



GLOBAL
INITIATIVE
FOR ASTHMA

GINA

TEDAVİSİ ZOR VE AĞIR ASTİM

ergen ve yetişkin
hastalarda

Tanı ve Tedavi

*Tıp Doktorları İçin
GINA Cep Kılavuzu*

V2.0 Nisan 2019

Bu kitabın Türkçe redaksiyonu GINA Board üyesi Arzu Yorgancıoğlu ve GINA Assembly üyesi İ.Kıvılcım Ođuzölgen tarafından yapılmıştır

GINA

TEDAVİSİ ZOR VE AĞIR ASTİM

**ergen ve yetişkin
hastalarda**

Tanı ve Tedavi

*Tıp Doktorları İçin
GINA Cep Kılavuzu*

V2.0 Nisan 2019

Bu Cep Kılavuzunda kullanılan kısaltmalar

+++ , ++ , +: Artı işaretleri bir bağlantının gücünü belirtirler

ABPA: Alerjik bronkopulmoner aspergilloz

AERD: Aspirinle tetiklenen solunum yolu hastalığı

ANCA: Antinötrofilik sitoplazmik antikor

BNP: B-tipi natriüretik peptid

CBC: Tam kan sayımı (FBC olarak da bilinir)

KOAH: Kronik obstrüktif akciğer hastalığı

CRP: C-reaktif protein

CT/HRCT: Bilgisayarlı tomografi; yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı tomografi

CXR: Akciğer grafisi

DPI: Kuru toz inhaler

DLCO: Karbonmonoksit difüzyon kapasitesi

FeNO: Fraksiyone ekshale nitrik oksit

FEV₁: Birinci saniyedeki zorlu ekspirasyon volümü

FVC: Zorlu vital kapasite

GERD: Gastroözefageal reflü hastalığı

GP: Pratisyen hekim; aile hekimi

İKS: İnhale kortikosteroidler

Ig: İmmunoglobulin

IL: İnterlökin

IM: İntramüsküler

IV: İntravenöz

📌: Listelenenlerden farklılık gösterebileceğini göz önüne alarak spesifik biyolojik tedaviler için ülkedeki uygunluk kriterlerini kontrol ediniz

LABA: Uzun etkili beta-2 agonist

LM/LTRA: Lökotrien düzenleyici/lökotrien reseptör antagonisti

NSAID: Non-steroid antiinflatuvar ilaç

OKS: Oral kortikosteroidler

OSA: Tıkayıcı uyku apnesi

pMDI: Basınçlı ölçülü doz inhaler

RKÇ: Randomize kontrollü çalışma

SABA: Kısa etkili beta-2 agonistler

SC: Subkutan

VCD: Vokal kord disfonksiyonu (şimdi indüklenabilen larenks tıkanmasının bir parçası)

İçindekiler

Bu Cep Kılavuzunda kullanılan kısaltmalar	2
Bu Cep Kılavuzunun Amacı	4
Bu Cep Kılavuzu nasıl kullanılır	5
Tanımlar: kontrolsüz, tedavisi zor ve ağır astım	6
Prevalans: kaç kişide ağır astım vardır?	
Önemi: ağır astımın etkisi	7
Ağır astım karar şeması: tanı ve tedavi	8

Tedavisi zor astımı olan yetişkin ve ergen hastaları değerlendirin ve tedavi edin

GP VEYA UZMAN DEĞERLENDİRMESİ

*Karar Ayrımı
Şeması Sayfaları*

1 Tanıyı doğrulayın (astım veya ayırıcı tanı)	8	16
2 Semptomları, atakları ve düşük yaşam kalitesini tetikleyen etkenleri araştırın	8	17
3 Tedaviyi en uygun hale getirin	8	18
4 3-6 ayın ardından yanıtı değerlendirin	9	19

Ağır astım fenotiplerini değerlendirin ve tedavi edin

UZMAN DOKTOR TAKİBİ, EĞER VARSA AĞIR ASTIM KLİNİĞİNDE

5 Ağır astım fenotipi ile semptomlara, yaşam kalitesine ve ataklara etki eden faktörleri değerlendirin	10	20
6a Biyolojik olmayan tedavileri dikkate alın	11	22
6b Ek olarak Tip 2 hedefli biyolojik tedavileri dikkate alın	12	23

Ağır astım tedavisini izleme / tedavi etme

UZMAN VE AİLE HEKİMİ İŞ BİRLİĞİ

7 Yanıtı değerlendirin	14	28
8 3. bölümdeki gibi tedaviyi en uygun hale getirmeye devam edin	15	29

Astım ilaçlarının sınıflanması	31
Açıklamalar, GINA yayınları, ağır astıma dair diğer kaynaklar	34
Referanslar	35

Bu Cep Kılavuzunun Amacı

Bu Cep Kılavuzunun amacı, ergenler ve yetişkinlerde tedavisi zor ve ağır astımın nasıl tanımlanacağı, değerlendirileceği ve tedavi edileceği hakkında tıp doktorlarına pratik bir özet sunmaktır. Pratisyen hekimler (GP, aile hekimleri), göğüs hastalıkları uzmanları ve astımı olan kişilerle ilişkili diğer sağlık çalışanlarının kullanımına yöneliktir.

Özellikle birinci basamak sağlık hizmetlerinde olmak üzere, klinik uygulamada astımın tedavisinde kullanılan araçlar ve ayrıntılı bilgi GINA 2019 stratejik raporu ile ekinde ve www.ginasthma.org adresindeki GINA çevrimiçi araç kutusunda bulunabilir.

Cep Kılavuzu nasıl geliştirildi?

Bu Cep Kılavuzundaki öneriler, varsa kaliteli sistematik derlemelerden veya randomize kontrollü araştırmalardan veya bunlar yoksa güçlü gözlemsel verilerden elde edilen bulgulara ve uzman klinisyenlerin ve araştırmacıların fikir birliğine dayanmaktadır.

Cep Kılavuzunun ve karar şemasının geliştirilmesinde uzmanlarla kapsamlı bir iş birliği yapılmış ve son kullanıcıların bu kaynakları kullanımını kolaylaştırmak için insan odaklı tasarım kullanılmıştır. Yani mevcut üst düzey akış şemaları ve metne dayalı bilgiler daha ayrıntılı görsel bir formata dönüştürülmüş; ayrıca bilgi mimarisi ve şemalaştırma ilkeleri uygulanmıştır.

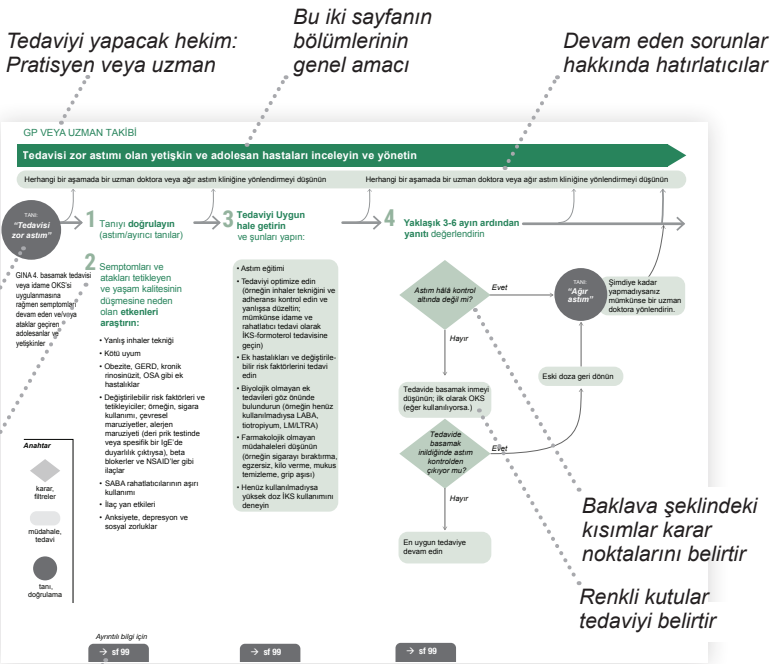
*Bu **GINA Cep Kılavuzu** sağlık çalışanlarına yönelik tedavisi zor ve ağır astımın tanı ve tedavisi hakkında pratik bir kılavuz olarak tasarlanmıştır. Astım tedavisi için gerekli tüm bilgileri İÇERMEMEKTEDİR. Cep Kılavuzu GINA 2019 raporuyla birlikte kullanılmalıdır. Sağlık çalışanları ayrıca kendi klinik yargılarını kullanmalı ve her türlü ulusal kısıtlamaları veya geri ödeme şartlarını hesaba katmalıdırlar. GINA, geçerli yerel ya da ulusal düzenlemelere veya yönergelere uygun olmayan herhangi bir kullanım dâhil, bu belgenin kullanımıyla ilişkili uygunsuz sağlık hizmetlerinden sorumlu tutulamaz.*

Bu Cep Kılavuzu nasıl kullanılır

İçindekiler bölümünde (3. Sayfa) tedavisi zor astım (6. sayfadaki tanımlara bakınız) kliniği ile karşımıza çıkan bir yetişkini veya ergeni değerlendirirken ve tedavi ederken izlenecek adımlar özetlenmektedir.

8. ve 15. sayfalar arasında her aşamada göz önünde bulundurulması gerekenler hakkında kısa bilgiler veren bir klinik karar şeması vardır. Karar şeması üç genel bölüme ayrılmıştır:

- Bölüm 1-4 (yeşil) pratisyen veya uzman hekimlerin kullanması içindir
- Bölüm 5-7 (mavi) genel olarak göğüs hastalıkları uzmanlarını ilgilendirmektedir
- Bölüm 8 (kahverengi) hasta, pratisyen hekim, uzman hekim ve diğer sağlık çalışanları arasındaki devamlı ortak bakım sürecini sürdürmekle ilgilidir



Karar şemasının numaralandırılmış bölümleriyle ilgili ayrıntılı bilgi 16. - 30. sayfalarda bulunmaktadır.

Temel referanslar ve ek kaynaklar 31. sayfadan başlayan Cep Kılavuzunun son kısmında belirtilmiştir.

Tanımlar: kontrolsüz, tedavisi zor ve ağır astım

Tedavisi zor ve ağır astım tanımlarını anlamının ilk aşaması kontrolsüz astım kavramıdır.

Kontrolsüz astımda aşağıdakilerden biri veya birkaçı görülür:

- Zayıf semptom kontrolü (sık tekrarlayan semptomlar veya rahatlatıcı kullanımı, astımın aktiviteleri kısıtlaması, astım yüzünden gece uyanmaları)
- Sık tekrarlayan (yılda 2 veya daha fazla) ve oral kortikosteroid (OKS) gerektiren ataklar ya da hastanede tedavi gerektiren ağır ataklar (yılda bir veya daha fazla)

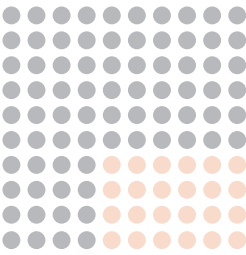
GINA 4. veya 5. basamak tedavisine (örneğin, orta veya yüksek doz inhale kortikosteroidler (İKS) ile birlikte ikinci bir kontrol edici ilaç; idame olarak OKS) rağmen kontrol altına alınamayan veya semptom kontrolünü sağlamak ve atak riskini azaltmak için bu gibi bir tedavi gerektiren astım tipine **tedavisi zor astım**¹ denir. Tedavisi zor astım “zor hasta” demek değildir. Çoğu durumda astımın zor tedavi edilir olmasının nedeni, yanlış inhaler tekniği, tedaviye bağlılık (adherans) gösterilmemesi, sigara kullanımı veya ek hastalıklar ya da tanının yanlış konulmuş olması gibi değiştirilebilir faktörlerdir.

