

Ağır Astım Yönetimi

Severe Asthma Management

Dr. Müge ERBAY, Dr. Dane EDİGER

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, İmmünoloji ve Alerjik Hastalıklar Bilim Dalı, Bursa

ÖZET

Astım değişken hava yolu kısıtlaması ile tekrarlayan hırıltı, nefes darlığı ve öksürük ile karakterizedir. Semptom kontrolünün sağlanması ve alevlenme riskinin azaltılması astım kılavuzlarının temel hedefleridir. Tedavisi zor astım, GINA dördüncü ve beşinci basamak tedavisine rağmen kontrol altına alınamayan veya semptom kontrolünü sağlamak ve atak riskini azaltmak için bu tedavileri gerektiren astımdır. Ağır astım, maksimum optimize edilmiş basamak 4 veya 5 tedavisine uyulmasına ve astımı kötüleştiren faktörler düzeltilmesine rağmen kontrol edilemeyen veya basamak inildiğinde şiddetlenen astımdır. Ağır astımı olan hastalar hem tam hem de tedavide sistematik bir yaklaşıma ihtiyaç duyarlar. Birinci adım tedaviye uyum ve inhaler tekniğini değerlendirmektir. İkinci adım astımın doğru tanı olup olmadığını belirlemektir. Üçüncü adım astımı kötüleştiren tetikleyici faktörleri tanımlamak ve ortadan kaldırmaktır. Astım fenotiplemesi bu hastaların tedavisinde daha popülerdir. Şiddetli astım tedavisi multidisipliner bir yaklaşım gerektirir.

Anahtar Kelimeler: Astım, alerji, eozinofili, fenotip, bireysel tedavi.

SUMMARY

Asthma is characterised by recurrent wheezing, breathlessness and cough, together with variable expiratory air-flow limitation. Achieving symptom control and reducing exacerbation risk are the central aims of asthma management guidelines. Difficult-to-treat asthma is asthma that is uncontrolled despite GINA step 4 or 5 treatment or that requires such treatment to maintain good symptom control and reduce exacerbation. Severe asthma is asthma that is uncontrolled despite adherence with maximal optimized step 4 or step 5 therapy and treatment of contributory factors, or that worsens when high dose treatment is decreased. Patients with severe asthma require a systematic approach both in diagnosis and in treatment. The first step is to evaluate treatment adherence and inhaler technique. The second step is to determine whether asthma is the correct diagnosis. The third step is to identify and eliminate triggering factors worsening asthma. Asthma phenotyping is being more popular in management of these patients. Treatment of severe asthma requires a multidisciplinary approach.

Keywords: Severe asthma, phenotype, treatment.

Yazışma Adresi / Address for Correspondence

Doç. Dr. Dane EDİGER
Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, İmmünoloji ve Alerjik Hastalıklar Bilim Dalı, Bursa
e-posta: ediger1@gmail.com
DOI: 10.5152/gghs.2020.016

Astım hırıltı, nefes darlığı, göğüste sıkışma ve/veya öksürük gibi değişken semptomlarla ve değişken ekspiratuvar hava yolu kısıtlaması ile karakterize kronik hava yolu hastalığıdır. Farklı ülkelerde nüfusun %1-18'ini etkilediği bulunmuştur⁽¹⁾. Astımdaki hedefimiz tedavi ile iyi kontrolü sağlamak iken bazı hastalarda uygun tedaviye rağmen iyi kontrol sağlanamamaktadır. Hollanda'da yapılan bir araştırmada, astım hastalarının %3.7'sinde ağır astım bulunmuştur⁽²⁾.

"Ağır astım" tanısı sanıldığından zorlayıcı olabilir. Öncelikle "tedavisi zor astım" ile ayırımının yapılması gerekir. Ağır astım aslında, alternatif tanılarının ekarte edilmesi ve değiştirilebilir faktörlerin düzeltilmesi sonrasında yapılan geriye yönelik bir tanımlamadır. Orta veya yüksek doz inhale kortikosteroidler ile birlikte ikinci bir kontrol edici ilaç, idame olarak oral kortikosteroid tedavisi gibi GINA dördüncü ve beşinci basamak tedavisine rağmen kontrol altına alınamayan veya semptom kontrolünü sağlamak ve atak riskini azaltmak için bu tedavileri gerektiren astıma "tedavisi zor" astım denir. Uygun tedaviye bağlı kalınmasına ve astımı kötüleştiren faktörler düzeltilmesine rağmen kontrol altına alınamayan veya yüksek doz altında kontrolde iken basamak inildiğinde şiddetlenen astıma ise "ağır astım" denir⁽³⁾.

