

Zor Astım Yönetimi, Gerçekten Zor Mu?

Severe Asthma Management, Really Difficult?

Dr. Emin MADEN, Dr. Funda AKSU

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara

ÖZET

Zor astım hastaları astımlı hastaların yaklaşık %5'ini oluşturan, astımı hala kontrol altında olmayan veya kontrol altına almak için yüksek doz inhale steroid ile birlikte uzun etkili beta agonist, lökotrien antagonisti/teofilin gibi ikinci bir kontrol edici ilaç kullanan veya bir önceki yılın %50'den fazlasında sistemik steroid kullanan hastalardır. Zor astımlı hastaların teşhis ve tedavisi için sistemik bir yaklaşıma ihtiyaç vardır. Birinci basamak astımın doğru teşhis olup olmadığını tespit etmektir. Birçok hastalık astımı taklit edebilir ve alternatif tanılar dışlanmalıdır. İkinci basamak astımı kötüleştiren tetikleyici faktörleri tespit etmek ve ortadan kaldırmaktır. Sigara, alerjik ve mesleki maruziyet ve komorbiditeler astımın kötüleşmesine katkıda bulunur. Tedavi uyumu ve inhaler teknik değerlendirilmelidir. Astım yönetiminde fenotipik yaklaşım daha popüler hale gelmektedir. Zor astımda tedavi seçenekleri inhale steroid, uzun etkili beta agonist, lökotrien antagonistleri/teofilin gibi konvansiyonel ajanlardır. Monoklonal antikorlar gibi biyolojik ajanlar bazı grup hastalarda etkilidir. Bronşial termoplasti ve yeni deneysel moleküler tedaviler ümit vericidir.

Anahtar Kelimeler: Zor astım, fenotip, tedavi

SUMMARY

Severe asthma patients consists approximately 5% of patients with asthma whose disease is not under control or is under control with the use of high doses of inhaled steroid plus a second controller drug such as long acting beta agonists, leukotriene modifiers/theophylline or those who needed systemic steroids for more than 50% of the previous year. Patients with severe asthma require a systematic approach both in diagnosis and in treatment. The first step is to determine whether asthma is the correct diagnosis. Many diseases mimic asthma so alternative pathologies should be excluded. The second step is to identify and eliminate triggering factors worsening asthma. Cigarette smoking, allergic and occupational exposures and comorbidities contribute in poor disease control. Treatment adherence and correct inhaler technique should also be evaluated. Asthma phenotyping is being more popular in management of these patients. Treatment options for severe asthma include conventional agents such as inhaled steroids, long acting β 2 agonists, leukotriene antagonists/theophylline and oral corticosteroids. Biological agents including monoclonal antibodies are also effective in some group of patients. Bronchial thermoplasty as well as new experimental molecular-based treatments are also promising.

Keywords: Severe asthma, phenotype, treatment

Yazışma Adresi / Address for Correspondence

Doç. Dr. Emin MADEN
Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara
e-posta: emaden@hacettepe.edu.tr
DOI: 10.5152/gghs.2015.049
Güncel Göğüs Hastalıkları Serisi 2015; 3 (2): 186-193

ZOR ASTIM

Astım dünyada yaklaşık 300 milyondan fazla insanı etkileyen kronik inflamatuvar bir hastalıktır. Astım hastalarının birçoğu mevcut tedavilere iyi yanıt verirken yaklaşık %5-10 arası bir astım hasta grubunda optimum tedaviye rağmen tedaviye yeterli yanıt alınamamaktadır. Bu grup astım hastalarının az bir yüzdesini oluşturmasına rağmen astıma bağlı iş gücü kaybı ve ekonomik maliyetin yaklaşık %50'sini oluşturmaktadır⁽¹⁾. American Thoracic Society/ European Respiratory Society (ATS/ERS) 2014 ortak rehberine göre; zor astım, hastalığı kontrol altında tutmak için bir önceki yılda GINA (Global Initiative for Asthma) rehberi 4-5 basamaktaki önerilen tedavi (yüksek doz inhaler steroid ve uzun etkili beta agonist ile birlikte lökotrien reseptör antagonisti/teofilin) veya bir önceki yılın %50'si veya daha fazlasında sistemik steroid kullanımı gerektiren astım veya bu tedavilere rağmen kontrol altına alınamayan astım olarak tanımlanır⁽²⁾.

Kontrol altına alınamayan astım durumu da aşağıdakilerden bir tanesinin varlığı ile tanımlanır;

- 1) Zayıf semptom kontrolü: Astım kontrol anketi (ACQ) sürekli >1,5, Astım kontrol testi (ACT) <20
- 2) Sık şiddetli alevlenmeler: Bir önceki yılda her biri 3 günden fazla, iki veya daha fazla sistemik steroid kullanımı
- 3) Ağır alevlenmeler: Bir önceki yılda en az bir kez hastaneye yatış, yoğun bakım ünitesine yatış veya mekanik ventilasyon ihtiyacı
- 4) Hava akımı kısıtlaması: Uygun bronkodilatör sonrası FEV₁ < %80 beklenen olması

On iki yaş üstü hastalar için yüksek doz inhale steroid değerleri Tablo 1'de verilmiştir.