Ağır astım¹ tedavisi zor astımın alt grubundadır (Kutucuk 1). Ağır astım, son derece doğru ve uygun bir tedaviye bağlı kalınmasına ve astımı kötüleştiren faktörler tedavi edilmesine rağmen kontrol alınamayan veya yüksek doz tedavide basamak inildiğinde şiddetlenen astım çeşididir.¹ Dolayısıyla günümüzde “ağır astım” geriye dönük bir tanımdır. Genelde yüksek doz inhalasyon tedavisine yanıt vermemesiyle (refrakter) tanımlandığı için ağır astıma zaman zaman “ağır refrakter astım”¹ da denmektedir. Ancak biyolojik tedavilerin ortaya çıkmasıyla “refrakter” kelimesinin kullanılması artık uygun değildir.

İnhaler tekniği ve adherans gibi yardımcı faktörlere odaklanıldığında belirgin iyileşme gösteren astım olguları ağır olarak sınıflandırılmaz.¹

Prevalans: kaç kişide ağır astım vardır?

Kutucuk 1. Yetişkinlerde tedavisi zor astım görülme oranı kaçtır?



%24

GINA 4.-5.
basamak tedavisi



%17

tedavisi zor astım
= GINA 4.-5. basamak tedavisi
+ zayıf semptom kontrolü



%3,7

ağır astım
= GINA 4.-5. basamak tedavisi
+ zayıf semptom kontrolü
+ iyi adherans ve
inhaler tekniği

Bu veriler, Hollanda'daki 18 yaş veya üstü astım hastası kişileri kapsayan bir nüfus araştırmasından alınmıştır²

Önemi: ağır astımın etkisi

Hastanın bakış açısı

Ağır astımı olan hastalar; semptomlar, ataklar ve ilaç yan etkilerinden yakınırlar. Sık görülen nefes darlığı, hırıltı, göğüs sıkışması ve öksürük; günlük yaşamı, uykuyu ve fiziksel aktiviteleri engeller ve hastalar sık sık korkutucu veya beklenmedik ataklar (şiddetli alevlenme de denir) yaşarlar.

İlaç yan etkileri, önceden ağır astım tedavisinin temeli olan OKS'de özellikle yaygın görülür ve sorunlara yol açar³. Uzun süreli OKS kullanımının yan etkileri arasında obezite, diyabet, osteoporoz, diyabetten kaynaklı katarakt, yüksek tansiyon ve adrenal supresyon, depresyon ve anksiyete gibi psikolojik yan etkiler hastalar için özellikle edişe vericidir.⁴ OKS'nin kısa süreli kullanımı bile enfeksiyon, kemik kırıkları ve tromboembolizm riskinin arması ve uyku bozukluğuyla ilişkilendirilmektedir.⁵ Bu nedenle OKS ihtiyacının azaltılması için öncelikli olarak stratejiler geliştirilmelidir.

Ağır astım genelde aile, iş hayatı ve sosyal hayata engel olmakta, kariyer seçimlerini ve tatil seçeneklerini kısıtlamakta, ayrıca duygusal ve ruhsal sağlığı etkilemektedir. Ağır astım hastalarının yaşadıkları, astım hastalarının yaşadıklarının çok farklı olduğu için bu kişiler genelde yanlış anlaşıldıklarını ve yalnız olduklarını hissederler.⁴

Ağır astım hastası ergenler

Gençlik yılları, astımın tedavisini etkileyebilecek önemli psikolojik ve fizyolojik gelişimlerin olduğu zamanlardır. Gençlerin, durumlarını ve tedavilerini iyi bir şekilde anlamalarını ve destek alarak kendi kendine tedavi uygulayabilmelerine imkan verecek gerekli bilgilere sahip olmalarını sağlamak oldukça önemlidir. Pediatriden yetişkin bakımına geçiş süreci, gençlerin kendi sağlıkları ve iyilikleri için daha fazla özerklik ve sorumluluk kazanmalarına yardımcı olmalıdır.

Sağlık hizmeti kullanımı ve maliyetleri

Ağır astımda ilaçlar, doktor ziyaretleri hastaneye yatma ve OKS yan etkilerinden kaynaklanan maliyetler nedeniyle yüksek sağlık hizmetleri maliyetleri söz konusudur. Birleşik Krallık'ta yapılan bir çalışmada hasta başına sağlık hizmetleri maliyetinin, tip 2 diyabet, kalp krizi veya kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH) maliyetlerinden yüksek olduğu görülmüştür.⁶ Kanada'da yapılan bir çalışmada astım maliyetlerinin %60'ından fazlasını kontrolsüz ağır astımın oluşturduğu görülmüştür.⁷

Ağır astım hastaları ve hastaların aileleri sadece sağlık hizmetleri ve ilaçlardan dolayı değil, aynı zamanda kazançlarını kaybetmeleri ve kariyer seçimleri yüzünden de önemli bir mali yükü karşılamaktadırlar.

Ağır astım karar şeması: tanı ve tedavi

GP VEYA UZMAN HEKİM

Tedavisi zor astımı olan yetişkin ve adolesan hastaları inceleyin

Herhangi bir aşamada bir uzman doktora veya ağır astım kliniğine yönlendirmeyi düşünün



GINA Basamak 4 tedavisi veya idame OKS'si uygulanmasına rağmen semptomları devam eden ve/veya ataklar geçiren adolesanlar ve yetişkinler

Anahtar



karar,
filtreler



müdahale,
tedavi



tanı,
doğrulama

1 Tanıyı **doğrula**yin
(astım/ayırıcı tanılar)

2 Semptomları ve atakları **tetikleyen ve yaşam kalitesinin düşmesine neden olan etkenleri araştırın:**

- Yanlış inhaler tekniği
- Yetersiz uyum
- Obezite, GERD, kronik rinosinüzit, OSA gibi ek hastalıklar
- Değiştirilebilir risk faktörleri ve tetikleyiciler; örneğin, sigara kullanımı, çevresel maruziyetler, alerjen maruziyeti (deri prik testinde veya spesifik bir IgE'de hassasiyet çıktıysa), beta blokerler ve NSAID'ler gibi ilaçlar
- SABA rahatlatıcılarının aşırı kullanımı
- İlaç yan etkileri
- Anksiyete, depresyon ve sosyal zorluklar

3 **Tedaviyi uygun hale getirin**
ve şunları yapın:

- Astım eğitimi
- Tedaviyi optimize edin (örneğin inhaler tekniğini ve adheransı kontrol edin ve yanlışa düzeltin; mümkünse idame ve rahatlatıcı tedavi olarak İKS-formoterol tedavisine geçin)
- Ek hastalıkları ve değiştirilebilir risk faktörlerini tedavi edin
- Biyolojik olmayan ek tedavileri göz önünde bulundurun (örneğin henüz kullanılmadıysa LABA, tiotropiyum, LM/LTRA)
- Farmakolojik olmayan müdahaleleri düşünün (örneğin sigarayı bırakma, egzersiz, kilo verme, mukus temizleme, grip aşısı)
- Henüz kullanılmadıysa yüksek doz İKS kullanımını deneyin

Ayrıntılı bilgi için

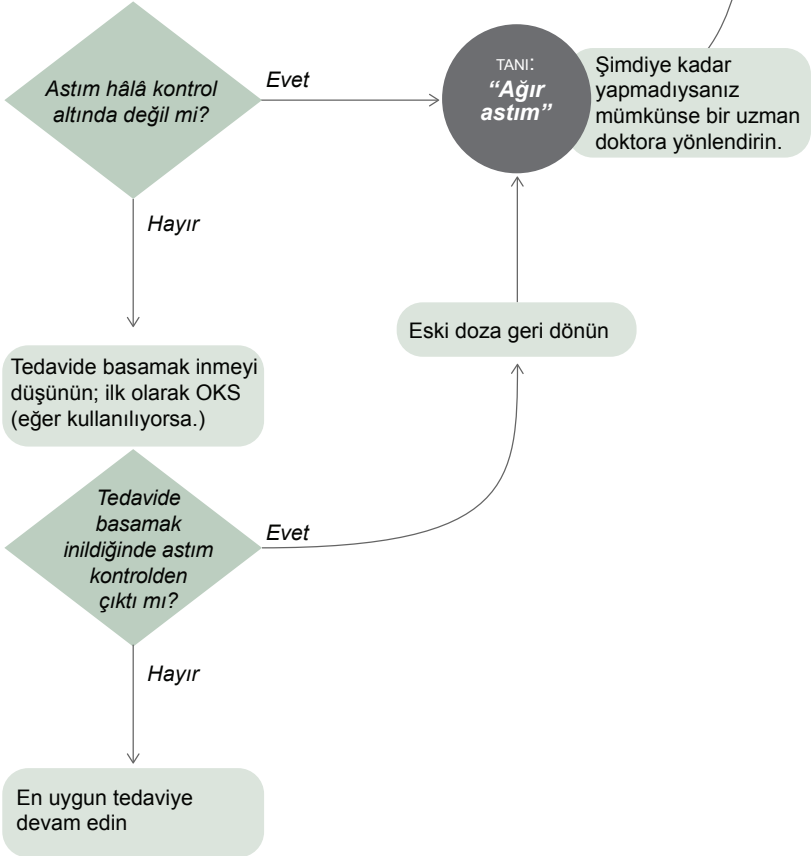
→ sf 16~17

→ sf 18

in ve tedavi edin

Herhangi bir aşamada bir uzman doktora veya ağır astım kliniğine yönlendirmeyi düşünün

4 Yaklaşık 3-6 ayın ardından yanıtı değerlendirin



→ sf 19

Ağır astım fenotiplerini değerlendirin ve tedavi edin

3. bölümdeki gibi tedaviyi optimize etmeye devam edin (inhaler tekniği, adherans, ek hastalık)

5 Ağır astım fenotipini ve semptomlara, yaşam kalitesine ve ataklara etki eden etkenleri değerlendirin

Yüksek doz İKS tedavisi sırasında ağır astım fenotipini değerlendirin (veya mümkün olan en düşük OKS dozu)

Tip 2 inflamasyon

Hastada Tip 2 hava yolu inflamasyonu olabilir mi?

Not: Bunlar ek biyolojik tedavi için geçerli kriterler değildir (6b bölümüne bakın)

- Kan eozinofil sayısı $\geq 150/\mu\text{l}$ ve/veya
- FeNO ≥ 20 ppb ve/veya
- Balgam eozinofillisi $\geq \%2$ ve/veya
- Astımın klinik olarak alerjen kaynaklı olması ve/veya
- İdame olarak OKS ihtiyacı (Kan eozinofili ve FeNO ölçümlerini mümkün olan en düşük OKS dozunda en fazla 3 kere tekrarlayın)

Evet

Hayır

- **Ek hastalıkları/ayırıcı tanıları inceleyin ve bunlara uygun olarak tedavi edin/yönlendirin**
 - Şunları düşünün: CBC, CRP, IgG, IgA, IgM, IgE, mantar presipitinleri; CXR ve/veya toraks HRCT'si; DLCO
 - Hali hazırda yapılmadıysa ilgili alerjenler için deri prik testi veya spesifik bir IgE
 - Klinik şüpheye göre diğer yönlendirmeli testler (ANCA, sinüs tomografisi, BNP ve ekokardiyogram gibi)
- **Sosyal/psikolojik destek ihtiyacını göz önünde bulundurun**
- **Multidisipliner ekip bakımını dahil edin (varsa)**
- **Hastayı bir kayıt listesine (varsa) veya klinik çalışmaya (uygunsa) kaydolmaya davet edin**

Ayrıntılı bilgi için

→ sf 20

→ 6a Biyolojik olmayan tedavileri düşünün

- Adherans testlerini düşünün
- İKS dozunu 3-6 ay boyunca artırmayı düşünün
- AERD, ABPA, kronik rinosinüzit, nazal polipozis, atopik dermatiti göz önünde bulundurun (spesifik ek tedavi ile klinik Tip 2 fenotipleri)

Mevcut tedaviye eklenecek Tip 2 biyolojik tedavi mevcut mu veya mali olarak karşılanabiliyor mu?