Ağır astım ve tedavisi zor astımı tanımlarken kullandığımız "kontROLSÜZ astım" durumu için aşağıdakilerden biri veya birkaçı olmalıdır;

- Zayıf semptom kontrolü
 - Sık tekrarlayan semptomlar veya sık rahatlatıcı kullanımı, astım nedeniyle aktivite kısıtlanması, astım yüzünden gece uyanmaları veya
 - Astım kontrol testi (AKT) < 20, Astım kontrol ölçeği (ACQ) > 1.5
- Alevlenmeler
 - Yılda ≥ 2 oral kortikosteroid (OKS) gerektiren sık atak veya
 - Yılda ≥ 1 hastanede tedavi gerektiren ağır atak

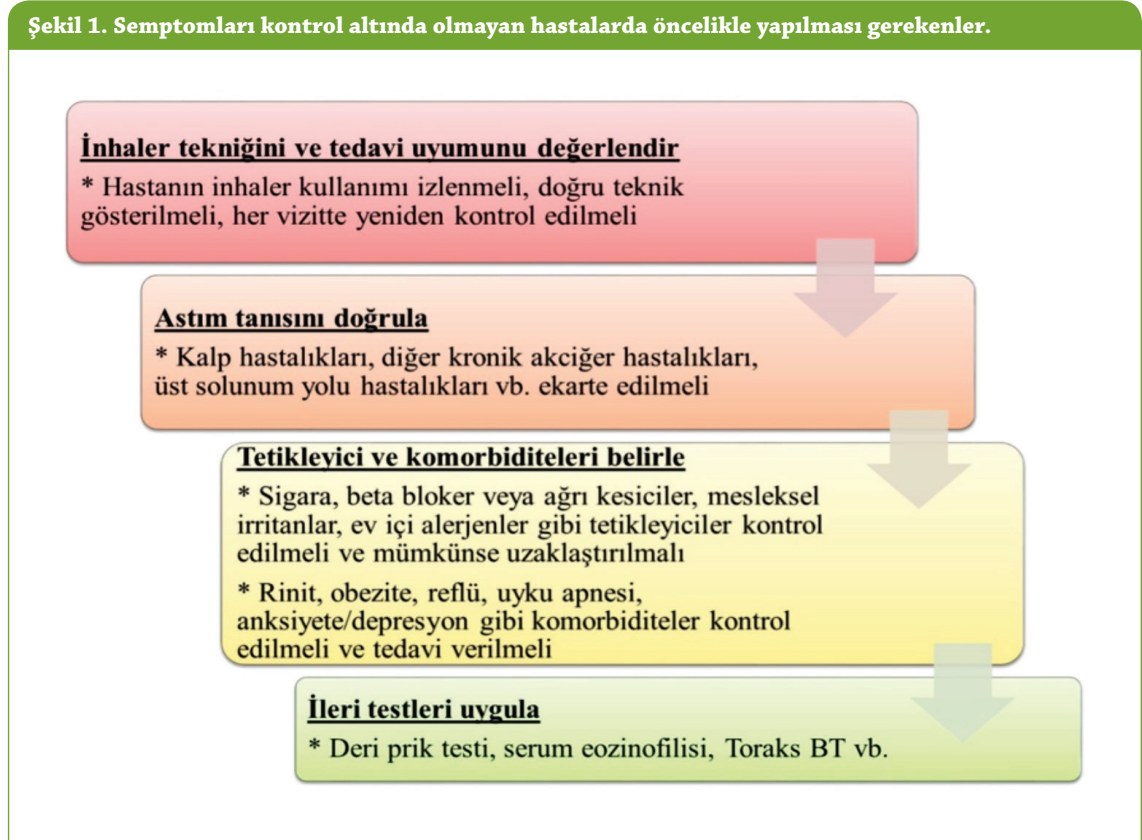
Semptomları kontrol altında olmayan hastalara ağır astım tanısı konulmadan önce izlenmesi gereken basamaklar Şekil 1'de gösterilmiştir.

KONTROLSÜZ ASTIMA YAKLAŞIM

1. İnhaler Tedavi Kullanımı

Tedavi uyumsuzluğu: Uzun süreli astım tedavisi alan yetişkin ve çocukların yaklaşık %50'sinin bu zamanın bir kısmında ilaçlarını reçete edildiği

Şekil 1. Semptomları kontrol altında olmayan hastalarda öncelikle yapılması gerekenler.



gibi almadığı bilinmektedir⁽¹⁾. İnhaler tedaviye kötü uyumda zayıf astım kontrolü, daha sık alevlenme, daha fazla yoğun bakım ihtiyacı ve daha fazla sağlık hizmeti kullanımı ile ilişkili bulunmuştur. Yapılan bir meta-analizde, tedaviye %80 veya daha fazla uyum sağlayan hastalarda alevlenme olasılığındaki azalmanın en fazla olduğu, ancak %50'den fazla uyuma sahip olanlar arasında da azalmanın izlendiği bulunmuş ve alevlenmedeki en önemli artışın tedavinin kesilmesi ile ilişkili olduğu belirtilmiştir⁽⁴⁾. Tedavi uyumsuzluğunu gidermek için öncelikle hastanın yan etki korkusu, unutkanlık, ilaç maliyeti gibi ilaç kullanımını engelleyen etkenlerin sorgulanması ve inhaler uyumu açısından teşvik edilmesi gerekir.