Zor astım düşündürülen semptomları olan hastaları değerlendirirken sırasıyla; önce zor astım ayırıcı tanısı yapılmalı ve astımı taklit eden durumlar ortaya konmalı, sonra astım kontrolünü zorlaştıran komorbiditeler ve durumlar, tetikleyici faktörler tespit edilerek kontrol altına alınmalı, daha sonra hastaların ilaç uyumu değerlendirilerek son olarak astım fenotipleri de göz önünde bulundurularak hastalar için en uygun tedavi seçeneği uygulanmalıdır.

Zor Astım Ayırıcı Tanı

Birçok durum astımı taklit edebilir ve bu astım hastaları yıllarca zor astım tanısı ile birçok ilaç kullanabilirler. Astımı taklit eden hastalıklar ve patolojiler Tablo 2'de verilmiştir.

Vokal kord disfonksiyonu veya paralizisi hem astım ayırıcı tanısında hem de astımın tedavisini zorlaştıran nedenler arasında yer alır. Hastalar yıllarca zor

astım tanısı ile takip ve tedavi edilebilir. Larinks, trakea ve büyük hava yollarındaki yabancı cisim, tümör, endobronşial tüberküloz gibi durumlar astım semptomlarını taklit edebilir. Zor astım ayırıcı tanısında bu durumlardan şüphelenilerek laringoskopik, bronkoskopik incelemeler yapılması uygundur.

Sol kalp yetmezliğinde hastalığı hava yollarında oluşan ödeme bağlı olarak özellikle geceleri ortaya çıkan nefes darlığı, hırıltılı solunum ve öksürük semptomları astım semptomları ile karışabilir. Bu durum kardiyak astım olarak adlandırılır ve ayırıcı tanıda düşülmelidir.

Hastaların kullandığı ilaçların ayrıntılı değerlendirilmesi hem zor astım ayırıcı tanısı hem de astımın kontrolünü güçlendiren faktörlerin değerlendirilmesinde önemlidir. Başta antienflamatuvar ilaçlar ve antibiyotikler olmak üzere antidepresan, immünsupresif birçok ilaç solunum sistemi üzerine yan etkilere neden olmaktadır. Örneğin bir antidepresan olan venlafaxine yan etki olarak hem astım benzeri semptomlara hem de akut eozinofilik pnömoniye sebep olmaktadır⁽³⁾.

Astım Kontrolünü Zorlaştıran Durumlar

Astım hastalarında birçok komorbidite ve patolojik durum astım kontrolünü zorlaştırır. Astım semptomlarını kontrol altına almak için öncelikle bu durumların tedavi edilmesi gereklidir. Astım kontrolünü zorlaştıran durumlar Tablo 3'te verilmiştir. Bu nedenler arasında en sık rastlananlar rinosinüzit, gastroözefageal reflü (GER), kronik hava yolu enfeksiyonları ve obstrüktif uyku apne sendromu (OUAS) ve psikiyatrik bozukluklardır⁽⁴⁾.

Rinosinüzit

Astımlı hastaların yaklaşık %80'inde nazal semptomlar mevcuttur⁽⁵⁾. Zor astım tanılı hastaların radyolojik değerlendirmesinde hastaların tamamına yakınında sinüslerde radyolojik anormallik tespit edilmiştir⁽⁶⁾. Nazal polip varlığı, Sampter sendromu astım kontrolünü zorlaştıran önemli komorbiditeler olarak bildirilmiştir⁽⁷⁾.

Gastroözefagealreflü hastalığı

Gastroözefageal reflü astımlı hastaların önemli bir kısmında görülmektedir, ancak GER tedavisi sonrası astımlı hastaların semptomlarda düzelme ile ilgili verilerinin değişken olması nedeniyle GER'in astım üzerine etkisi tartışmalıdır^(4, 8). GER'in astımlı hastalarda hastalık şiddeti ve solunum fonksiyon testleri üzerine etkisinin değerlendirildiği bir çalışmada

Tablo 1. 12 yaş üzeri hastalar için yüksek doz inhale steroid dozları⁽²⁾.

İnhale kortikosteroid	Günlük doz (mikrogram)
Beklometazon dipropiyonat	≥2000 (DPI) veya CFC (MDI), ≥1000 (HFA MDI)
Budesonid	≥1600 (MDI veya DPI)
Silosonid	≥320 (HFA MDI)
Flutikazon propiyonat	≥1000 (HFA MDI veya DPI)
Mometazon furoat	≥800 (DPI)
Triamsinolon asetonid	≥2000

CFC: kloroflorokarbon; DPI: kuru toz inhaler; HFA: hidrofloralkan; MDI: ölçülü doz inhaler

Tablo 2. Astımı taklit eden durumlar⁽²⁾.

