haftada bir IV enjeksiyon (3 mg/kg)	Anti- IL-5; dolaşımdaki IL-5’e bağlanır	Eozinofilik astım	Anafilaksi (nadir), aktif paraziter enfestasyon durumunda kaçının
Dupilumab (Dupixent®), ≥12 yaş ; atopik dermatitte onaylı	Anti- IL-4 ve anti-IL-13; IL-4 ve IL-13 için ortak reseptöre bağlanır	Eozinofilik astım	Eozinofili (nadir); konjunktivit; canlı aşılarından kaçının; aktif paraziter enfestasyon durumunda kaçının

*Ülkemizde endikasyonu >12 yaş



Şekil 3. Çocukluk çağı ağır astımında farklı endotiplere göre biyolojik tedaviler

KAYNAKLAR

1. Fleming L, Murray C, Bansal AT, et al. The burden of severe asthma in childhood and adolescence: results from the paediatric U-BIOPRED cohorts. *Eur Respir J* 2015;46:1322-1333.
2. Ahmed H, Turner S. Severe asthma in children-a review of definitions, epidemiology, and treatment options in 2019. *Pediatr Pulmonol* 2019;54:778-787.
3. Hamelmann E, Szefer SJ, Lau S. Severe asthma in children and adolescents. *Allergy*. 2019.
4. Phipatanakul W, Mauger DT, Sorkness RL, et al. Effects of Age and Disease Severity on Systemic Corticosteroid Responses in Asthma. *Am J Respir Crit Care* 2017;195:1439-1448.
5. Krupp NL, Sehra S, Slaven JE, et al. Increased prevalence of airway reactivity in children with eosinophilic esophagitis. *Pediatr Pulmonol* 2016;51:478-483.
6. Arasi S, Porcaro F, Cutrera R, Fiocchi AG. Severe Asthma and Allergy: A Pediatric Perspective. *Front Pediatrics*. 2019;7:28.
7. Lee JK, Han D. Atopic dermatitis is an important comorbidity in severe asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2018;120(6):661-662.
8. Wood RA, Sicherer SH, Vickery BP, et al. The natural history of milk allergy in an observational cohort. *J Allergy Clin Immunol* 2013;131:805-812.

9. Friedlander JL, Sheehan WJ, Baxi SN, et al. Food allergy and increased asthma morbidity in a School-based Inner-City Asthma Study. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2013;1:479-484.
10. Roberts G, Patel N, Levi-Schaffer F, et al. Food allergy as a risk factor for life-threatening asthma in childhood: a case-controlled study. *J Allergy Clin Immunol* 2003;112:168-174.
11. Stevens W, Addo-Yobo E, Roper J, et al. Differences in both prevalence and titre of specific immunoglobulin E among children with asthma in affluent and poor communities within a large town in Ghana. *Clin Exp Allergy* 2011;41:1587-1594.
12. Masaki K, Fukunaga K, Matsusaka M, et al. Characteristics of severe asthma with fungal sensitization. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2017;119:253-257.
13. Vicencio AG, Santiago MT, Tsirilakis K, et al. Fungal sensitization in childhood persistent asthma is associated with disease severity. *Pediatr Pulmonol* 2014;49:8-14.
14. Tham R, Dharmage SC, Taylor PE, et al. Outdoor fungi and child asthma health service attendances. *Ped Allergy Immunol* 2014;25:439-449.
15. Licari A, Castagnoli R, Brambilla I, et al. Asthma Endotyping and Biomarkers in Childhood Asthma. *Pediatr Allergy Immunol Pulmonol* 2018;31:44-55.
16. Chung KF, Wenzel SE, Brozek JL, et al. International ERS/ATS guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma. *Eur Respir J* 2014;43:343-373.
17. Just J, Deschildre A, Lejeune S, Amat F. New perspectives of childhood asthma treatment with biologics. *Ped Allergy Immunol* 2019;30:159-171.
18. Lemanske RF, Jr., Nayak A, McAlary M, et al. Omalizumab improves asthma-related quality of life in children with allergic asthma. *Pediatrics*. 2002;110:e55.
19. Teach SJ, Gill MA, Togias A, et al. Preseasonal treatment with either omalizumab or an inhaled corticosteroid boost to prevent fall asthma exacerbations. *J Allergy Clin Immunol*. 2015;136:1476-1485.
20. Busse WW, Morgan WJ, Gergen PJ, et al. Randomized trial of omalizumab (anti-IgE) for asthma in inner-city children. *N Engl J Med* 2011;364:1005-1015.
21. Brodlie M, McKean MC, Moss S, Spencer DA. The oral corticosteroid-sparing effect of omalizumab in children with severe asthma. *Arc Dis Child* 2012;97:604-609.
22. Pitrez PM, de Souza RG, Roncada C, et al. Impact of omalizumab in children from a middle-income country with severe therapy-resistant asthma: A real-life study. *Pediatr Pulmonol* 2017;52(11):1408-1413.
23. Ortega HG, Liu MC, Pavord ID, et al. Mepolizumab treatment in patients with severe eosinophilic asthma. *N Engl J Med* 2014;371:1198-1207.
24. Bel EH, Wenzel SE, Thompson PJ, et al. Oral glucocorticoid-sparing effect of mepolizumab in eosinophilic asthma. *N Engl J Med* 2014;371:1189-1197.
25. Chupp GL, Bradford ES, Albers FC, et al. Efficacy of mepolizumab add-on therapy on health-related quality of life and markers of asthma control in severe eosinophilic asthma (MUSCA): a randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, multicentre, phase 3b trial. *Lancet Respir Med* 2017;5:390-400.

**Erişkin ve Çocuklarda
Ağır Astım Tanı ve Tedavi Rehberi
El Kitapçığı 2020**



**Türkiye Ulusal Allerji ve
Klinik İmmünoloji Derneği**

Mustafa Kemal Mh. 2124 Sk.
Yaşam İř Merkezi No:16/3
Söđütözü-Çankaya, ANKARA
Tel : (312) 219 66 31
Faks : (312) 219 66 57
E-posta : sekreter@aid.org.tr
Web : <https://www.aid.org.tr>



Türk Toraks Derneği

Turan Güneř Bulvarı, Koyunlu Sitesi
No: 175/19 Oran-Çankaya, ANKARA
Tel : (312) 490 40 50
E-posta : toraks@toraks.org.tr
Web : <https://www.toraks.org.tr>