İnhaler tekniği: İnhalerilacın etkili olabilmesi için hedeflenen hava yollarına ulaşması gerektiğinden doğru inhalasyon tekniği en az tedavi uyumu kadar önemlidir. Hastaların %70-80'inin inhalerini doğru teknikte kullanmadığı bilinmektedir⁽⁵⁾. Yanlış inhaler tekniğinin zayıf astım kontrolü, artmış alevlenme riski ve artmış yan etki ile ilişkili olduğu gösterilmiştir⁽⁶⁻⁹⁾.

Doğru cihaz seçimi: İnhaler cihazların doğru kullanımı için en uygun cihaz seçilmeli, önce hekim tarafından inhaler kullanım basamakları gösterildikten sonra hastaya uygulanmalı ve hastanın tekniği zaman içinde gözden geçirilerek gerektiğinde düzeltmeler yapılmalıdır. Ölçülü doz inhaler kullanan hastalarda, ara cihazların (spacer) eklenmesi ile akciğere

ulaşan ilaç miktarının artırılması ve olası yan etkilerin azaltılması sağlanabilir.

2. Astım Tanısının Doğrulanması ve Ayırıcı Tanılar

Öksürük, nefes darlığı, hırıltı semptomlarının astımdan mı yoksa başka bir hastalıktan mı kaynaklandığını iyi değerlendirmek gerekir. Doğru bir astım tanısı için solunumsal semptomların karakteristik seyri ve değişken hava akımı kısıtlanması gösterilmelidir (Şekil 2).

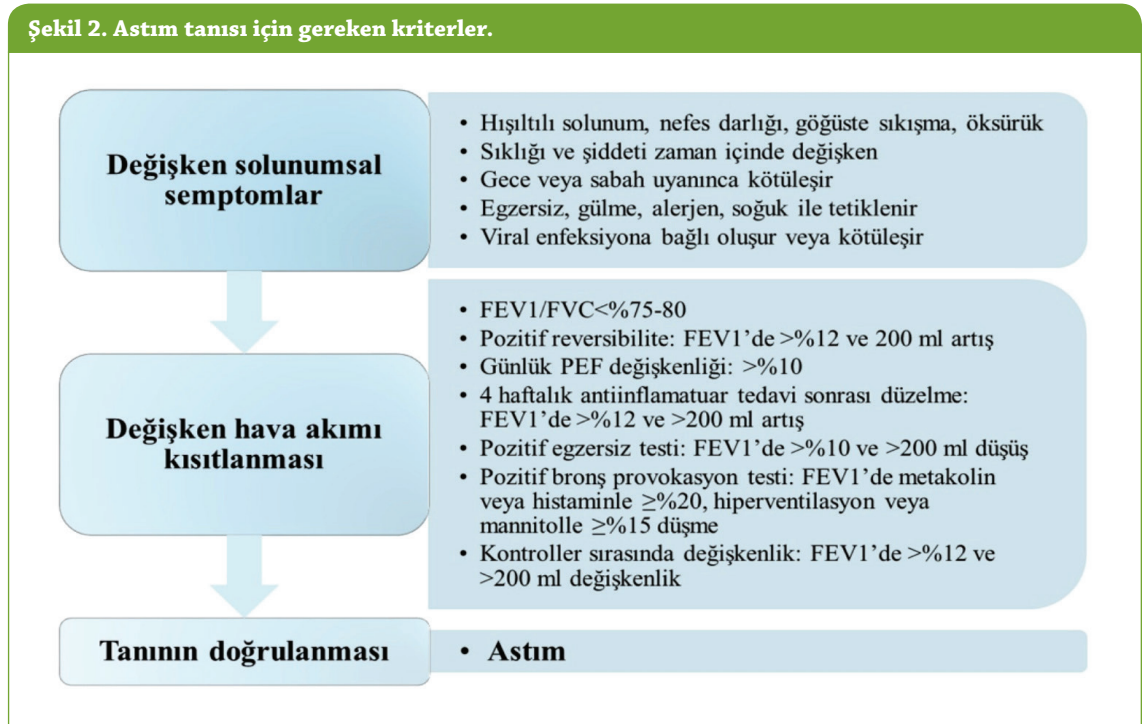
Astımı taklit eden ve ayırıcı tanıda düşünülmesi gereken hastalıklar Tablo 1'de verilmiştir.

3. Eşlik Eden Komorbiditeler ve Tetiklejiciler

Alternatif tanılar dışlandıktan ve astım tanısı doğrulandıktan sonra, astım kontrolünü zorlaştırabilen eşlik eden hastalıkların ve tetiklejicilerin gözden geçirilmesi gerekir (Tablo 2). Öncelikle bu durumların tedavi edilmesi, bazı hastalarda astım semptomlarını azaltabilir.

Rinit, sinüzit: Astımlı hastaların %60-80'inde üst solunum yollarına ait semptomlar olup, rinit varlığı atopiden bağımsız olarak astım gelişimi açısından bir risk faktörüdür⁽¹⁰⁾. Kronik rinosinüzit (KRS) ve alerjik rinit, astım alevlenme sıklığında ve astım şiddetinde artış ile ilişkili bulunmuştur. KRS semptom şiddeti ile astıma bağlı oral kortikosteroid gereksinimi arasında anlamlı, pozitif bir ilişki gösterilmiştir^(11,12).