Vokal kord paralizisi
Kronik obstrüktif akciğer hastalığı
Konjestif kalp hastalığı
Bronşektazi/Kistik fibrozis
Panik atakla birlikte hiperventilasyon
Bronşiolitis obliterans
İlaç yan etkileri
Hipersensitivite pnömonisi
Hipereozinofilik sendrom
Pulmoner emboli
Endobronşial lezyonlar/yabancı cisimler
Edinilmiş trakeobronkomalazi
Churg-Strauss Sendromu
Alerjik bronkopulmoner aspergilloz

Tablo 3. Astım kontrolünü zorlaştıran durumlar⁽²⁾.

Rinosinüzit/nazal polip
Psikolojik faktörler: Kişilik yapısı, semptom algılaması, anksiyete, depresyon
Vokal kord disfonksiyonu
Obezite
Sigara/sigara ilişkili hastalıklar
Obstrüktif uyku apne sendromu
Hiperventilasyon sendromu
Hormonal etkiler; premenstrüasyon, menarş, menopoz, tiroid hastalıkları
Gastroözefagial reflü hastalığı (semptomatik)
İlaçlar: aspirin, diğer nonsterooidal anti enflamatuvar ilaçlar, beta blokerler, ACE
ACE: anjiyotensin dönüştürücü enzim

astım şiddetinin GER semptomları olan ve olmayan hastalar arasında farklı olmadığı gösterilmiştir⁽⁹⁾. Astımlı hastalarda semptomatik olmayan GER hastalığının tedavi edilmesinin astım kontrolüne belirgin etkisi ortaya konamamıştır.

Obstrüktif uyku apne sendromu

Obstrüktif uyku apne sendromu prevalansı zor astımlı hastalarda %50-96 olarak bildirilmiştir⁽¹⁰⁾. OUAS hem üst hava yolunda hem de sistemik hava yolunda enflamasyon ile ilişkilidir. OUAS astımın kontrolünü zorlaştırarak daha fazla sistemik steroid kullanımına, daha fazla steroid yan etkisine ve obeziteye neden olarak hem astım kontrolünde hem de OUAS tedavisinde kısır döngüye neden olur⁽¹¹⁾. Zor astımlı hastalarda sürekli pozitif hava yolu basıncı (CPAP) tedavisi özellikle gece semptomlarında belirgin düzelleme sağlar⁽¹²⁾.

Psikiyatrik bozukluklar

Depresyon ve anksiyete başta olmak üzere psikiyatrik bozukluk görülme sıklığı zor astımlı hastalarda %25-49 olarak bildirilmiştir^(13, 14). Zor astımlı hastalarda psikiyatrik bozukluklar hem astım ayırıcı tanısında hem de astım kontrolünü zorlaştıran durumlar arasında değerlendirilmelidir. Depresyon, anksiyete gibi psikiyatrik bozukluklar hem astım hastalarının semptom algısını artırarak astım kontrol düzeyinin düşük bulunmasına yol açar, hem de kontrol altında olmayan astım hastasının depresyon ve anksiyetesini artırır⁽¹⁵⁾. Ayrıca zor astım tedavisinde kullanılan sistemik steroidler de hastalarda depresyon ve anksiyeteyi arttırmaktadır.

Alerjik bronkopulmoner aspergilloz (ABPA)

Alerjik bronkopulmoner aspergilloz özellikle astım ve kistik fibrozis hastalarında sıklıkla görülen asper-

gillus fumigatusa karşı bir hipersensitivite cevabına bağlı immünolojik bir hava yolu hastalığıdır. Bir meta analizde zor astımlı hastalarda %12,9 oranında görüldüğü bildirilmiştir⁽¹⁶⁾. Zor astımlı hastalarda ABPA varlığı düşünülerek serum total IgE düzeyleri, A. fumigatus hipersensitivitesi için cilt testi yapılmalıdır. Serum total IgE düzeyleri 1000 IU/mL'den yüksek beklenir ancak kronik oral steroid kullanan hastalarda normal IgeE düzeyleri görülebilir. Artmış bir IgE düzeyi ile birlikte pozitif cilt testi saptanırsa A. fumigatus spesifik IgG ve IgE testi yapılmalı ve yüksek rezolüsyonlu bilgisayarlı tomografi (YRBT) çekilerek santral bronşektazi bulgusu aranmalıdır.

Sigara

Astımlı hastaların sigara kullanmaya devam etmesi veya pasif sigara maruziyeti astım kontrolünü zorlaştıran önemli nedenlerden biridir. Ayrıca sigara dumanının inhaler steroid tedavisine yanıtı azalttığına dair veriler bildirilmiştir⁽¹⁷⁾. Astımlı hastaların sigarayı bırakması ve sigara dumanı maruziyetinin önlenmesi için her türlü çaba gösterilmelidir.

Obezite, hormonal değişiklikler, ilaçlar diğer önemli astım kontrolünü zorlaştıran faktörlerdir ve zor astım değerlendirmesinde göz önünde bulundurulmalıdır.