Evet

Hayır

Tip 2 ek biyolojik tedavi mümkün DEĞİLSE veya mali olarak karşılanamıyorsa

- Henüz kullanılmadıysa daha yüksek doz İKS kullanımını düşünün
- Biyolojik olmayan ek tedavileri göz önünde bulundurun (örneğin LABA, tiotropium, LM/LTRA, makrolid*)
- Ek düşük doz OKS kullanımını düşünün; fakat yan etkileri azaltacak stratejiler uygulayın
- Sonuç vermeyen ek tedavileri durdurun

Tip 2 inflamasyona dair bir bulgu yoksa:

- Hastayı en baştan değerlendirin: ayırıcı tanı, inhaler tekniği, adherans, ek hastalıklar, yan etkiler
- Maruziyetlerden kaçının (tütün dumanı, alerjenler, iritanlar)
- Ek incelemeleri göz önünde bulundurun (varsa ve henüz yapılmadıysa)
 - Balgam indüksiyonu
 - Yüksek çözünürlüklü toraks tomografisi
 - Alternatif/ek tanımlar için bronkoskopi
- Ek tedavileri düşünün
 - Tiotropiyum veya makrolid* kullanımının denemesi (hali hazırda denenmediyse)
 - Ek düşük doz OKS kullanımını düşünün; fakat yan etkileri azaltacak stratejiler uygulayın
 - Sonuç vermeyen ek tedavileri durdurun
- Bronşiyal termoplasti uygulamayı düşünün (+ klinik çalışmalara kayıt)

Biyolojik tedaviler için şu anda uygun değil

*Endikasyon dışı

3. bölümdeki gibi tedaviyi uygun hale getirmeye devam edin (inhaler tekniği, adherans, ek hasta

6b Ek olarak Tip 2 hedefli biyolojik tedavileri düşünün

- Yüksek doz ICS-LABA tedavisi uygulanırken atak geçiren veya zayıf semptom kontrolü görülen aşağıdaki hastalar için Tip 2 hedefli ek biyolojik tedavileri göz önünde bulundurun: ^L
 - Eozinofilik veya alerjik biyobelirteçleri olanlar veya
 - İdame olarak OKS'ye ihtiyaç uyanlar
- Mevcut tedaviler arasında seçim yaparken **geri ödeme uygunluğu kriterlerini** ^L ve **yanıtı öngören faktörleri** göz önünde bulundurun
- Ayrıca maliyeti, doz sıklığını, verilme yolunu (subkutan veya intravenöz), hasta tercihini göz önünde bulundurun

İlk olarak hangi biyolojik tedaviye başlamak uygun?

Anti-IgE

Hasta **anti-IgE** için uygun mu (ağır alerjik astım için)?

- Deri prik testinde veya spesifik IgE'de duyarlılık ^L
- Total serum IgE'si ve ağırlığın doz aralığında olması ^L
- Son bir yılda geçirilen ataklar ^L

Hayır ↑ Hayır

Anti-IL5 / Anti-IL5R

Hasta ağır eozinofilik astımda **anti-IL5 / anti-IL5R** için uygun mu?

- Son bir yılda geçirilen ataklar ^L
- Kan eozinofil sayısı $\geq 300/\mu\text{l}$ ^L

Hayır ↑ Hayır

Anti-IL5 / Anti-IL5R

Hasta ağır eozinofilik astımda **anti-IL4R** için uygun mu?

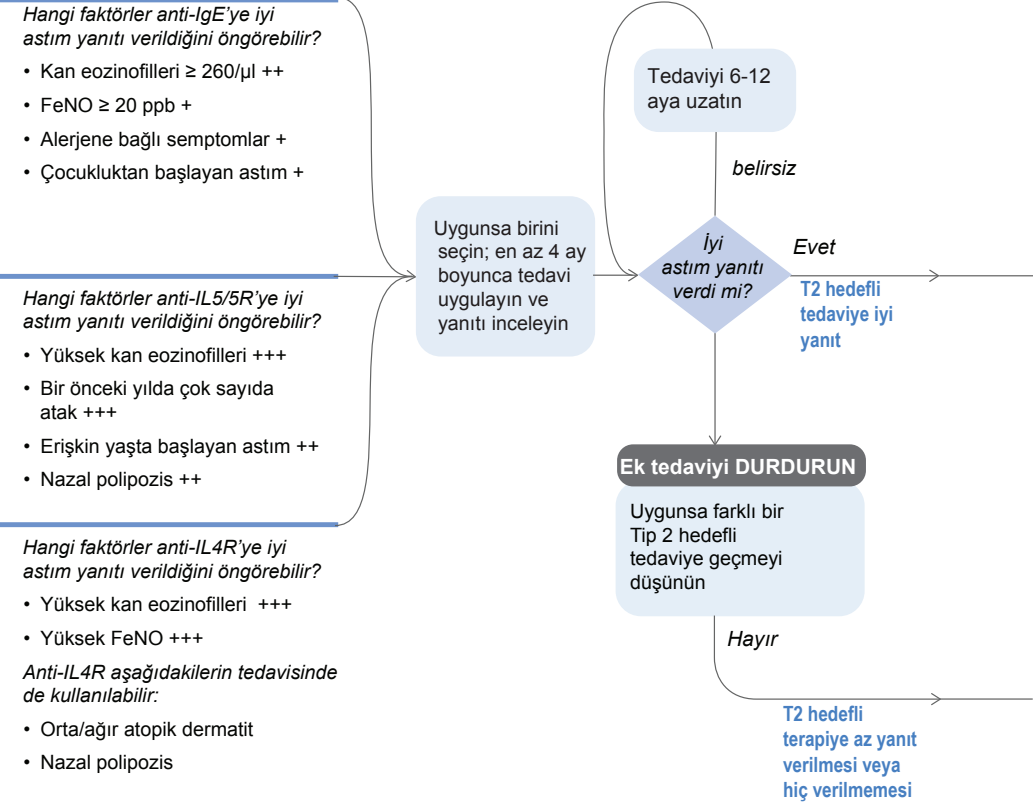
- Son bir yılda geçirilen ataklar ^L
- Kan eozinofil sayısı $\geq 150/\mu\text{l}$ ^L veya FeNO ≥ 25 ppb ^L ya da idame olarak OKS ihtiyacı nedeniyle ^L?

İkisine de uygun değil mi?
6a bölümüne dönün

^L Listelenenlerden farklılık gösterebileceğini göz önüne alarak spesifik biyolojik tedaviler için ülkedeki uygunluk kriterlerini kontrol ediniz

Ayrıntılı bilgi için

→ sf 23~27



Ağır astım tedavisini izleyin / yönetin

Tedaviyi en uygun hale getirmeye devam edin

7 Yanıtı inceleyin

- Astım: semptom kontrolü, ataklar, solunum fonksiyonu
- Tip 2 ek hastalıklar
ör. nazal polipozis, atopik dermatit
- İlaçlar: tedavi yoğunluğu, yan etkiler, mali olarak karşılayabilirlik
- Hasta memnuniyeti

Evet

Tip 2 hedefli tedaviye iyi yanıt verildiyse

- Hastayı her 3-6 ayda bir tekrar değerlendirin ^L
- **Oral tedavilerde:** İlk olarak OKS'yi azaltmayı/durdurmayı; sonrasında diğer ek ilaçları durdurmayı düşünün
- **İnhale tedavilerde:** 3-6 ayın ardından azaltmayı düşünün; fakat İKS'ye en az orta dozda devam edin
- Devam eden biyolojik tedaviye olan ihtiyacı tekrar değerlendirin
- Gözlemlenen faydaya, olası yan etkilere, maliyete ve hasta tercihinine göre tedavi hafifletme sıralaması yapın

Hayır

Tip 2 hedefli tedaviye iyi yanıt verilmediyse

- Biyolojik tedaviyi durdurun
- Temel unsurları inceleyin: ayırıcı tanı, inhaler tekniği, adherans, ek hastalıklar, yan etkiler, duygusal destek
- Yüksek çözünürlüklü toraks tomografisi yapmayı düşünün (yapılmadıysa)
- Fenotipi ve tedavi seçeneklerini tekrar değerlendirin
 - Balgam indüksiyonu (varsa)
 - Ek olarak makrolid* kullanmayı düşünün
 - Ek düşük doz OKS kullanımını düşünün; fakat yan etkileri azaltacak stratejiler uygulayın
 - Alternatif/ek teşhisler için bronkoskopi uygulamayı düşünün
 - Bronşiyal termoplasti uygulamayı düşünün (+ klinik çalışmalara kayıt)
- Sonuç vermeyen ek tedavileri durdurun
- İKS'yi durdurmayın

*Endikasyon dışı

Ayrıntılı bilgi için

→ sf 28

→ **8** 3. bölümdeki gibi **tedaviyi uygun hale getirmeye** devam edin; şunları yapın:

- İnhaler tekniği
- Adherans
- Ek hastalık yönetimi
- Hastaların sosyal/duygusal ihtiyaçları
- Sürekli bakım için GP ile ikili iletişim

Notlar:

Tedavisi zor astımı olan yetişkin ve ergen hastaları değerlendirin ve tedavi edin

Sağlık hizmeti: **PRATİSYEN HEKİM veya UZMAN HEKİM**

1 Tanıyı doğrulayın (astım veya ayırıcı tanılar)

Tedavisi zor astım, GINA 4.-5. basamak tedavisi (örneğin, orta veya yüksek doz İKS ile birlikte LABA gibi başka bir kontrol edici ilaç veya oral kortikosteroidler (OKS) ile idame) uygulanmasına rağmen hastanın semptomlarının devam etmesi ve/veya ataklar geçirmesiyle tanımlanır. Tedavisi zor astım “zor hasta” demek değildir.

Özellikle aşağıdaki durumlarda herhangi bir aşamada bir uzman doktora veya ağır astım kliniğine danışmayı düşünün:

- Astım tanısını konfirme etmekte zorluk yaşıyorsa
- Hasta sıklıkla acil sağlık hizmetinden yararlanıyorsa
- Hasta sıklıkla veya idame ilacı olarak OKS'ye ihtiyaç duyuyorsa
- Mesleki astımdan şüpheleniliyorsa
- Ölüm riskini artıran gıda alerjisi veya anafilaksi söz konusuysa
- Semptomlar infektif veya kardiyak nedenleri düşündürüyorsa
- Semptomlar bronşektazi gibi komplikasyonları düşündürüyorsa
- Birden fazla ek hastalık varsa

Semptomlar astımdan mı kaynaklanıyor?

Dikkatli bir şekilde anamnezi değerlendirin ve fizik muayene yapın ve semptomların astımdan ya da başka bir tanıdan veya eş zamanlı hastalıktan kaynaklanıp kaynaklanmadığını saptayın. Klinik şüpheye göre inceleme yapın.

- **Nefes darlığı:** KOAH, obezite, kalp hastalığı, kondisyon kaybı
- **Öksürük:** indüklenebilen larenks tıkanmaları (vokal kord disfonksiyonu, kısaca VCD de denmektedir), üst solunum yolu öksürük sendromu (post-nazal akıntı da denmektedir), gastroözefageal reflü hastalığı (GERD), bronşektazi, ACE inhibitörleri
- **Hırıltı:** obezite, KOAH, trakeobronkomalazi, VCD

Astım tanısı nasıl doğrulanabilir?