Şekil 2. Astım tanısı için gereken kriterler.



Tablo 1. Astımı taklit edebilen durumlar.

Nefes darlığı	KOAH Kalp yetmezliği Pulmoneremboli Alfa-1 antitripsin eksikliği Hipersensitivite pnömonisi Sarkoidoz OSA Disfonksiyonel solunum
Öksürük	Üst solunum yolu öksürük sendromu GÖR ACE inhibitör kullanımı Bronşektazi ABPA Kistikfibrozis
Hırıltı	Santral hava yolu obstrüksiyonu (örneğin; trakeal darlık, guatrın trakeal basısı, trakeal ve proksimal bronşiyal tümör ve vasküler halka) Trakeobronkomalazi Vokal kord disfonksiyonu

KOAH: Kronik obstrüktif akciğer hastalığı, GÖR: Gastroözofageal reflü, ABPA: Alerjik bronkopulmoner aspergillozis, OSA: Obstrüktif uyku apnesi.

Tablo 2. Ek hastalıklar, değiştirilebilir risk faktörleri ve tetikleyiciler.

Kronik rinosinüzit, nazal polip Alerjik rinit GÖR OSA Obezite Anksiyete, depresyon ABPA EGPA Bronşektazi Vokal korddisfonksiyonu Kalp hastalığı Sigara kullanımı Alerjen maruziyeti Çevresel maruziyet (ev/iş yeri) Hava kirliliği Beta bloker, NSAİ, ACEİ kullanımı
GÖR: Gastroözofageal reflü, OSA: Obstrüktif uyku apnesi, ABPA: Alerjik bronkopulmoner aspergillozis, EGPA: Eozinofilik granüloematöz polianjitis, NSAİ: Nonsteroid anti inflamatuvar ilaç, ACEİ: Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü.

Ağır astım hastalarında üst hava yollarının değerlendirilmesi gerekir.

Gastroözofageal reflü (GÖR): Kuru öksürüğü olan astım hastalarında olası eşlik eden faktör olarak reflü düşünülmelidir. Yapılan araştırmalarda GÖR'ün kontrolsüz astım ile ilişkili olduğu gösterilmiştir⁽¹³⁾. Ağır astım hastalarının %41'inde GÖR semptomları

görülür⁽¹⁴⁾. Ancak ağır astımda reflü tedavisinin astımı iyileştirip iyileştirmediği tartışmalıdır. Sonuç olarak kontrolsüz astım hastalarına reflü semptomu yoksa antireflü tedavi verilmesi önerilmemektedir⁽¹⁾.

Obstrüktif uyku apnesi (OSA): Polisomnografi uygulanan ağır astım hastalarının > %80'inde OSA saptanmıştır^(15,16). OSA daha kötü astım semptomları ve daha sık astım alevlenmeleri için bir risk faktörüdür^(17,18). Bir araştırmada, altı aylık CPAP tedavisi sonrası astım atağının %35.4'ten %17.2'ye gerilediği gösterilmiştir (p = 0.015)⁽¹⁹⁾.

Obezite: Obez hastalarda astım kontrolü daha zor olup, tedavi planlarında kilo verilmesi yer almalıdır. Obezite aynı zamanda yanlış astım tanısı için bir risk faktörü olabilir, bu nedenle değişken hava yolu kısıtlılığının gösterilmesi özellikle önemlidir. Brezilya'da yapılan randomize kontrollü bir çalışmada, egzersiz ile kısa süreli bir kilo verme programının astım kontrolünü, astımla ilişkili yaşam kalitesini ve akciğer fonksiyonunu iyileştirdiği gösterilmiştir⁽²⁰⁾.

Anksiyete ve depresyon: Ağır astım hastalarının %31'inde depresyon ve %81'inde anksiyete olduğu bir araştırmada gösterilmiştir⁽²¹⁾. Endişeli ve depresif belirtilerin, astım alevlenmesi ve acil başvurusunda artış ile ilişkili olduğu bulunmuştur⁽²²⁾. Ancak anksiyete ve depresyon tedavisinin ağır astımda etkisi net değildir.

Sigara kullanımı: Hem aktif hem de pasif sigara içimi, kontrolsüz astım ve hastane yatış riskini artırır⁽¹⁾. Sigara kullanımı ve iç ortam hava kirliliğine birlikte maruziyetin daha kötü hastalık kontrolü ve daha fazla astım şiddeti ile ilişkili olduğu gösterilmiştir⁽²³⁾. Sigarayı bıraktıktan sonra solunum fonksiyonlarında iyileşme ve hava yolu enflamasyonunda azalma izlenmiştir⁽²⁴⁾. On paket yıldan fazla sigara içimi öyküsü olan hastaların astım-KOAH overlap tanısı açısından değerlendirilmesi ve tedavisinin buna göre düzenlenmesi gerekir.