İlaç Uyumsuzluğu

Astım hastalarının önemli bir bölümü ilaçlarını önerildiği şekilde kullanmamaktadır. Zor astım tanısı koymadan önce hastaların ilaç uyumu, inhaler cihazları düzgün kullanıp kullanmadıkları ayrıntılı ve zaman ayırarak değerlendirilmelidir. Birçok kronik hastalıkta olduğu gibi astımda da tedaviye uyum problemi mevcuttur ve ağır astım ataklarının yaklaşık %24'ü inhale steroid tedavisi uyumsuzluğuna bağlanmıştır^(18, 19). Yakın zamanda yapılan refrakter astım hastalarının prevalansının değerlendirildiği bir araştırmada zor astım hastalarının ancak yarısının orta yüksek doz inhale steroid tedavisine uyumlu olduğu, bu hastaların da ancak %20,5'inin inhaler ilaç kullanım tekniğini doğru olarak uygulayabildiğini göstermiştir⁽²⁰⁾. Bu sonuç tedavi uyumunun yanında inhaler ilaç kullanım tekniğinin doğru uygulanmamasının astım kontrolünü güçleştiren önemli bir sorun olduğunu ortaya koymaktadır. Hastaların ilaç uyumunu değerlendirmek için, serum ve idrar kortizol düzeyleri ölçülebilir. Bunun yanında hastanın reçeteleri ve ilaçlarının doz göstergeleri kontrol edilerek hastaların uyumları değerlendirilebilir.

Zor Astıma Fenotipik Yaklaşım

Zor astımlı hastalar farklı klinik seyirleri ve farklı tedavi cevapları ile heterojen özellikler gösterirler. Bu

heterojen özelliklerin değerlendirilmesi ile astım tedavisinde fenotipik yaklaşım görüşü ortaya çıkmıştır. Ancak henüz üzerinde geniş uzlaşa sağlanmış spesifik astım fenotip tanımlamaları yoktur. Belli fenotiplerin belli özelliklerini ortaya koymanın, hedefe yönelik veya daha etkin tedavi yöntemlerinin düzenlenmesini sağlayacağı düşünülmüştür. Bu bakımdan nonspesifik ve spesifik/hedefe yönelik tedaviler (anti-IgE, anti-IL5 ve anti-IL13 antikor tedavileri) değerlendirilirken, eozinofilik enflamasyon, alerjik/Th2 süreç ve obezite varlığı yardımcı olabilecek özellikler, fenotip olarak belirlenmiştir⁽²⁾.

Henüz üzerinde geniş uzlaşa sağlanan spesifik fenotipler olmasa da klinik, genetik ve istatistiksel yaklaşımlarla; bir erken başlangıçlı alerjik fenotip, geç başlangıçlı obez fenotip (primer olarak bayan) ve geç başlangıçlı eozinofilik fenotip belirlenmiştir^(21, 22).

Astımın erken ya da geç başlangıcı; atopik durum, pulmoner eozinofili ve sinüs hastalıkları ile ilişkili bulunmuştur. Eozinofilik enflamasyon ve/veya Th2 enflamasyon varlığını veya yokluğunun tespiti ve derecelendirilmesi tedaviye uyum derecesini, alevlenme riskini ve kortikosteroid tedavisine yanıtı değerlendirmede yarar sağlamanın yanı sıra, anti-IL-5 veya anti-IL-13 gibi hedefe yönelik tedavi seçeneklerini değerlendirmede de yol göstericidir^(23, 24). Balgam nötrofilik enflamasyonun tedavi seçeneklerini belirlemedeki rolü daha az çalışılmıştır, ancak steroidde düşük cevap ile ilişkilendirilmiştir⁽²⁵⁾.

Erişkin başlangıçlı obez astım fenotipi, erken başlangıçlı obez alerjik astım hastalarına kıyasla kilo verme stratejisi tedavisine daha iyi yanıt verir. Bu özellikler hastanın astım başlangıç yaşını sorgulayarak, vücut kitle indeksini ölçerek, pulmoner eozinofiliyi ölçerek (indükte balgam çalışılarak), atopi varlığını ve Th2 enflamasyonu için biyobelirteçleri inceleyerek ortaya konabilir. Th2 belirteçleri fraksiyone eksale NO ve serum periostin ile birlikte kan eozinofil düzeyini içerir⁽²⁾.

Menopozal astım ayrı bir astım fenotipi olarak bir bayanın son menstrüasyon periyodunun bir yıl öncesi veya sonrası dönemde astım başlangıcı olarak tanımlanır. Menopozal astımlı 40 kadının indükte balgamında premenopozal astımlı 35 kadının balgamına kıyasla daha fazla nötrofil yüzdesi ve daha az eozinofil gösterilmiştir. Bu nedenle de astımlı kadınların %18'ini oluşturan ve tedavi yanıtı düşük olan bu grup ayrı bir klinik-biyolojik fenotip olarak kabul edilebilir⁽²⁶⁾.