Bazal akciğer fonksiyonunu değerlendirmek ve değişik hava akımı kısıtlamalarına dair objektif bulgu aramak için bronkodilatörden önce ve sonra **spirometri yapın**. İlk reverzibilite testi negatif çıkarsa (FEV₁'de 200mL'den veya %12'den az artış) semptomatik olduğunda tekrar etmeyi düşünün. Üst solunum yolu tıkanmasını değerlendirmek için tam akış hacmi eğrisini kontrol edin. Spirometri normale veya yoksa değişkenliği değerlendirme açısından hastaya bir tepe akım hızı ölçüm günlüğü verin; hasta bronkodilatörleri kullanmayı kesebilirse (kısa etkili beta-2 agonistler (SABA) 6 saatten fazla, LABA, etkililik süresine bağlı olarak 2 güne kadar) bronş provokasyon testi uygulamayı düşünün.

Tanı testi ve diğer objektif incelemeler için GINA 2019'a bakınız.

Hava yolu yeniden yapılanması veya çocuklukta akciğer gelişimi kısıtlanmış olan ve astımı uzun süredir devam eden hastalarda **hava akımı kısıtlanması persistan olabilir**. Astım tanısı ilk konulduğunda akciğer fonksiyonunun belgelenmesi önemlidir.

Geçmiş hastalıklar astımı düşündürüyor fakat tanı spirometriyle onaylanamıyorsa uzman tavsiyesi alınmalıdır.

2 Semptomları ve atakları artıran faktörler arayın

Kontrol edilemeyen semptomları ve atakları artırabilecek veya yaşam kalitesini düşürebilecek, tedavi edilebilir faktörleri sistematik olarak hesaba katın. En önemli değiştirilebilir faktörler şunlardır:

- **Yanlış inhaler tekniği** (hastaların %80'inde görülmektedir): Hastadan inhaler cihazlarını nasıl kullandıklarını size göstermelerini isteyin; bir kontrol listesi veya video ile karşılaştırın
- **Kötü uyum** (astım hastalarının %75'inde görülmektedir): Empatik bir tavırla kullanın sıklığını sorun (Örneğin, "Birçok hasta inhaler cihazlarını belirttiği şekilde kullanmıyorlar. Son 4 haftadır haftada kaç gün kullandınız? Hiç mi, haftada 1 gün mü, 2, 3 ya da üstü mü?" veya "İnhaler cihazınızı sabahları mı yoksa akşamları mı daha iyi hatırlıyorsunuz?").⁸⁾ Maliyet, ihtiyaç duyup duymadığından emin olamama veya yan etkiler konusunda endişelenme gibi ilaç kullanımı engelleyen etkenlerin olup olmadığını sorun. İnhaler cihazının üstündeki tarihleri kontrol edin ve varsa reçete bilgilerini görün.
- **Ek hastalıklar**: Geçmiş hastalıkları ve muayeneleri değerlendirerek solunum semptomlarını ve atakları artırabilecek veya yaşam kalitesini düşürebilecek ek hastalık olup olmadığını saptayın. Bunlar arasında, anksiyete ve depresyon, obezite, kondisyon kaybı, kronik rinosinüzit, indüklenebilen larenks tıkanmaları (genelde VCD denir), GERD, KOAH, tıkaçıcı uyku apnesi, bronşektazi ve kalp hastalığının yanı sıra osteoporoz kaynaklı kifoz vardır. Klinik şüpheye göre inceleme yapın.
- **Değiştirilebilir risk faktörleri ve tetikleyiciler**: atak riskini artıran faktörleri saptayın; örneğin sigara kullanımı, çevresel tütün maruziyeti, alerjenler (hassasiyet varsa) dâhil evde veya iş yerinde yaşanan diğer çevresel maruziyetler, kapalı ve açık ortamda hava kirliliği, küf ve zehirli kimyasallar ve beta-bloker veya non-steroid antiinflamatuar ilaç (NSAID'ler) gibi ilaçlar. Alerjenler için deri prik testi veya spesifik IgE uygulayarak duyarlılığı belirleyin.
- **SABA'ların normal veya aşırı kullanımı** beta reseptörünün aşağı regülasyonuna ve yanıt eksikliğine neden olur⁹⁾; dolayısıyla kullanımın artmasına yol açar. Aşırı kullanım bağımlılıktan kaynaklı olabilir. Yılda 3 kutu veya daha fazla SABA reçete edilmesi (günde ortalama 1,5 puf veya daha fazla) hastalığın ağırlığından bağımsız olarak acil servise kaldırılma veya hastaneye yatırılma riskiyle ilişkilendirilir¹⁰⁾; yılda 12 kutu (ayda bir kutu) veya daha fazla reçete edilmesi ise ölüm riskini artırır.¹¹⁾ Nebulize SABA'da riskler daha yüksektir.

devam ediyor

Tedavisi zor astımı olan yetişkin ve ergen hastaları değerlendirin ve tedavi edin *devamı*

- **Anksiyete, depresyon, sosyal ve ekonomik problemler:** Bunlar, tedavisi zor astımı olan hastalarda yaygın olarak görülür⁴ ve semptomlara, düşük yaşam kalitesine ve adheransın kötü olmasına etki eder
- **İlaç yan etkileri:** Özellikle sık veya devamlı OKS kullanımında veya uzun süreli yüksek doz İKS kullanımında görülen sistemik etkiler yaşam kalitesini düşürebilir veya adheransın kötüleşme olasılığını artırabilir. Özellikle inhaler tekniği kötüyse yüksek doz veya güçlü İKS kullanımında disfoni veya pamukçuk gibi lokal yan etkiler ortaya çıkabilir. Itrakonazol gibi P450 inhibitörleri kullanımında adrenal supresyon riski gibi ilaç etkileşimlerini göz önünde bulundurun.

3 Tedaviyi gözden geçirip en uygun hale getirin

Astım ve ek hastalık tedavilerini ve 2. Bölümde tanımlanan risk faktörlerini gözden geçirip en uygun hale getirin. Ayrıntılı bilgi için GINA 2019 3. Bölüme bakınız.⁸

- **Kendi kendine astım tedavisi eğitimi verin** ve hastanın yazılı olarak veya elektronik ortamda bulunan bir kişisel eylem planının olduğunu (ve nasıl kullanacağını bildiğini) doğrulayın. Varsa bir astım eğitmenine başvurun.
- **İnhale kontrol edici ilaçları en uygun hale getirin:** İnhaler'in hastaya uygun olduğunu doğrulayın; inhaler tekniğini kontrol edin ve fiziksel olarak gösterme ve öğrenileni geri anlattırma yöntemiyle düzeltin; her ziyarette inhaler yöntemini tekrar kontrol edin.¹² Adheransın önündeki kasıtlı veya kasıtsız engelleri irdeleyin.¹³ atak geçmişi olan hastalarda atak riskini azaltmak için mümkünse İKS-formoterol idame ve rahatlatıcı tedavisine geçin.¹⁴
- Yarar sağlayacağına dair bulgular varsa 2. Bölümde tanımlanan **ek hastalıkları ve değiştirilebilir risk faktörlerini tedavi edin**; ancak rutin olarak asemptomatik GERD tedavisi verilmesini destekleyecek kanıt yoktur. Astımı kötüleştiren ilaçlardan kaçının (aspirinle tetiklenen solunum yolu hastalığı olan hastalarda göz damlaları, aspirin ve diğer NSAID'ler gibi beta-blokerler). Varsa psikolojik problemleri için hastayı ilgili bölüme sevk edin.
- **Farmakolojik olmayan ek tedavileri düşünün**; örneğin sigarayı bıraktırma, fiziksel egzersiz, sağlıklı beslenme, kilo verme, mukus temizleme stratejileri, grip aşısı, nefes egzersizleri, alerjen hassasiyeti ve maruziyeti olan hastalarda mümkünse alerjenlerden kaçınılmasını sağlama. Ayrıntılı bilgi için GINA 2019 3.9 Kutucuğuna bakınız.
- Halihazırda denenmediyse, orta/yüksek doz İKS'nin yanında **biyolojik olmayan ilaçları kullanmayı deneyin**; örneğin LABA, tiotropium, lökotrien modifiye edici ajanlar (bkz. Sözlük)
- Halihazırda kullanılmıyorsa **yüksek doz İKS kullanımını deneyin**.

4 3-6 ayın ardından yanıtı değerlendirin

Yukarıdaki müdahalelere verilen yanıtları incelemek için değerlendirme muayenesi tarihi belirleyin. Değerlendirme muayenesinin zamanlaması, klinik aciliyete ve tedavide yapılan değişikliklere göre değişir.

Tedaviye verilen yanıtı incelerken şunları özellikle değerlendirin:

- Semptom kontrolü: semptom sıklığı, rahatlatıcı kullanımı, astım yüzünden gece uyanmaları, aktivite kısıtlanması
- Önceki muayeneden bu yana yaşanan ataklar ve bunların nasıl tedavi edildiği
- İlaç yan etkileri
- İnhaler tekniği ve adherans
- Solunum fonksiyonu
- Hasta memnuniyeti ve endişeler

→ *Uygun tedaviye rağmen astım hâlâ kontrol altında değil mi?*

EVET: Astım hâlâ kontrol edilemez durumdaysa ağır astım tanısı doğrulanmıştır. Şimdiye kadar yönlendirmediyse hastayı bir uzmana veya mümkünse ağır astım kliniğine yönlendirin.

HAYIR: Astım şu anda kontrol altındaysa tedavide basamak inmeyi düşünün. Önce OKS kullanımını (eğer kullanılıyorsa) azaltmakla/durdurmakla başlayın, ardından diğer ek tedavileri kesin, sonrasında İKS dozunu azaltın (İKS'yi kesmeyin). Tedavi yoğunluğunun aşamalı olarak nasıl azaltılacağıyla ilgili olarak GINA 2019 3-7 Kutucuklarına bakın.

→ *Tedavide basamak inildiğinde astım kontrolden çıkıyor mu?*

EVET: Yüksek doz tedavisinde basamak inildiğinde astım semptomları kontrol edilemez duruma geliyorsa veya atak yaşıyorsa ağır astım tanısı konfirme edilmiştir. Astımı kontrol altına almak için hastaya uygulanan eski doza geri dönün ve halihazırda yönlendirmediyse hastayı bir uzmana veya mümkünse ağır astım kliniğine yönlendirin.

HAYIR: Tedavide basamak inildikten sonra semptomlar ve ataklar kontrol altında kalırsa hasta ağır astım hastası değil demektir. Tedaviyi en uygun hale getirmeye devam edin.

5 Ağır astım fenotipi ve katkıda bulunan diğer faktörleri değerlendirin

Ayrıntılı değerlendirme ve tedavi, varsa tercihen bir multidisipliner ağır astım kliniğinde uzman hekim tarafından yapılmalıdır. Klinik ekibinde sertifikalı bir astım eğitmeni ve konuşma terapisti, KBB, sosyal çalışma ve ruh sağlığı gibi alanlardan sağlık çalışanları bulunabilir.

Değerlendirmeye şunlar dâhildir:

- Hastanın inflamatuvar fenotipinin değerlendirilmesi: Tip 2 mi, Tip 2'den farklı mı?
- Ek hastalıkların ve ayırıcı tanılarının daha ayrıntılı değerlendirilmesi
- Sosyal/psikolojik destek ihtiyacı⁴
- Hastayı bir kayıt listesine (varsa) veya klinik çalışmaya (uygunsa) kaydolmaya davet edin

Tip 2 inflamasyon nedir?