4. Ektestler

Astım tetikleyicilerinin ve ek hastalıkların saptanması, ayırıcı tanıların yapılabilmesi için ek tetkikler gerekebilir. Eozinofil iyi değerlendirmek için tam kan sayımına, alerjik bronkopulmoner aspergillozis (ABPA) tanısı için total serum immünoglobulin E (IgE) düzeyine, şüpheli alerjeni tanımlamak veya dışlamak için deri prick testi veya spesifik IgE'ye, eozinofilik granümatöz polianjitisi (EGPA) değerlendirmek için anti nötrofilik sitoplazmik antikora (ANCA), bronşektazi etyolojisi için serum IgG, IgA, IgM'ye bakılabilir.

Sigara kullanım öyküsü olmayıp amfizem ve persistan geri dönüşümsüz hava akımı kısıtlılığı olan hastalarda serum alfa-1 antitripsin seviyesine bakılabilir.

Solunum fonksiyon testi ile uyumsuz kalıcı nefes darlığı olan hastalar için BNP ölçümü ve ekokardiyografi (EKO) yapılması kalp hastalığının dışlanmasına yardımcı olabilir.

Toraks tomografisi ile bronşektazi, interstisyel akciğer hastalığı, trakeal darlık ve kitleler, astımı taklit eden vasküler anomaliler (örneğin; sağ taraflı aortik ark ve anormal sol subklavyan arter) belirlenebilir.

AĞIR ASTİM FENOTİPLENDİRMESİ

Astım heterojen bir hastalıktır, hastaların klinik ve fizyolojik özellikleri, hava yolu inflamasyonları değişiklik gösterir. Astımın demografik, klinik ve/veya patofizyolojik özelliklerine göre tanımlanan kümelere "astım fenotipleri" denir. Birçok astım fenotipi tanımlanmış olup, en sık alerjik, alerjik olmayan, geç başlangıçlı, fiks hava akımı kısıtlılığı ile birlikte olan, obeziteyle ilişkili astım fenotipleri kullanılmaktadır.

Ağır astım hastalarında, fenotipe dayalı tedavi yaklaşımları nedeniyle fenotipleme daha fazla önem taşır. Bunun için hastaların inflamatuvar tipi değerlendirilerek tip 2 inflamasyon olup olmadığı araştırılır. Tip 2 inflamasyona eozinofiller, mast hücreleri, bazofiller,

yardımcı T2 lenfositler (IL-4, IL-5 ve IL-13), innate tip 2 lenfoid hücreler (ILC2) ve IgE üreten B hücreleri aracılık eder. Ağır astım hastalarının %50'sinde tip 2 inflamasyon görülür. Tip 2 inflamasyonu değerlendirmede ideal yöntem net değildir. Balgam eozinofili ile periferik kan eozinofil sayıları, FENO ve serum periostin arasında anlamlı ilişki bulunmuştur, ancak bu biyobelirteçlerin balgam eozinofili tahmin etmesi kusursuz değildir.

Yüksek doz inhale kortikosteroid (İKS) alan ağır astım hastalarında tip 2 inflamasyon varlığını doğrulamak için aşağıdakilerden birisi kullanılır⁽¹⁾;

- Kan eozinofili $\geq 150 \mu\text{L}$ ve/veya
- FeNO ≥ 20 ppb ve/veya
- Balgam eozinofili $\geq \%2$ ve/veya
- Astım klinik olarak alerjen ile ilişkili ve/veya
- Sürekli oral kortikosteroid (OKS) ihtiyacı.

Tip 2 inflamasyonu dışlamadan önce kan eozinofili ve FeNO'nun astım şiddetlendiğinde, OKS başlamadan önce veya mümkün olan en düşük OKS dozunda iken en az üç kez tekrarlanması önerilir.

AĞIR ASTİM TEDAVİSİ

Ağır astım tedavisi multidisipliner bir yaklaşım gerektirir. Başlangıç tedavisinde kontrol edici ajan olarak inhale kortikosteroidler ve uzun etkili beta agonistler yer alır. Ağır astımda kontrol sağlamak için iki veya daha fazla kontrol edici ajan ile kombinasyon tedavisi gerekir. Yüksek doz inhale kortikosteroidler tedavinin temelini oluşturur (Tablo 3).

Başlangıç tedavisine rağmen kontrol sağlanamayan hastalarda öncelikle tip 2 inflamasyon bulgusu olup olmadığına bakılır. Tip 2 inflamasyon bulguları olması halinde biyolojik ajanlar açısından uygunlukları değerlendirilirken, tip 2 inflamasyon bulguları yoksa tiotropium, lökotrien reseptör antagonistleri (LTRA), makrolid ve bronşialtermoplasti gibi alternatif tedaviler düşünülebilir.

Oral Kortikosteroidler

Genellikle alevlenme sırasında, sık semptomu olan hastalarda kullanılmakla birlikte ağır astımda günlük düşük doz (≤ 7.5 mg prednizon eşdeğeri) OKS eklenmesinin etkili olabileceği, düşük kanıt düzeyi ile de olsa gösterilmiştir⁽¹⁾. Ancak OKS'leri osteoporoz, diyabet, hipertansiyon, katarakt, adrenal yetmezlik gibi önemli yan etkileri nedeni ile en düşük dozda ve mümkün olan en kısa sürede kullanmaya çalışmaktayız.