Hipereozinofilik erişkin başlangıçlı astım ve aspirin ile alevlenen solunumsal hastalık: Erişkin yaşta başlayan eozinofilik astımlı hastalar astım kontrolünü sağlamak için sistemik steroidlere ihtiyaç duyarlar⁽²²⁾. Daha nadir oranda atopik veya alerjiktirler, fakat kan ve doku eozinofil düzeyleri yüksek ve FeNO düzeyleri

yüksektir. Bu bulgularla birlikte ağır sinüs hastalığı, nazal polipozis ve bir kısmında aspirinle alevlenen solunumsal hastalık vardır. Aspirinle alevlenen solunumsal hastalık aspirin ve diğer nonsteroidal anti-inflammatory drug (NSAID) alımı ile akut üst ve alt solunum yolu reaksiyonu astım, kronik sinüzit ve nazal polipozis kombinasyonudur ve aspirin desentizasyonu bu grup hastalarda yararlıdır.

Zor Astım Düşünülen Hastaya Klinik Yaklaşım

Zor astım tanısı düşünülen hastaya klinik yaklaşımda en önemli basamak iyi bir öykü almaktır. Hastalığın başlangıç yaşı, semptomların ayrıntılı değerlendirilmesi, atak öyküsü, alevlenmelere neden olan faktörler ve aile öyküsünü içeren ayrıntılı anamnez alındıktan sonra astımı taklit eden ayırıcı tanıda düşünülmesi gereken vokal kord disfonksiyonu, kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOA), bronşektazi, kalp yetmezliği, hipersensitivite pnömonisi gibi durumlar ayrıntılı fizik muayene, görüntüleme, solunum fonksiyon testi ve laboratuvar tetkikleri ile değerlendirilmelidir. Laboratuvar testleri genellikle yardımcı değildir, ancak tam kan sayımı, total IgE düzeyi, alfa 1 antitripsin düzeyi, antineutrophil cytoplasmic antibody (ANCA), spesifik IgE düzeyleri ayırıcı tanıda yararlı olabilir. Akciğer grafisi ve YRBT santral hava yolu obstrüksiyonu, bronşektazi, bronşiolit gibi patolojileri ortaya koyabilir.

Astım tanısı netleştirildikten sonra astımın kontrolünü zorlaştıran nedenlerin incelenmesi önemlidir. Özellikle sigara öyküsü ve ilaç uyumu ayrıntılı değerlendirilmeli, sigara maruziyetinin engellenmesi için özel çaba sarf edilmelidir. Eşlik eden OUAS varlığı hastada horlama, gündüz aşırı uyku hali ve tanıklı apne durumu gibi semptomlar sorgulanarak değerlendirilebilir. Vücut kitle indeksi ölçülerek obezite saptanırsa hastaya kilo vermeye yönelik yardımda bulunulabilir. Zor astımlı hastanın değerlendirmesinde yararlı olacak en öncelikli laboratuvar tetkikleri total IgE ve kan eozinofil düzeyidir. Total IgE düzeyi hem allergic bronchopulmonary aspergillosis (ABPA) tanısı için, hem de omalizumab gibi anti IgE tedavisi endikasyonunu değerlendirmek için yararlıdır. Anti-IgE tedavisi için hastanın cilt prik testi yapılarak alerjen duyarlılığı saptanmalıdır. Cilt prik testi aynı zamanda alerjen duyarlılığını saptama ve korunma için de gereklidir. Kan eozinofil düzeyi astımda artabilir, ancak çok yüksek düzeyler hipereozinofilik sendrom veya Churg-Strauss Sendromu gibi patolojileri de işaret edebilir. FeNO düzeyi pratik kullanımda yararlı değildir, ancak araştırma amaçlı kullanılabilir ve yüksek FeNO düzeyleri artmış hava yolu duyarlılığı, balgam eozinofilisi, atopi ve alevlenme riski ile ilişkilidir.

ZOR ASTIM TEDAVİSİ

Zor astım, tanımından da anlaşılacağı gibi, mevcut konvansiyonel bütün astım ilaçlarını kullanan hastaların bir durumudur. Hastaların ilaç uyumu kontrol edilip sağlandıktan ve kontrolü bozan komorbidite ve durumların kontrolü ile tetikleyici faktörlerin engellenmesi gibi önlemler alındıktan sonra halen hastaların semptomları kontrol altına alınamamışsa zor astım hastalarında alternatif tedavi seçenekleri araştırılmalıdır. Ancak henüz etkinliği kanıtlanmış çok fazla alternatif tedavi seçeneği mevcut değildir. Bronşial termoplasti ve hedefe yönelik moleküler tedaviler alternatif olarak öne sürülmektedir.

Konvansiyonel Tedaviler

Steroid

Zor astım hastalarında steroidlere karşı duyarlılık mevcuttur. Kortikosteroid tedavisine rağmen semptomlar kontrol edilemez veya steroidlerin dozunun azaltılması/kesilmesiyle astım kontrolü bozulur. Kortikosteroid duyarlılığı obezite, sigara kullanımı, düşük vitamin D düzeyi⁽²⁷⁾ ve non-eozinofilik enflamasyon gibi durumlarla ilişkili bulunmuştur. Erişkinlerde non-eozinofilik fenotip daha geniş bir subgrubu oluşturur ve steroid duyarlılığı daha zayıftır. Yüksek doz inhale steroidlerin ağır astımda yararlı olduğuna dair veriler mevcuttur, ancak standart tedaviler yetersiz olduğunda oral kortikosteroidler (OKS) sıklıkla tedaviye eklenir. OKS başlamak için optimal zamanlama net değildir. Alevlenmeleri önlemek için düşük doz OKS kullanımının aralıklı OKS kullanımına göre daha iyi olup olmadığına dair de yeterli veri yoktur. İntramusküler triamsinolon tedavisinin zor astımda eozinofilik enflamasyon ve hava yolu obstrüksiyonunu düzelttiği ve alevlenmeleri önlediği bildirilmiştir⁽²⁸⁾. Uzun süre OKS ve sistemik kortikosteroid kullanımının katarakt, diyabet, adrenal yetmezlik, osteoporoz gibi ciddi yan etkileri mevcuttur ve mümkün olduğunca kaçınılmalıdır.