Tip 2 inflamasyon, ağır astım hastalarının yaklaşık %50'sinde görülür. Alerjenlerin farkına varılması üzerine genellikle adaptif bağışıklık sistemi tarafından üretilen interlökin (IL) -4, IL-5 ve IL-13 gibi sitokinlerle karakterizedir. Ayrıca, doğal bağışıklık sistemini, IL-33, IL25 ve epitel hücre timik stromal lenfopoietin (TSLP) üretimiyle stimüle eden virüsler, bakteriler ve iritanlar tarafından da tetiklenir. Tip 2 inflamasyon genelde eozinofil veya yükselen FeNO ile karakterizedir ve atopi ile birlikte görülebilir; fakat Tip 2 dışı inflamasyon genelde nötrofiller ile karakterizedir.¹⁵ Çoğu astım hastasında İKS düzenli olarak ve düzgün bir şekilde kullanıldığında Tip 2 inflamasyon hızla iyileşmeye başlar; bu hafif veya orta ağırlıkta astım olarak sınıflandırılır. Ağır astımda Tip 2 inflamasyon yüksek doz İKS'ye nispeten cevap vermeyebilir (refrakter). OKS'ye cevap verebilir; fakat bunların ciddi yan etkileri³ düşünülerek alternatif tedaviler aranmalıdır.

Hastada refrakter veya alta yatan Tip 2 inflamasyon olabilir mi?

Hasta yüksek doz OKS alırken aşağıdakilerden herhangi birinin bulunması durumunda refrakter Tip 2 inflamasyon olasılığı göz önünde bulundurulmalıdır:

- Kan eozinofilleri $\geq 150/\mu\text{l}$ ve/veya
- FeNO $\geq 20\text{ppb}$ ve/veya
- Balgam eozinofilleri $\geq \%2$ ve/veya
- Astımın klinik olarak alerji kaynaklı olması

İdame OKS gereken hastalarda aynı zamanda alta yatan Tip 2 inflamasyon görülebilir. Ancak Tip 2 inflamasyonun biyobelirteçleri (kan eozinofilleri, balgam eozinofilleri ve FeNO) genellikle OKS tarafından baskılanır. Bu nedenle, mümkünse bu testler OKS'ye başlamadan önce (kısa süreli veya idame tedavisi şeklinde) ya da mümkün olan en düşük OKS dozunda uygulanmalıdır.

Yukarıdaki kriterler ilk değerlendirme için önerilmiştir; kan eozinofilleri ve FeNO'ya yönelik kriterler bazı biyolojik tedavilere yanıt ile ilişkili en düşük seviyelere bağlıdır. Bunlar Tip 2 hedefli biyolojik tedavi için uygunluk kriterleri değildir ve Tip 2-hedefli biyolojik tedaviye uygunluk kriterleri farklı olabilir; **6b** bölümüne ve ulusal kriterlere danışın ¹. Astımın Tip 2 dışı olduğuna karar vermeden önce kan eozinofili ve FeNO ölçümlerini en fazla 3 kere tekrarlayın (örneğin, astım şiddetlendiğinde, OKS vermeden önce).

İnflamatuvar fenotipi neden yüksek doz İKS ile incelenir?

- Tip 2 hedefli biyolojik ilaçlara dair RKÇ'lerden (Randomize Kontrollü Çalışma) gelen kanıtların çoğu bu tip hastalarda görülür
- Şu anda, semptomları veya atakları ve Tip 2 biyobelirteçleri İKS'ye (doğru kullanıldığında) yanıt veren hastalarda biyolojik tedavilerin yaygın klinik kullanımı genel olarak bu tedavilerin yüksek maliyeti nedeniyle engellenmektedir
- Kötü adherans ve yanlış inhaler tekniği gibi modifiye edilebilir İKS tedavisi problemleri, kontrol edilemeyen Tip 2 inflamasyonun sık görülen nedenleridir

Uzman hekim düzeyinde başka hangi testler hesaba katılmalıdır?

Semptomları ve/veya atakları artıran az görülen ek hastalıkların ve ayırıcı tanılarının saptanmasında ek incelemeler uygun olabilir. Testler klinik şüpheye göre yapılmalıdır ve şunları içermelidir:

- Kan testleri: CBC, CRP, IgG, IgA, IgM, IgE, Aspergillus gibi mantar presipitinleri
- Klinik olarak ilgili alerjenler için alerji testi: halihazırda yapılmadıysa deri prik testi veya spesifik IgE
- Diğer solunumsal incelemeler: DLCO; CXR veya yüksek çözünürlüklü toraks tomografisi
- ANCA, sinüs tomografisi, BNP ve ekokardiyogram gibi diğer testler
- Tip 2 hedefli biyolojik tedavi düşünülüyorsa parazit enfeksiyonları için test yapmayı düşünün; çünkü kan eozinofilisine parazit enfeksiyonu yol açıyor olabilir ve parazit enfeksiyonu tedavi edilmemiş bir hastada Tip 2 hedefli tedavi potansiyel olarak hastalığın yayılmasına neden olabilir

Sosyal/psikolojik destek ihtiyacını göz önünde bulundurun

Ağır ataklar sırasında ve sonrasında da olmak üzere astımdan ve tedavisinden kaynaklanan duygusal, sosyal ve finansal zorluklarla baş etmelerine yardımcı olmak için hastaları varsa destek hizmetlerine yönlendirin.⁴ Anksiyete ve/veya depresyondan şikayetçi hastaları psikiyatri bölümlerine sevk etme gerekliliğini göz önünde bulundurun.

Multidisipliner ekip değerlendirmesini dahil edin (varsa)

Ağır astım hastalarının multidisipliner değerlendirmesi ve tedavisi, ek hastalıkların saptanmasını kolaylaştırır ve sonuçları iyileştirir.¹⁶

Hastayı bir kayıt listesine (varsa) veya klinik çalışmaya (uygunsa) kaydolmaya davet edin

Verilerin sistematik olarak toplanması ağır astımın mekanizmalarını ve yükünü anlamanıza yardım edecektir. Ağır astım alanında iki veya daha fazla aktif tedaviyi karşılaştıran çalışmalar dâhil pragmatik klinik çalışmalara acil ihtiyaç vardır.

6a Tip 2 inflamasyona dair bir bulgu YOKSA

Hastada persistan Tip 2 inflamasyona dair bir bulgu yoksa (5. bölüm):

- Semptomlara veya ataklara neden olabilecek faktörlerin **temellerini inceleyin**: ayırıcı tanı, inhaler tekniği, adherans, ek hastalıklar, ilaç yan etkileri (2. Bölüm).
- **Konuyla ilgili maruziyetten kaçınılmasını önerin** (tütün dumanı, hava kirliliği, hassasiyet varsa ve uzak durmanın faydasına dair kanıt mevcutsa alerjenler, iritanlar, enfeksiyonlar). Evde veya iş yerinde maruz kalınan durumları sorun.
- **Ek tanısal incelemeleri göz önünde bulundurun** (mümkünse ve halihazırda yapılmadıysa): inflamatuvar fenotipini doğrulamak için balgam indüksiyonu, yüksek çözünürlüklü toraks tomografisi, beklenmedik patolojileri veya trakeobronkomalazi ya da subglottik stenoz gibi alternatif tanıları dışlamak için bronkoskopi; indüklenabilen larenks tıkanması için fonksiyonel laringoskopi.
- Halihazırda denemediyse **biyolojik olmayan ek tedavileri göz önünde bulundurun**; örneğin tiotropium, lökotrien düzenleyici, düşük doz makrolid¹⁷ (endikasyon dışı; potansiyel antibiyotik direncini hesaba katın). Hafif doz ek OKS kullanımını düşünün; fakat yan etkileri azaltmak için gün aşırı tedavi gibi stratejiler uygulayın. Sonuç vermeyen ek tedavileri durdurun.
- Mutlaka kaydederek **bronşiyal termoplasti uygulamayı düşünün**. Ancak bu prosedürün etkili ve uzun vadede güvenli olduğuna dair kanıtlar kısıtlıdır.^{18,19}

Tip 2 dışı astım için biyolojik seçenek mevcut değildir.

6a Tip 2 inflamasyon OLMASI halinde biyolojik olmayan seçenekler

Yüksek doz İKS'ye rağmen Tip 2 biyobelirteçleri yüksek hastalar için (bkz. 5. Bölüm) biyolojik tedavinin yüksek maliyetini hesaba katarak ilk önce biyolojik olmayan seçenekleri düşünün:

- Reçete veya uygulama kayıtlarını, kandaki prednizon seviyelerini²⁰ kontrol ederek veya varsa eğer elektronik inhaler monitörleriyle **adheransı objektif olarak değerlendirin**.²¹ Bir çalışmada tedavinin 5 gün boyunca doğrudan izlenmesinin ardından yüksek FeNO düzeylerinin düşmesi, izlem öncesinde adheransın kötü olduğunu ortaya çıkarmıştır.²²
- **Klinik Tip 2 fenotiplerini göz önünde bulundurun**; bunlar için ek tedavi seçeneği bulunmaktadır (GINA 2019 raporu, 3D Bölümüne bakın). Örneğin, aspirinle

tetiklenen solunum yolu hastalığı (AERD) için ek lökotrien düzenleyici ve aspirin desensitizasyonunu göz önünde bulundurun. Alerjik bronkopulmoner aspergilloz (ABPA) için ek OKS ± antifungal ajan düşünün. Kronik rinosinüzit ve/veya nazal polipozis için yoğun intranasal kortikosteroidleri düşünün; Kulak-Burun-Boğaz doktorundan cerrahi görüş almayı değerlendirin. Atopik dermatiti olan hastalar için topik steroid veya steroid olmayan tedavi faydalı olabilir.

- 3-6 ay boyunca **İKS dozunu artırmayı düşünün** ve tekrar muayene edin

6b Tıp 2 hedefli ek biyolojik tedavileri düşünün

Mümkünse ve mali olarak karşılanabiliyorsa En az yüksek doz İKS-LABA aldığı halde ataklar veya zayıf semptom kontrolü görülen ve alerjik ya da eozinofilik biyobelirteçleri olan veya idame OKS'ye ihtiyaç duyan hastalar için Tıp 2 hedefli ek bir biyolojik tedaviye başlamayı düşünün.

İlgili olduğu durumlarda, Tıp 2 hedefli tedaviye başlamadan önce parazit enfeksiyonu açısından hastayı değerlendirin; eğer varsa tedavi edin (bkz. 5. bölüm).

Önce anti-IgE, anti-IL5/5R veya anti-IL4R'den hangisiyle başlanacağına karar verin

Uygulanabilir tedaviler arasında tercih yaparken şunları hesaba katın:

- Hasta, ulusal geri ödeme kriterlerine uyuyor mu?
- Astım yanıtı öngören faktörler (aşağıya bakın)
- Maliyet
- Doz sıklığı
- Verilme yolu (intravenöz veya subkutan; kendi kendine uygulama olasılığı)
- Hasta tercihi

Biyolojik tedavilerin ülkelere göre geri ödeme koşulları farklılık gösterebilir. Bunlar burada şu sembolle gösterilmektedir: ^L Birden fazla biyolojik tedavi için uygun olan hastalarda farklı biyolojik tedavilerin birebir karşılaştırmalarının yapıldığı çalışmalara acil ihtiyaç vardır.

Herhangi bir biyolojik tedavi için depolama, uygulama ve uygulama sonrası izleme süresi konusunda üreticinin ve/veya düzenleyicinin talimatlarının takip edildiğinden emin olun. Aşırı duyarlılık reaksiyonları gibi yan etkiler gördüklerinde ne yapmaları gerektiği konusunda hastaya tavsiyede bulunun.