Tablo 3. Düşük, orta ve yüksek inhale kortikosteroid dozları (toplam günlük doz, µg).

İnhalekortikosteroid	Düşük	Orta	Yüksek	Maksimum günlük doz
Beklometazon dipropiyonat (ÖDİ, HFA)	100-200	>200-400	> 400	800
Budesonid (KTİ)	200-400	> 400-800	> 800	1600
Flutikazon furoat (KTİ)	100	100	200	200
Flutikazon propiyonat (ÖDİ, KTİ)	100-250	> 250-500	> 500	1000
Siklesonid (ÖDİ)	80-160	> 160-320	> 320	640

ÖDİ: Ölçülü doz inhaler, HFA: Hidrofloroalkan, KTİ: Kuru toz inhaler.

Lökotrien Reseptör Antagonistleri

Ağır astımlı hastalardaki etkisi net bilinmemektedir, ancak aspirin duyarlı astım fenotipine sahip hastalarda daha iyi yanıt elde edildiği düşünülmektedir ve bu grupta öncelikle tercih edilebilir⁽²⁵⁾.

Tiotropium

GINA rehberi, inhale kortikosteroid/uzun etkili beta agonist kombinasyonuna rağmen kontrolsüz semptomları olan hastalara OKS ve biyolojik ajan tedavisinden önce, dördüncü basamakta tiotropium eklenmesini önermektedir. Ağır astımı olan 912 hasta ile yapılan faz 3 çalışmada, plasebo ile karşılaştırıldığında tedaviye tiotropium eklenmesi ile FEV₁'de artış (86-154 mL, p< 0.05) ve ilk şiddetli astım alevlenmesine kadar geçen sürede uzama (OR= 0.79, p= 0.03) olduğu görülmüştür⁽²⁶⁾.

Makrolid Antibiyotikler

Antibakteriyel, antiviral ve antiinflamatuvar etkileri olup hem eozinofilik hem de eozinofilik olmayan astım fenotipinde faydalı oldukları bildirilmektedir⁽²⁷⁻²⁹⁾. Tedavi süresi ile ilgili yeterli kanıt olmamakla birlikte en az altı aylık tedavi önerilmektedir⁽¹⁾.

Randomize, çift-kör, plasebo kontrollü bir çalışmada, azitromisin (haftada üç kez 500 mg, 48 hafta) tedavisi ile yıllık astım alevlenme oranında azalma (p< 0.0001) ve astım ilişkili yaşam kalitesinde iyileşme ([95% CI 0.21-0.52]; p= 0.001) saptanmıştır⁽³⁰⁾. Çok merkezli, randomize, çift-kör, plasebo kontrollü başka bir çalışmada ise, azitromisin (beş gün 1 x 250 mg sonra haftada üç gün 1 x 250 mg, 26 hafta) tedavisi ile astım alevlenme sıklığında azalma görülmemiştir. Ancak bu çalışmanın subgrup analizi yapıldığında, sadece eozinofilik olmayan ağır astım hastalarında alevlenme oranında anlamlı azalma olduğu bulunmuştur⁽³¹⁾.

Başka bir makrolid olan klaritromisin (500 mg günde iki kez, sekiz hafta) ile yapılan bir çalışmada ise,

ağır refrakter astım hastalarının balgamında IL-8, nötrofil elastaz ve nötrofil sayısında azalma görülmüş ve eozinofilik olmayan fenotipte astım yaşam kalitesinde iyileşme bulunmuştur⁽²⁹⁾.

Teofilin

Ağır astımda teofilin kullanımına dair az sayıda çalışma bulunmakta, yan etki ve ilaç etkileşimi önemli bir sorun oluşturmaktadır. İn hale kortikosteroidlere LABA eklenmesinin teofilinden daha etkili olduğu gösterilmiştir⁽³²⁾. Eozinofilik olmayan sigara içen astım hastaları ile yapılan bir çalışmada, İKS'ye teofilin eklenmesinin semptomlarda ve dördüncü haftada zirve tepe akımında iyileşme sağladığı bulunmuştur⁽³³⁾. Güncel rehberlerde ağır astımda teofilin kullanımı ile ilgili öneri bulunmamaktadır.

İmmünsüpresif Tedavi

Sistemik steroidden koruyucu bir strateji olarak metotreksat, mikofenolatmofetil, etanercept gibi immünsüpresif ajanların ağır astımda kullanımına yönelik çalışmalar yapılmış olsa da sonuçlar zayıf kanıt düzeyindedir. Ayrıca, yan etkileri nedeniyle risk-yarar dengesi dikkatle değerlendirilmelidir. Orta-ağır astımlı 30 hastada etanercept (TNF-α reseptör blokörü) tedavisi ile yaşam kalitesinde ve bronşiyal hiperreaktivitede iyileşme görülmüştür⁽³⁴⁾. Ancak etanercept tedavisi verilen orta-ağır astımlı 132 hastayı içeren başka bir çalışmada ise hiçbir fayda saptanmamıştır⁽³⁵⁾.