Kısa ve uzun etkili beta agonist bronkodilatörler (UEBA)

Birçok ağır astımlı hasta inhale KS ve UEBA kombinasyonu kullanmasına rağmen kronik hava yolu obstrüksiyonuna sahiptir. İKS'nin UEBA ile birlikte kombinasyonu tek başına doz arttırılarak kullanımına kıyasla astım kontrolünü daha fazla arttırır. Hafif ve orta ağır astımlılarda İKS kullanmadan kısa ve UEBA'ların aşırı kullanımı sonrası astım kontrolünde bozulma ve fatal olayların olduğu bildirilmekle birlikte ağır astımda İKS ile birlikte aşırı beta agonist kullanımının astım kontrolünü bozduğuna dair net veri yoktur, ancak beta agonist toksisite riski artmaktadır.

Nebülizatörlerin rutin kullanımı rölatif olarak yeterli ilaç alımı ve alevlenmeler sırasında yardım istemede gecikmeye neden olması nedeniyle önerilmemektedir. Bir spacer (hazne) ile birlikte ölçülü doz inhaler kullanımı nebülizatör kadar etkilidir⁽²⁹⁾.

Yavaş salınımlı teofilin

Bir araştırmada sigara içen KS duyarlılığı olan astımlılarda düşük doz İKS ve teofilin kombinasyonunun astım kontrolünü ve zirve akım hızını arttırdığının gösterilmesi teofilin bazı hastalarda KS duyarlılığını azaltabilir düşüncesini ortaya koymuştur⁽³⁰⁾. Ancak teofilin kullanımında dar güvenlik doz aralığı dikkate alınmalıdır.

Lökotrien reseptör antagonistleri (LTRA)

Lökotrien reseptör blokerlerinin ağır astımlı hastalarda İKS ve UEBA kombinasyonuna eklenmesini astım kontrolünü arttırdığına dair net veri yoktur, ancak aspirin duyarlı astım fenotipine sahip hastalarda daha iyi yanıt elde edildiği düşünülmektedir ve bu grupta öncelikle tercih edilebilir⁽²⁾. Ancak bu hastalarda yüksek eozinofil düzeyinin izlenmesi bu kullanımı kısıtlamaktadır ve %10'un üzerinde kan eozinofili düzeyi olanlarda başlanmamalıdır.

Uzun etkili anti- kolinerjik ilaçlar

Tiotropium bromid orta ve yüksek doz İKS+/- UEBA kombinasyonu ile kontrol edilemeyen orta-ağır astımlı hastalarda tedaviye eklendiğinde semptomlarda ve akciğer fonksiyonlarında düzelleme sağlamıştır^(31,32). Yüksek doz İKS ve UEBA kombinasyonu ile kontrol altına alınamayan zor astım olgularında tedaviye tiotropium eklenmesi önerilir.

Biyolojik ilaçlar

Bir anti IgE monoklonal antikor olan omalizumab zor astımlı hastalarda etkili ve iyi tolere edilen bir ilaçtır. Ağır astımlılarda omalizumab tedavisi ile %68'lere varan alevlenmelerde azalma bildirilmiştir⁽³³⁾. Ancak erişkin zor astımlı vakalarda kullanılacak hasta sayısı alerjen duyarlılığının saptanması gerekliliği ve total IgE yüksekliği gerekliliği nedeniyle sınırlıdır. Total IgE değerinin 30-1500 IU/mL olması gereklidir.

Yeni Deneysel Moleküler Tedaviler

Anti IL-4, anti IL-13, anti IL-5 gibi bu grup ilaçlar henüz deneysel aşamada ve zor astımlı hastalarda yararlılığı net değildir. Bu ilaçlar ayrı bir başlık altında ayrıntılı olarak incelendiğinden bu bölümde ayrıntılı değinilmemiştir.

Bronşial Termoplasti

Bronşial düz kas duvar kalınlığını azaltmak amacıyla bronkoskopik olarak radyofrekans enerji uygulaması yöntemiyle yapılan bronşial termoplasti tedavisinin yararlı olduğu ve astım kontrolünde düzelleme sağladığına dair veriler mevcuttur, ancak zor astımda kullanımına dair kesin öneri yoktur. Girişimsel bronkoskopi yönünden gelişmiş merkezlerde tecrübeli uzmanlar tarafından uygulanmalıdır. Bu konu da dergide ayrı bir başlık altında ayrıntılı değerlendirilmiştir.