→ Ağır alerjik astım için ek anti-IgE

Şu anda onaylı olan tedavi: 6 yaş veya üstü için omalizumab, ^L subkutan enjeksiyon ile 2-4 haftada bir verilir; doz kiloya ve serum IgE'ye göre ayarlanır. ^L Kendi kendine uygulama seçeneği söz konusu olabilir. ^L

Mekanizma: Serbest IgE'nin Fc parçasına bağlanıp IgE'nin FcεR1 reseptörlerine bağlanmasını önleyerek serbest IgE'yi azaltır ve reseptör ekspresyonunun aşağı doğru regülasyonunu sağlar

Uygunluk kriterleri geri ödeme kriterlerine göre değişebilir ama genelde aralarında şunlar vardır:

- Deri prik testinde veya spesifik IgE'de inhale alerjene/alerjenlere karşı hassasiyet,^L ve
- Total serum IgE'si ve vücut ağırlığının ilgili doz aralığında olması^L ve
- Son bir yılda belirtilen bir sayının üstünde atak geçirmiş olmak^L

Ulusal uygunluk kriterinizi buraya yazın:

Faydalar: Ağır astıma dair RKÇ'ler: Ağır astım ataklarında %34 azalma görülmüş²³ ama semptomlarda veya yaşam kalitesinde önemli bir değişiklik olmamıştır.²⁴ Ağır alerjik astımı olan ve son 12 ayda 1 veya 1'den fazla ağır atak geçiren hastalar kapsamında yapılan açık etiketli çalışmalarda, atak oranında %50-65 azalma,^{25, 26} yaşam kalitesinde önemli bir iyileşme,²⁵ ve OKS dozunda %40-50 azalma^{25, 26} görülmüştür.

İyi astım yanıtı öngören olası kriterler:

- Bazal IgE seviyesi yanıt olasılığını öngörmez²⁵
- RKÇ'lerde: Kan eozinofilleri 260/μl veya üstüdeyse^{27, 28} ya da FeNO 20 ppb veya üstüdeyse²⁷ ataklarda büyük bir azalma görülmüştür (plaseboya kıyasla); ancak büyük bir gözlemsel çalışmada ataklar hem düşük hem yüksek kan eozinofilisi olan hastalarda azalmıştır^{26, 29}
- Çocukluktan başlayan astım
- Alerjene bağlı semptomları düşündüren klinik öykü

Yan etkiler: enjeksiyon bölgesinde reaksiyonlar; hastaların yaklaşık %0,2'sinde anafaksi

Önerilen başlangıç tedavi süresi: en az 4 ay

→ **Ağır eozinofilik astım için ek anti-IL5 veya anti-IL5R**

Şu anda onaylı olan tedavi: 12 yaş ve üstü için:^L 4 haftada bir subkutan enjeksiyon ile 100 mg mepolizumab (anti-IL5) ve 3 doz boyunca 4 haftada bir, sonrasında 8 haftada bir olmak üzere subkutan enjeksiyon ile 30 mg benralizumab (anti-IL5 reseptör α). 18 yaş ve üstü için: 4 haftada bir intravenöz infüzyon ile 3 mg/kg reslizumab (anti-IL5).

Mekanizma: mepolizumab ve reslizumab dolaşımdaki IL-5'e bağlanır; benralizumab IL-5 reseptör alfa altbirimine bağlanarak eozinofil apoptozuna (hücre ölümü) yol açar.

Uygunluk kriterleri: Kriterler ürüne ve geri ödeme koşullarına göre değişiklik gösterir ama genelde aralarında şunlar vardır:

- Son bir yılda belirtilen bir sayının üstünde ağır atak geçirmiş olmak^L ve
- Belirtilen seviyenin üstünde kan eozinofilisi (örneğin 300/µl veya üstü).^L Bazı durumlarda, OKS alan hastalar için farklı bir eozinofil eşik değeri bulunmaktadır.

Ulusal uygunluk kriterinizi buraya yazın:

Sonuçlar: Farklı eozinofil kriterleriyle son bir yılda ataklar geçirmiş ağır astım hastalarında yapılan RKÇ'ler: anti-IL5 ve anti-IL5R, ağır ataklarda yaklaşık %55 azalmaya sebep olmuş, yaşam kalitesini artırmış ve akciğer fonksiyonu ve semptom kontrolünü iyileştirmiştir.³⁰ Hepsi ile kan eozinofili sayısı azalmış; benralizumab ile neredeyse tamamen sıfırlanmıştır.³⁰ OKS alan hastalarda medyan OKS dozu mepolizumab veya benralizumab ile plaseboya kıyasla yaklaşık %50 azaltılabilmektedir. Mepolizumab nazal polipozisi artırabilir³¹.

İyi astım yanıtı öngören olası göstergeler:

- Yüksek kan eozinofilleri (güçlü bir öngörü kriteridir)³²
- Bir önceki yılda çok sayıda ağır atak (güçlü bir öngörü kriteridir)³²
- Erişkin yaşta başlayan astım³³
- Nazal polipozis³⁴
- Başlangıçta idame tedavi olarak OKS kullanılıyor olması³⁴

Yan etkiler: enjeksiyon bölgesinde reaksiyonlar; anafaksi nadir görülür; aktif ve plasebo gruplarda genel olarak benzer istenmeyen olaylar

Önerilen başlangıç tedavi süresi: en az 4 ay

→ **Ağır eozinofilik astım için veya idame olarak OKS'ye ihtiyaç duyan hastalar için ek anti-IL4R**

Şu anda onaylı olan tedavi ^L: 12 yaş ve üstü için: Ağır eozinofilik astım için 2 haftada bir subkutan enjeksiyon ile 200 mg veya 300 mg dupilumab (anti-IL4 reseptör α); OKS'ye bağımlı ağır astım için veya eşlik eden orta/ağır atopik dermatit varsa 2 haftada bir subkutan enjeksiyon ile 300 mg dupilumab (anti-IL4 reseptör α). Kendi kendine uygulama seçeneği söz konusu olabilir. ^L

Mekanizma: İnterlökin-4 (IL-4) reseptör alfaya bağlanarak hem IL-4 hem de IL-13 sinyalini bloke eder

Uygunluk kriterleri: Kriterler geri ödeme koşullarına göre değişiklik gösterir ama genelde aralarında şunlar vardır:

- Son bir yılda belirtilen bir sayının üstünde ağır atak geçirmiş olmak ^L ve
- TTip 2 biyobelirteçlerin belirtilen bir seviyenin üzerinde olması (örneğin kan eozinofil sayısı $\geq 300/\mu\text{l}$ ^L veya FeNO ≥ 25 ppb ^L) VEYA
- İdame olarak OKS ihtiyacı ^L

Dupilumab aynı zamanda orta-ağır atopik dermatitin tedavisi için endikedir³⁵ ve nazal polipoziste gelişme sağlayabilir.³⁶

Ulusal uygunluk kriterinizi buraya yazın:

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

Sonuçlar: Son bir yılda en az bir atak geçirmiş, kontrol altına alınamayan (ACQ-5 $\geq 1,5$) ağır astım hastalarında yapılan RKC'ler: anti-IL4R ağır ataklarda yaklaşık %50 azalmaya sebep olmuş, ayrıca yaşam kalitesinde, semptom kontrolünde ve akciğer fonksiyonunda önemli ölçüde iyileşme sağlamıştır³⁷. OKS'ye bağımlı ağır astım hastalarında kan eozinofil sayısı ve FeNO minimum gereksinimleri olmadan, anti-IL4R ile yapılan tedavi OKS dozunu plaseboya kıyasla %28 azaltmıştır³⁸.

İyi astım yanıtı öngören olası kriterler:

- Yüksek kan eozinofilleri (güçlü bir öngörü kriteridir³⁷)
- Yüksek FeNO³⁷

Yan etkiler: enjeksiyon bölgesinde reaksiyonlar; geçici kan eozinofilisi

Önerilen başlangıç tedavi süresi: en az 4 ay

→ **Ek Tip 2 hedefli tedavinin ilk denemesinde yanıtı değerlendirin**

- Mevcut durumda, iyi bir yanıt için iyi tanımlanmış kriterler mevcut değildir ancak atakları, semptom kontrolünü, solunum fonksiyonunu, yan etkileri, tedavi yoğunluğunu (OKS dozu dahil) ve hasta memnuniyetini hesaba katın
- Yanıt net değilse tedaviyi 6-12 ay uzatmayı düşünün^L
- Yanıt yoksa biyolojik tedaviyi durdurun ve mümkünse ve hasta buna uygunsa farklı bir Tip 2 hedefli tedaviye geçmeyi düşünün; ^L yanıtı yukarıdaki gibi değerlendirin

7 Tedaviye yanıtı ve tedavinin sonuçlarını değerlendirin

Devamlı takibi sağlamak için hastanın ek biyolojik tedaviye yanıtını 3-4 aydan sonra ve her 3-6 ^L ayda bir değerlendirin ve şunları yapın:

- Astım: semptom kontrolü, örn. Astım Kontrol Testi, Astım Kontrol Anketi; atakların sıklığı ve şiddeti (örn. OKS'ye ihtiyaç duyuldu mu), solunum fonksiyonu
- Tip 2 ek hastalıklar, örn. Nazal polipozis, atopik dermatit
- İlaçlar: tedavi yoğunluğu, OKS dozu, yan etkiler, mali olarak karşılayabilirlik dahil
- Hasta memnuniyeti

→ Hasta Tip 2 hedefli tedaviye iyi yanıt verdiyse:

Her 3-6 ayda bir her astım ilacına (biyolojik dâhil) olan ihtiyacı tekrar değerlendirin ^L fakat inhalasyon tedavisini tamamen kesmeyin.

Ek tedavilerin hafifletilmesinin veya durdurulmasının sıralamasına; başladıkları zamanda gözlemlenen fayda, hastanın risk faktörleri, ilaç yan etkileri, maliyet ve hasta memnuniyetine göre karar verin.

OKS'nin önemli yan etkilerini göz önünde bulundurarak **oral tedavilerde ilk olarak OKS'yi aşamalı olarak azaltmayı veya kesmeyi düşünün**. Yavaş yavaş azaltma süreci, internet yardımlı semptom kontrolü ve FeNO takibi ile desteklenebilir.³⁴ Hastaları adrenal supresyon riskine karşı izleyin ve uzun süreli OKS'nin kesilmesinden sonra 6 aylık sürede yaralanma, hastalık veya ameliyat durumunda ekstra kortikosteroid dozu ihtiyacı olup olmadığıyla ilgili hastaya ve pratisyen hekime uyarıda bulunun. Osteoporoz olup olmadığını değerlendirmeye devam edin ve bifosfonatlar gibi önleyici stratejilere gerek olup olmadığını tetkik edin.⁴⁰

İnhale tedavilerde 3-6 ayın ardından İKS dozunu azaltmayı düşünün ama inhalasyon tedavisini tamamen kesmeyin. Bu konu için görüş birliği en azından orta doz İKS'ye devam etmektir. Hastalara inhalasyon tedavilerine devam etmenin önemi hatırlatılmalıdır.

Biyolojik tedavilerde, mevcut görüş birliğine göre, iyi yanıt veren bir hastada genellikle, en az 12 aylık tedavi tamamlanmadan önce biyolojik tedavinin kesilmesi değerlendirilmemelidir ve tedavinin kesilmesi, bu süreden sonra ve ancak astım, orta doz İKS tedavisiyle iyi şekilde kontrol altında tutulabiliyorsa ve (alerjik astım için) önceden maruz kalınan belgelenmiş alerjik tetikleyiciye artık maruz kalınıyorsa değerlendirilebilir. ^L Biyolojik tedavinin durdurulmasıyla ilgili sınırlı sayıda çalışma yapılmıştır^{41, 42} ve bu çalışmalarda biyolojik tedavi durdurulduktan sonra (hepsinde olmasa da) çoğu hastada semptom kontrolü kötüye gitmiş ve/veya ataklar nüksetmiştir.

→ **Hasta herhangi bir Tip 2 hedefli tedaviye iyi yanıt vermediyse:**

Semptomlara, ataklara ve yaşam kalitesinde kötüleşmeye neden olabilecek faktörleri **temelden inceleyin** (bkz. 2 Bölüm): tanı, inhaler tekniği, adherans, sigara kullanımı ve 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.