Bronşiyal Termoplasti

Hava yollarına kontrollü ısı enerjisi verilerek düz kas kitlesinin azaltılması esasına dayanır. Etkinliğine dair yeterli veri olmaması, maliyetinin yüksek olması, hangi grup hastaların cevap verdiğinin belli olmaması gibi nedenlerle öncelikli olarak önerilmemektedir. Kronik sinüziti, solunum sistemi infeksiyonları olan ve FEV₁ beklenenin %60'ından düşük olan hastalara uygulanmamalıdır⁽¹⁾. Bu konu dergide ayrı bir başlık altında ayrıntılı değerlendirilmiştir.

Alerjen İmmünoterapi

Astım ve alerjik rinit tedavisinde, hastalık seyrini değiştirebilen tek tedavi yöntemi alerjen spesifik immünoterapidir. Alerjen spesifik immünoterapi (AİT), hastanın klinik olarak duyarlı olduğu gösterilmiş alerjen ekstresinin giderek artan dozlarda uygulanması ile immün yanıtın değiştirilerek tolerans sağlayan tedavi yöntemidir. Hafif-orta şiddetli astımda AİT etkinliği gösterilirken ağır persistan astım hastalarındaki AİT etkinliğine ve güvenliğine yönelik çalışmalar seyrek. Yeni çalışmalar, üçüncü ve dördüncü basamak astım tedavisi almakta olan ev tozu akarına duyarlı alerjik rinit hastalarında, FEV₁ > %70 ise ev tozu akarı ile sublingual immünoterapinin uygulanabileceğini göstermiştir⁽³⁶⁾. Ağır astımda sublingual immünoterapinin yerinin tam olarak netleşmesi için özellikle solunum fonksiyonları düşük olan hastalarda daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır.

Biyolojik Ajanlar

Günümüzde Türkiye’de ağır astım tedavisi için omalizumab (anti-IgE) ve mepolizumab (anti-IL-5) tedavileri kullanılmaktadır. Hastanın biyolojik tedaviye uygun olduğuna karar verdikten sonra ilk olarak hangi biyolojik ajan ile tedaviye başlanması gerektiğine karar verilmelidir. Ancak bu kararı verirken biyolojik ajanlar birbirleri ile karşılaştırılmadığı için sadece bazı hasta ve ilaç özelliklerine göre seçim yapabilmekteyiz. Öncelikle ülkemizdeki uygunluk kriterlerine bakmaktayız;

- Anti-IgE tedavisi için istenen kriterler aşağıdaki gibidir;
 - Deri prick testi veya spesifik IgE ile saptanmış perennial alerjen duyarlılığı olması,
 - Serum total IgE düzeyinin 30-1500 IU/mL olması,
 - Son bir yılda geçirilen atakların varlığı.
- Anti-IL-5 tedavisi için istenen kriterler aşağıdaki gibidir;
 - Kan eozinofil sayısının $\geq 300/\mu\text{L}$ olması (düzenli Oral steroid alanlarda $\geq 150/\mu\text{L}$),
 - Son bir yılda en az üç gün sistemik kortikosteroid kullanımı gerektiren en az iki atak olması.

Bazı hastalar her iki ilaç için de kriterleri karşılayabilir, bu durumda anti-IgE veya anti-IL-5’e iyi yanıt verildiğini öngörebilen kriterlere bakılabilir⁽⁵⁾. Astımın çocuklukta başlaması, alerjen ile ilişkili kliniğinin olması, kan eozinofil sayısının $\geq 260/\mu\text{L}$ ve FeNO’nun ≥ 20 ppb olması omalizumaba iyi yanıtı öngörebilir.

Yüksek kan eozinofilisi, nazal polip varlığı, bir önceki yıl çok sayıda atak olması, astımın erişkin yaşta başlaması ise mepolizumaba iyi yanıtı öngörebilir. Ağır astımda biyolojik ajan tedavileri konusunu sayıya ayrı bir başlık altında ayrıntılı değerlendirilmiştir.