Fosfodiesteraz 4 inhibitörleri

Anti-enflamatuvar etki gösteren PDE-4 inhibitörleri olan roflumilast ve cilomilastın ağır astımda kullanımına dair çalışmalar mevcuttur; ancak zor astım tedavisinde kullanılabileceğine dair öneri yoktur⁽³⁴⁾.

Steroid Azaltıcı Ajanlar

Methotrexate, siklosporin A, azatioprin, tacrolimus gibi steroid azaltıcı ajanların ağır astımda kullanılabileceğine dair yeterli veri olmadığından önerilmemektedir.

Antibiyotikler ve Antifungal Ajanlar

Makrolid grubu antibiyotiklerin anti-enflamatuvar özelliklerinden dolayı ağır astımlı hastalarda yararlı olduğuna dair veriler olmakta birlikte zor astımda önerilmemektedir. Bu ilaçların ne kadar süre ve hangi dozda kullanılacağı hakkında da kesin bilgiler yoktur. Antifungal ajanların sadece ABPA olgularında uygulanması önerilmekte, ABPA olmayan zor astımlı olgularda ise önerilmemektedir⁽²⁾.

SONUÇ

Zor astım düşünülen hastalara yaklaşımda öncelikle ayrıntılı öykü ve fizik muayene yapılarak gerekli ek tetkiklerle ayırıcı tanı yapılmalı ve ilaç uyumu sağlanarak hasta, sigara ve diğer tetikleyici faktörlerden korunmalıdır. Komorbiditeler kontrol altına alındıktan sonra medikal tedavi planlanmalıdır. Medikal tedavi seçenekleri halen konvansiyonel ilaçlarla sınırlıdır. Omalizumab en etkin ek tedavi alternatifidir. Bronşial termoplasti seçilmiş hastalarda uygun merkezlerde uygulanabilir. Yeni deneysel moleküler ilaçların kullanımına dair ise, ülkemizden bazı merkezlerin de dahil olduğu Faz 3 klinik çalışmalar devam etmektedir.

KAYNAKLAR

1. Chung KF, Godard P, Adelroth E, Ayres J, Barnes N, Barnes P, et al. Difficult/therapy-resistant asthma: the need for an integrated approach to define clinical pheno-