Ek tetkikler yapmayı düşünün (halihazırda yapılmadıysa): yüksek çözünürlüklü toraks tomografisi, inflamatuvar fenotipini doğrulamak için balgam indüksiyonu, alternatif durumların tanısı için mümkünse hastayı başka bir bölüme sevk etmeyi düşünün.

Ek düşük doz makrolid¹⁷ (endikasyon dışı; potansiyel antibiyotik direncini hesaba katın) gibi **tedavi seçeneklerini yeniden değerlendirin** (halihazırda yapılmadıysa); ek düşük doz idame OKS kullanımını düşünün; fakat yan etkileri azaltmak ve hastalık veya ameliyat durumunda ekstra kortikosteroid dozu ihtiyacı olup olmadığıyla ilgili hastaya uyandı bulunmak için gün aşırı (alternate-day) tedavi ve ek bifosfonatlar⁴⁰ gibi stratejiler uygulayın. Bronşiyal termoplasti uygulamayı düşünün (+ kayıt listesi).

Sonuç vermeyen ek tedavileri kesin; ama İKS'yi tamamen kesmeyin

8 İş birliği içinde hasta izlem ve tedavisine devam edin

Ağır astımı olan bir hastanın sürekli yönetimi esnasında, klinik sonuçları ve hasta memnuniyetini en uygun hale getirmek için hasta, pratisyen hekim, uzman hekim(ler) ve diğer sağlık çalışanları arasında **iş birliği** olmalıdır.

Hastayı her 3-6 ayda bir muayene etmeye devam edin^L ve şunları yapın:

- Klinik astım ölçümleri (semptom kontrolü; ataklar; solunum fonksiyonu) - ayrıntılar için GINA 2019 raporuna bakın
- Ek hastalıklar¹⁶
- Hastanın ataklar için risk faktörleri
- Tedaviler (inhaler tekniğini ve adheransı kontrol edin; ek tedavi ihtiyacını değerlendirin; OKS dahil yan etkileri değerlendirin; ek hastalık tedavisini ve non-farmakolojik stratejileri en uygun hale getirin)
- Hastanın sosyal ve duygusal ihtiyaçları⁴

Muayenenin sıklığı ve kim tarafından yapılacağı (pratisyen hekim veya uzman hekim), hastanın astım kontrolüne, risk faktörlerine, ek hastalıklara ve kişinin kendi kendine tedavi konusunda kendine güvenine göre değişir ve geri ödeme koşullarına ve uzman hekimlerin müsaitliğine bağlı olabilir.^L

Şunlar konusunda düzenli iletişim kurun:

- Muayenelerin sonucu (yukarıdaki gibi)
- Hastanın endiŐeleri
- Astımın kötüleŐmesi veya diğer risk durumlarında uygulanacak eylem planı
- İlaç deđiŐiklikleri (astım veya farklı bir hastalık için); potansiyel yan etkiler
- Endikasyonlar ve hızlandırılmış değerlendirme için iletişim bilgileri

Astım ilaçlarının sınıflanması

Ayrıntılı bilgi için GINA 2019 raporu ile Ekine (www.ginasthma.org) ve üreticiler tarafından sağlanan kısa Ürün Bilgilerine ve ulusal geri ödeme uygunluk kriterlerine bakın.

<i>İlaçlar</i>	<i>Etki ve kullanım</i>	<i>Yan etkiler</i>
Kontrol Edici İlaçlar		
<i>Inhale kortikosteroidler (İKS)</i>		
(pMDI'ler veya DPI'ler) örneğin, beklometazon, budesonid, siklesonid, flutikazon propiyonat, flutikazon furoat, mometazon, triamsinolon	İKS astım için en etkili antiinflamatuar ilaçtır. İKS semptomları azaltır, akciğer fonksiyonunu artırır, yaşam kalitesini iyileştirir ve atak riskinin yanı sıra astım nedeniyle hastaneye yatış veya ölüm riskini azaltır. İKS'ler etkililikleri ve biyoyararlanımları bakımından farklılık gösterirler; ancak yararın çoğu düşük dozlarda görülür (farklı İKS'lerin düşük, orta ve yüksek dozları için GINA raporu 3-6 Kutucuklarına bakın).	İKS kullanan çoğu hasta yan etki yaşamamaktadır. Lokal yan etkiler arasında orofaringeal kandidiazis ve disfoni vardır; bu yan etkiler pMDI'lerde ara parça kullanımıyla ve inhalasyonun ardından ağzın çalkalanmasıyla azaltılabilir. Uzun süreli yüksek dozlar osteoporoz, katarakt ve glokom gibi sistemik yan etkilerin riskini artırır.
<i>İKS ve uzun etkili beta-2 agonist bronkodilatörün birlikte kullanımı (İKS-LABA)</i>		
(pMDI'ler veya DPI'ler) örneğin, beklometazon-formoterol, budesonid-formoterol, flutikazon furoat,-vilanterol, flutikazon propiyonat-formoterol, flutikazon propiyonat-salmeterol ve mometazon-formoterol.	Düşük dozda İKS kullanımı astımı hedeflediği gibi kontrol altına almadığında, İKS'ye ek olarak LABA kullanılması semptomlar ve solunum fonksiyonunu iyileştirir ve atakların azaltılması konusunda, İKS'nin dozunun iki katına çıkarılmasına göre daha fazla hastada daha hızlı bir şekilde işe yarar. İki dozaj seçeneği vardır: idame ve rahatlatıcı tedavileri için beklometazon veya budesonid ile formoterolün düşük doz kombinasyonu ve idame ilacı olarak düşük doz İKS-LABA ile yanında rahatlatıcı olarak SABA.	LABA bileşeni taşikardi, baş ağrısı veya kramplarla ilişkilendirilebilir. Astım tedavisinde LABA, İKS olmadan kullanılmamalıdır; ciddi olumsuz sonuçlara yol açma riski vardır.
<i>Lökotrien düzenleyiciler</i>		
(tablet) örneğin, montelukast, pranlukast, zafirlukast, zileuton	Astımdaki inflamatuvar yolağın bir kısmını hedef almaktadır. Özellikle çocuklarda kontrol edici tedavi seçeneği olarak kullanılır. Tek başına kullanıldığında düşük doz İKS'den daha az etkilidirler; İKS'ye eklendiklerinde İKS-LABA'dan daha az etkilidirler.	Zileuton ve zafirlukast ile karaciğer fonksiyon testlerinde yükselme dışında plasebo kontrollü çalışmalarında birkaç yan etki görülür.

<i>İlaçlar</i>	<i>Etki ve kullanım</i>	<i>Yan etkiler</i>
<p>Kromonlar</p> <p>(pMDI'ler veya DPI'ler) örneğin, sodyum kromoglikat ve nedokromil sodyum</p>	<p>Uzun süreli astım tedavisinde oldukça kısıtlı rolü vardır. Antiinflatuvar etkileri zayıftır ve düşük doz İKS'den daha az etkilidir. Titiz inhaler bakımı gerektirir.</p>	<p>Yan etkileri yaygın değildir fakat inhalasyon sırasında öksürük ve faringeal rahatsızlık görülür.</p>
<p>Ek Kontrol Edici İlaçlar</p>		
<p>Uzun etkili antikolinergik</p>		
<p>(tiotropium, mist inhaler, 6 yaş veya üstü[Ⓛ])</p>	<p>İKS ± LABA kullanımına rağmen atak geçirmiş olan hastalara yönelik olarak 4. veya 5. basamakta mist inhaler aracılığıyla uygulanan ek seçenek</p>	<p>Yan etkiler yaygın değildir; fakat ağız kuruluğu görülür.</p>
<p>Anti-IgE</p>		
<p>(omalizumab, subkutan, 6 yaş veya üstü[Ⓛ])</p>	<p>Yüksek doz İKS-LABA ile kontrol altına alınamayan ağır alerjik astımı olan hastalar için ek tedavi seçeneği Kendi kendine uygulamaya izin verilebilir[Ⓛ]</p>	<p>Enjeksiyon bölgesinde reaksiyonlar yaygındır; ama küçük çaplıdır. Anafilaksi nadir görülür.</p>
<p>Anti-IL5/anti-IL5R</p>		
<p>(anti-IL5 mepolizumab [subkutan, 12 yaş veya üstü ya da 6 yaş veya üstü[Ⓛ]], reslizumab [intravenöz, 18 yaş veya üstü] ya da anti-IL5 reseptör benralizumab [subkutan, 12 yaş veya üstü])</p>	<p>Yüksek doz İKS-LABA ile kontrol altına alınamayan ağır eozinofilik astımı olan hastalar için ek tedavi seçeneği[Ⓛ]</p>	<p>Baş ağrısı ve enjeksiyon bölgesinde reaksiyonlar yaygındır; fakat küçük çaplıdır.</p>
<p>Anti-IL4R</p>		
<p>(dupilumab, subkutan, 12 yaş ve üstü[Ⓛ])</p>	<p>Yüksek doz İKS-LABA ile kontrol altına alınamayan ağır eozinofilik astımı olan veya idame olarak OKS'ye ihtiyaç duyan hastalar için ek tedavi seçeneği. Aynı zamanda orta-ağır atopik dermatitin tedavisi için de onaylanmıştır. Kendi kendine uygulamaya izin verilebilir[Ⓛ]</p>	<p>Enjeksiyon bölgesinde reaksiyonlar yaygındır; fakat küçük çaplıdır. Hastaların %4-13'ünde kan eozinofilisi oluşur.</p>

<i>İlaçlar</i>	<i>Etki ve kullanım</i>	<i>Yan etkiler</i>
Sistemik kortikosteroidler		
(tablet, süspansiyon veya intramüsküler ya da intravenöz enjeksiyon) örneğin, prednizon, prednizolon, netilprednizolon, hidrokortizon	Kısa süreli tedavi (yetişkinlerde genellikle 5–7 gün), ağır akut atakların tedavisinde önemlidir; asıl etkileri 4–6 saat sonra görülür. Oral kortikosteroid (OKS) tedavisi, intramüsküler ya da intravenöz tedaviye tercih edilir ve relapsı önlemekte benzer etkilidir. Tedavi 2 haftadan uzun uygulanırsa yavaş yavaş azaltma gerekir. Bazı şiddetli astım hastalarında OKS ile uzun süreli tedavi gerekebilir ama yan etkiler problem yaratır	Kısa süreli kullanım: uyku bozukluğu, GERD, iştah artması, hiperglisemi ve ruh halinde ani değişimler gibi bazı yan etkiler. Uzun süreli kullanım: katarakt, glokom, yüksek tansiyon, diyabet, adrenal supresyon ve osteoporoz gibi önemli sistemik yan etkiler tarafından kısıtlanır. OKS risklerine karşı değerlendirme yapın ve uygun şekilde tedavi edin.
Kısa etkili inhale beta-2 agonist bronkodilatörler (SABA)		
Rahatlatıcı İlaçlar		
(pMDI'ler, DPI'ler ve nadir olarak nebulizasyon solüsyonu veya enjeksiyon) örneğin salbutamol (albuterol), terbutalin.	Inhale SABA'lar, akut ataklarda ve egzersizin indüklediği bronkokonstriksiyon tedavisi öncesinde de olmak üzere semptomları ve bronkokonstriksiyonu hızlıca rahatlatır. SABA'lar yalnızca gerekli olduğunda en düşük dozda ve gerekli sıklıkta kullanılmalıdır.	Tremor ve taşikardi, SABA'nın ilk kullanımında yaygın olarak bildirilen rahatsızlıklardır. Düzenli kullanıma tolerans hızla gelişir. Aşırı kullanım veya kötü yanıt astım kontrolünün kötü olduğunu gösterir.
Düşük doz İKS-formoterol		
(beklometazon-formoterol veya budesonid-formoterol)	Bu, idame ve rahatlatıcı tedavisi verilen hastalarda kullanılan rahatlatıcı ilaçtır. İhtiyaç halinde SABA kullanımına kıyasla atak riskini azaltır ve aynı ölçüde semptom kontrolü sağlar.	Yukarıda İKS-LABA için belirtilenler
Kısa etkili antikolinerjikler		
(pMDI'ler veya DPI'ler) örneğin, ipratropium bromide, oxitropium bromide. SABA'larla birlikte kullanılabilir.	Uzun süreli kullanım: İpratropium, SABA'lara göre daha az etkili bir rahatlatıcı ilaçtır. Akut astımda kısa süreli kullanımı: SABA'ya eklenen inhale ipratropium hastaneye yatma riskini azaltır	Ağız kuruluğu veya acı tat.