- types, evaluate risk factors, understand pathophysiology and find novel therapies. ERS Task Force on Difficult/Therapy-Resistant Asthma. *European Respiratory Society. Eur Respir J* 1999; 13: 1198-208.
2. Chung KF, Wenzel SE, Brozek JL, Bush A, Castro M, Sterk PJ, et al. International ERS/ATS guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma. *Eur Respir J* 2014; 43: 343-73.
 3. Tsigkaropoulou E, Hatzilia D, Rizos E, Christodoulou C, Loukides S, Papisir S, Lykouras. Venlafaxine-induced acute eosinophilic pneumonia. *Gen Hosp Psychiatry* 2011; 33: 411.e7-9.
 4. Boulet LP. Influence of comorbid conditions on asthma. *Eur Respir J* 2009; 33: 897-906.
 5. Bousquet J, Schunemann HJ, Samolinski B, Demoly P, Baena-Cagnani CE, Bachert C, et al; World Health Organization Collaborating Center for Asthma and Rhinitis. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA): achievements in 10 years and future needs. *J Allergy Clin Immunol* 2012; 130: 1049-62.
 6. Bresciani M, Paradis L, DesRoches A, Vernhet H, Vachier I, Godard P, et al. Rhinosinusitis in severe asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 107: 73-80.
 7. Ceylan E, Gencer M, San I. Nasal polyps and the severity of asthma. *Respirology* 2007; 12: 272-6.
 8. Littner MR, Leung FW, Ballard ED 2nd, Huang B, Samra NK; Lansoprazole Asthma Study Group. Lansoprazole Asthma Study Group. Effects of 24 weeks of lansoprazole therapy on asthma symptoms, exacerbations, quality of life, and pulmonary function in adult asthmatic patients with acid reflux symptoms. *Chest* 2005; 128: 1128-35.
 9. Sharifi A, Ansarin K. Effect of Gastroesophageal Reflux Disease on Disease Severity and Characteristics of Lung Function Changes in Patients with asthma. *J Cardiovasc Thorac Res* 2014; 6: 223-8.
 10. Julian JY, Martin JG, Ernst P, Olivenstein R, Hamid Q, Lemièrre C, et al. Prevalance of obstructive sleep apnea-hypopnea in severe versus moderate asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2009; 124: 371-6.
 11. Prasad B, Nyenhuis SM, Weaver TE. Obstructive sleep apnea and asthma: associations and treatment implications. *Sleep Med Rev* 2014; 18: 165-71.
 12. Alkhalil M, schulman ES, Getsy J. Obstructive sleep apnea syndrome and asthma: the role of continuous positive airway pressure treatment. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2008; 101: 350-7.
 13. Vamos M, Kolbe J. Psychological factors in severe chronic asthma. *Aust N Z J Psychiatry* 1999; 33: 538-44.
 14. Heaney LG, Conway E, Kelly C, Gamble J. Prevalence of psychiatric morbidity in a difficult asthma population: relationship to asthma outcome. *Respir Med* 2005; 99: 1152-9.
 15. DiMarco F, Verga M, Santus P, Giovannelli F, Busatto P, Neri M, Girbino G, et al. Close correlation between anxiety, depression, and asthma control. *Respir Med* 2010; 104: 22-8.
 16. Agarwal R, Aggarwal AN, Gupta D, Jindal SK. Aspergillus hypersensitivity and allergic bronchopulmonary aspergillosis in patients with bronchial asthma: systematic review and meta-analysis. *Int J Tuberc Lung Dis* 2009; 13: 936-44.
 17. Lazarus SC, Chinchilli VM, Rollings NJ, Boushey HA, Cherniack R, Craig TJ, et al; National Heart Lung and Blood Institute's Asthma Clinical Research Network. Smoking affects response to inhaled corticosteroids or leukotriene receptor antagonists in asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 175: 783-90.
 18. Gamble J, Stevenson M, McClean E, Heaney LG. The prevalence of nonadherence in difficult asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2009; 180: 817.
 19. Williams LK, Peterson EL, Wells K, Ahmedani BK, Kumar R, Burchard EG, et al. Quantifying the proportion of severe asthma exacerbations attributable to inhaled corticosteroid nonadherence. *J Allergy Clin Immunol* 2011; 128: 1185.
 20. Hekking PP, Wener RR, Amelink M, Zwinderman AH, Bouvy ML, Bel EH. The prevalence of severe refractory asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2015; 135: 896-902.
 21. Moore WC, Meyers DA, Wenzel SE, Teague WG, Li H, Li X, et al; National Heart, Lung, and Blood Institute's Severe Asthma Research Program. Identification asthma phenotypes using cluster analysis in the Severe Asthma Research Program. *Am J Respir Crit Care Med* 2010; 181: 315-23.
 22. Haldar P, Pavord ID, Shaw DE, Berry MA, Thomas M, Brightling CE, et al. Cluster analysis and clinical asthma phenotypes. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 178: 218-24.
 23. Woodruff PG, Modrek B, Choy DF, Jia G, Abbas AR, Elwanger A, et al. T-helper type 2-driven inflammation defines major subphenotypes of asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2009; 180: 388-95.
 24. Nair P, Pizzichini MM, Kjarsgaard M, Inman MD, Efthimiadis A, Pizzichini E, et al. Mepolizumab for prednisone-dependent asthma with sputum eosinophilia. *N Engl J Med* 2009; 360: 985-93.
 25. Green RH, Brightling CE, McKenna S, Hargadon B, Parker D, Bradding P, et al. Asthma exacerbations and sputum eosinophil counts: a randomised controlled trial. *Lancet* 2002; 360: 1715-21.
 26. Foschino Barbaro MP, Costa VR, Resta O, Prato R, Spanevello A, Palladino GP, et al. Menopausal asthma: a new biological phenotype? *Allergy* 2010; 65: 1306-12.
 27. Gupta A, Sjoukes A, Richards D, Banya W, Hawrylowicz C, Bush A, et al. Relationship between serum vitamin D, disease severity, and airway remodeling in children with asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 184: 1342-9.
 28. ten Brinke A, Zwinderman AH, Sterk PJ, Rabe KF, Bel EH. "Refractory" eosinophilic airway inflammation in severe asthma: effect of parenteral corticosteroids. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 170: 601-5.
 29. Cates CJ, Crilly JA, Rowe BH. Holding chambers (spacers) versus nebulisers for β -agonist treatment of acute asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2006: CD000052.
 30. Spears M, Donnelly I, Jolly L, Brannigan M, Ito K, McSharry C, et al. Effect of low-dose theophylline plus beclomethasone in patients with severe asthma. *Respir Med* 2005; 99: 1152-9.

- lometasone on lung function in smokers with asthma: a pilot study. Eur Respir J* 2009; 33: 1010-7.
31. Kerstjens HA, Disse B, Schro "der-Babo W, Bantje TA, Gahlemann M, Sigmund R, et al. Tiotropium improves lung function in patients with severe uncontrolled asthma: a randomized controlled trial. *J Allergy Clin Immunol* 2011; 128: 308-14.
 32. Peters SP, Kunselman SJ, Icitovic N, Moore WC, Pascual R, Ameredes BT, et al; National Heart, Lung, and Blood Institute Asthma Clinical Research Network. Tiotropium bromide step-up therapy for adults with uncontrolled asthma. *N Engl J Med* 2010; 363: 1715-26.
 33. Korn S, Schumann C, Kropf C, Stoiber K, Thielen A, Taube C, et al. Effectiveness of omalizumab in patients 50 years and older with severe persistent allergic asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2010; 105: 313-9.
 34. Bateman ED, Izquierdo JL, Harnest U, Hofbauer P, Magyar P, Schmid-Wirlitsch C, et al. Efficacy and safety of roflumilast in the treatment of asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2006; 96: 679-86.