Açıklamalar

GINA'nın (Global Initiative for Asthma) etkinlikleri GINA Yönetim Kurulu ve Komitelerinin üyelerinin çalışmaları tarafından yürütülmektedir (aşağıda sıralanmıştır). GINA komitelerinin üyeleri, bu ve diğer GINA yayınlarında sunulan açıklama ve önerilerden tek başına sorumludur. GINA, bu ağır astım Cep Kılavuzunun geliştirilmesinde, MS (Institute for Healthcare Delivery Design, University of Illinois,, Chicago, ABD) ve Hugh Musick, MBA (Institute for Healthcare Delivery Design, University of Illinois at Chicago, Chicago, ABD) ile işbirliği yapmıştır. Bu Kılavuzuna değerli katkılarından dolayı Alan Kaplan, Ewa Nizankowska-Mogilnicka, Chau Ngo Quy, Ruxandra Ulmeanu, Elisabeth Bel ve Sally Wenzel'e teşekkür ederiz.

GINA Yönetim Kurulu (2019)

Louis-Philippe Boulet*, Kanada, Başkan; Eric Bateman, Güney Afrika; Guy Brusselle, Belçika; Alvaro Cruz*, Brezilya; J Mark FitzGerald, Kanada; Hiromasa Inoue, Japonya; Jerry Krishnan*, ABD; Mark Levy, İngiltere; Jiangtao Lin, Çin; Søren Pedersen, Danimarka; Helen Reddel*, Avustralya; Arzu Yorgancioğlu*, Türkiye.

GINA Program Yöneticisi: Rebecca Decker, ABD

GINA Bilimsel Komitesi (2019)

Helen Reddel, Avustralya, Başkan; Leonard Bacharier, ABD; Eric Bateman, Güney Afrika; Allan Becker, Kanada; Louis-Philippe Boulet, Guy Brusselle, Belçika; Roland Buhl, Almanya; Louise Fleming, İngiltere; Johan de Jongste, Hollanda; J Mark FitzGerald, Kanada; Hiromasa Inoue, Japonya; Fanny Wai-san Ko, Hong Kong; Jerry Krishnan, ABD*; Søren Pedersen, Danimarka; Aziz Sheikh, İngiltere.

GINA Dağıtım ve Yürürlüğe Koyma Komitesi (2019)

Mark Levy, İngiltere, Başkan; ve yukarıda yıldız işaretiyle (*) belirtilen diğer üyeler.

GINA yayınları

- **Global Strategy for Asthma Management and Prevention (Astımın Tedavisi ve Önlenmesi için Küresel Strateji)** (2019). Bu rapor, astıma yönelik birçok sağlık sistemine uyarlanabilen entegre bir yaklaşım sunmaktadır. Rapor, klinik uygulamada kullanılmak üzere birçok pratik özet tablo ve akış çizelgesi içeren kullanıcı dostu bir formata sahiptir. Her yıl güncellenmektedir.
- **GINA Online Appendix (GINA Çevrimiçi Eki)** (2019). Ana GINA raporuna destek niteliğinde ayrıntılı bilgiler içerir. Her yıl güncellenmektedir.
- **Pocket Guide for asthma management and prevention for adults and children older than 5 years (Yetişkinler ve 5 yaşından büyük çocuklarda astımın tedavisine ve önlenmesine yönelik Cep Kılavuzu)** (2019'da güncellenecek). Pratisyen hekimlere yönelik, ana GINA raporuyla birlikte kullanılmak üzere hazırlanmış özet.
- **Pocket guide for asthma management and prevention in children 5 years and younger (5 yaşında veya 5 yaşından küçük çocuklarda astımın tedavisine ve önlenmesine yönelik Cep Kılavuzu)** (2019'da güncellenecek). Hırıltısı olan veya astım hastası okul öncesi çocuklarda hasta bakımına yönelik, ana GINA raporuyla birlikte kullanılacak özet bilgi.
- **Diagnosis of asthma-COPD overlap (Astım-KOAH overlap tanısı)** (2019). Bu, ana GINA raporunda bulunan ilgili bölümün bağımsız bir kopyasıdır. GINA ve GOLD (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease, www.goldcopd.org) ortaklığıyla yayımlanmıştır.
- **Klinik uygulama yardımları ve uygulama araçlarına** GINA web sitesinden erişebilirsiniz: www.ginasthma.org

Ağır astıma dair diğer kaynaklar

Ağır astım araç takımı - Australian Centre of Excellence in Severe Asthma
<https://toolkit.severeasthma.org.au/>

Kaynaklar

1. Chung KF, et al, International ERS/ATS guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma. *Eur Respir J*, 2014;**43**:343-73
2. Hekking PP, et al, The prevalence of severe refractory asthma. *J Allergy Clin Immunol*, 2015;**135**:896-902
3. Lefebvre P, et al, Acute and chronic systemic corticosteroid-related complications in patients with severe asthma. *J Allergy Clin Immunol*, 2015;**136**:1488-95
4. Foster JM, et al, "I have lost in every facet of my life": The hidden burden of severe asthma. *Eur Respir J*, 2017;**50**:1700765
5. Waljee AK, et al, Short term use of oral corticosteroids and related harms among adults in the United States: Population based cohort study. *BMJ*, 2017;**357**:j1415
6. O'Neill S, et al, The cost of treating severe refractory asthma in the UK: An economic analysis from the British Thoracic Society Difficult Asthma Registry. *Thorax*, 2015;**70**:376-8
7. Sadatsafavi M, et al, Direct health care costs associated with asthma in British Columbia. *Can Respir J*, 2010;**17**:74-80
8. Global Initiative for Asthma Global strategy for asthma management and prevention. Updated 2019. 2019. www.ginasthma.org
9. Hancox RJ, et al, Bronchodilator tolerance and rebound bronchoconstriction during regular inhaled beta-agonist treatment. *Respir Med*, 2000;**94**:767-71
10. Stanford RH, et al, Short-acting β -agonist use and its ability to predict future asthma-related outcomes. *Ann Allerg Asthma Immunol*, 2012;**109**:403-7
11. Suissa S, et al, Low-dose inhaled corticosteroids and the prevention of death from asthma. *N Engl J Med*, 2000;**343**:332-6
12. Basheti IA, et al, Evaluation of a novel educational strategy, including inhaler-based reminder labels, to improve asthma inhaler technique. *Patient Educ Couns*, 2008;**72**: 26-33
13. Normansell R, et al, Interventions to improve adherence to inhaled steroids for asthma. *Cochrane Database Syst Rev*, 2017;**4**:Cd012226
14. Sobieraj DM, et al, Association of inhaled corticosteroids and long-acting beta-agonists as controller and quick relief therapy with exacerbations and symptom control in persistent asthma: A systematic review and meta-analysis. *JAMA*, 2019;**319**:1485-96
15. Israel E, et al, Severe and difficult-to-treat asthma in adults. *N Engl J Med*, 2017;**377**:965-76
16. Clark VL, et al., Multidimensional assessment of severe asthma: A systematic review and meta-analysis. *Respirology*, 2017;**22**:1262-1275
17. Gibson PG, 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*, 2017;**390**:659-668
18. Wechsler ME, et al, Bronchial thermoplasty: Long-term safety and effectiveness in patients with severe persistent asthma. *J Allergy Clin Immunol*, 2013;**132**:1295-302
19. Castro 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**:116-24
20. Gamble J, et al, The prevalence of nonadherence in difficult asthma. *Am J Respir Crit Care Med*, 2009;**180**:817-22

21. Chan AH, et al, Using electronic monitoring devices to measure inhaler adherence: A practical guide for clinicians. *J Allergy Clin Immunol Pract*, 2015;**3**:335-49
22. McNicholl DM, et al, The utility of fractional exhaled nitric oxide suppression in the identification of nonadherence in difficult asthma. *Am J Respir Crit Care Med*, 2012;**186**:1102-8
23. Hanania NA, et al, Omalizumab in severe allergic asthma inadequately controlled with standard therapy: A randomized trial. *Ann Internal Med*, 2011;**154**:573-82
24. Normansell R, et al, Omalizumab for asthma in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev*, 2014: Cd003559
25. Brusselle G, et al, "Real-life" effectiveness of omalizumab in patients with severe persistent allergic asthma: The PERSIST study. *Respir Med*, 2009;**103**:1633-42
26. Humbert M, et al, Omalizumab effectiveness in patients with severe allergic asthma according to blood eosinophil count: The STELLAIR study. *Eur Respir J*, 2019;**51**:1702523
27. Hanania NA, et al, Exploring the effects of omalizumab in allergic asthma: An analysis of biomarkers in the EXTRA study. *Am J Respir Crit Care Med*, 2013;**187**:804-11
28. Casale TB, et al, Response to omalizumab using patient enrichment criteria from trials of novel biologics in asthma. *Allergy*, 2019;**73**:490-7
29. Busse WW, Are peripheral blood eosinophil counts a guideline for omalizumab treatment? STELLAIR says no! *Eur Respir J*, 2019;**51**:1800730
30. Farne HA, et al, Anti-IL5 therapies for asthma. *Cochrane Database Syst Rev*, 2017;**9**:Cd010834
31. Gevaert P, et al, Mepolizumab, a humanized anti-IL-5 mAb, as a treatment option for severe nasal polyposis. *J Allergy Clin Immunol*. 2011;**128**:989-95.e8.
32. Ortega HG, et al, Severe eosinophilic asthma treated with mepolizumab stratified by baseline eosinophil thresholds: A secondary analysis of the DREAM and MENSA studies. *Lancet Respir Med*, 2016;**4**:549-56
33. Brusselle G, et al, Reslizumab in patients with inadequately controlled late-onset asthma and elevated blood eosinophils. *Pulm Pharmacol Ther*, 2017;**43**:39-45
34. FitzGerald JM, 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**:51-64.
35. Simpson EL et al. Two Phase 3 trials of dupilumab versus placebo in atopic dermatitis. *N Engl J Med*. 2017;**376**:1090-1.
36. Bachert C et al. Effect of subcutaneous dupilumab on nasal polyp burden in patients with chronic sinusitis and nasal polyposis: A randomized clinical trial. *JAMA*. 2016;**315**:469-79.
37. Castro M, et al. Dupilumab efficacy and safety in moderate-to-severe uncontrolled asthma. *N Engl J Med*. 2018;**378**:2486-96.
38. Rabe KF, et al. Efficacy and safety of dupilumab in glucocorticoid-dependent severe asthma. *N Engl J Med*. 2018;**378**:2475-85.
39. Hashimoto S, et al, Internet-based tapering of oral corticosteroids in severe asthma: A pragmatic randomised controlled trial. *Thorax*, 2011;**66**:514-20

40. Grossman JM, et al, American College of Rheumatology 2010 recommendations for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Arthritis Care Res*, 2010;**62**:1515-26
41. Haldar P, et al, Outcomes after cessation of mepolizumab therapy in severe eosinophilic asthma: A 12-month follow-up analysis. *J Allergy Clin Immunol*, 2014;**133**:921-3
42. Ledford D, et al, A randomized multicenter study evaluating Xolair persistence of response after long-term therapy. *J Allergy Clin Immunol*, 2017;**140**:162-9

Notlar