KAYNAKLAR

1. Global Initiative for Asthma (GINA). Global strategy for asthma management and prevention (Update 2020). Available from: www.ginasthma.org
2. Hekking PP, Wener RR, Amelink M, et al. The prevalence of severe refractory asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2015; 135: 896-902.
3. Chung KF, Wenzel SE, Brozek JL, et al. International ERS/ATS Guidelines on Definition, Evaluation and Treatment of Severe Asthma. *Eur Respir J* 2014; 43: 343-73.
4. Chongmelaxme B, Chaiyakunapruk N, Dilokthornsakul P. Association between adherence and severe asthma exacerbation: A systematic review and meta-analysis. *J Am Pharm Assoc* (2003). 2020 Mar 16.
5. Global Initiative for Asthma (GINA). Difficult to treat and severe asthma in adolescent and adult patients. Available from: <https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2019/04/GINA-Severe-asthma-Pocket-Guide-v2.0-wms-1.pdf>
6. Melani AS, Bonavia M, Cilenti V, et al. Inhaler mishandling remains common in real life and is associated with reduced disease control. *Respir Med* 2011; 105: 930-8.
7. Price DB, Román-Rodríguez M, McQueen RB, et al. Inhaler Errors in the CRITIKAL Study: Type, Frequency, and Association with Asthma Outcomes. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2017; 5: 1071-81.
8. Padmanabhan M, Tamilarasu K, Rajaram M, Batmanabane G. Inadequate inhaler technique, an everlasting problem, is associated with poor disease control-A cross sectional study. *Adv Respir Med* 2019; 87: 217-25.
9. Chogtu B, Holla S, Magazine R, Kamath A. Evaluation of relationship of inhaler technique with asthma control and quality of life. *Indian J Pharmacol* 2017; 49: 110-5.
10. Bousquet J, Khaltaev N, Cruz AA, et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) 2008. *Allergy* 2008; 63: 8-160.
11. Banoub RG, Phillips KM, Hoehle LP, et al. Relationship between chronic rhinosinusitis and exacerbation frequency and asthma control. *Laryngoscope* 2018; 128: 1033-8.
12. Phillips KM, Hoehle LP, Bergmark RW, et al. Chronic rhinosinusitis severity is associated with need for asthma-related systemic corticosteroids. *Rhinology* 2017; 55: 211-7.
13. Nyenhuis SM, Akkoyun E, Liu L, et al. Real-World Assessment of Asthma Control and Severity in Children, Adolescents, and Adults with Asthma: Relationships to Care Settings and Comorbidities. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2020; 8: 989-96.
14. Moore WC, Bleecker ER, Curran-Everett D, et al. Characterization of the severe asthma phenotype by the National Heart, Lung, and Blood Institute’s Severe Asthma Research Program. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 119: 405-13.

15. Julien JY, Martin JG, Ernst P, et al. Prevalence of obstructive sleep apnea-hypopnea in severe versus moderate asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2009; 124: 371-6.
16. Yigla M, Tov N, Solomonov A, Rubin AH, Harlev D. Difficult-to control asthma and obstructive sleep apnea. *J Asthma* 2003;40: 865-71.
17. Teodorescu M, Broymann O, Curran-Everett D, et al. Obstructive Sleep Apnea Risk, Asthma Burden, and Lower Airway Inflammation in Adults in the Severe Asthma Research Program (SARP) II. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2015; 3: 566-75.
18. Wang Y, Liu K, Hu K, et al. Impact of obstructive sleep apnea on severe asthma exacerbations. *Sleep Med* 2016; 26: 1-5.
19. Serrano-Pariente J, Plaza V, Soriano JB, et al. Asthma outçömesim prove with continuous positive airway pressure for obstructive sleep apnea. *Allergy* 2017; 72: 802-12.
20. Freitas PD, Ferreira PG, Silva AG, et al. The role of exercise in a weight-loss program on clinical control in obese adults with asthma. A randomized controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2017; 195: 32-42.
21. deCarvalho-Pinto RM, Cukier A, Angelini L, et al. Clinical characteristics and possible phenotypes of an adult severe asthma population. *Respir Med* 2012; 106: 47-56.
22. Ahmedani BK, Peterson EL, Wells KE, Williams LK. Examining the relationship between depression and asthma exacerbations in a prospective follow-up study. *Psychosom Med* 2013; 75: 305-10.
23. Fernandes AGO, de Souza-Machado C, Pinheiro GP, et al. Dual exposure to smoking and house hold airpollution is associated with an increased risk of severe asthma in adults in Brazil. *Clin Transl Allergy* 2018; 8: 48.
24. Chaudhuri R, Livingston E, McMahon AD, et al. Effects of smoking cessation on lung function and airway inflammation in smokers with asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 174: 127-33.
25. Chung KF, Wenzel SE, Brozek JL, et al. International ERS/ATS guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma. *Eur Respir J* 2014; 43: 343-73.
26. Kerstjens HAM, Engel M, Dahl R, et al. Tiotropium in asthma poorly controlled with standard combination therapy. *The New England Journal of Medicine* 2012; 367: 1198-207.
27. Gielen V, Johnston S, Edwards M. Azithromycin induces anti-viral responses in bronchial epithelial cells. *Eur Respir J* 2010; 36: 646-54.
28. Altenburg J, de Graaff CS, van der Werf TS, Boersma WG. Immuno modulatory effects of macrolide antibiotics-part 2: Advantages and disadvantages of long-term, low-dose macrolide therapy. *Respiration* 2011; 81: 75-87.
29. Simpson J, Powell H, Boyle M, et al. Clarithromycin targets neutrophilic airway inflammation in refractory asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 177: 148-55.
30. Gibson PG, Yang IA, Upham JW, et al. Effect of azithromycin on asthma exacerbations and quality of life in adults with persistent uncontrolled asthma (AMAZES): A randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2017; 390: 659-68.
31. Brusselle GG, Vanderstichele C, Jordens P, et al. Azithromycin for prevention of exacerbations in severe asthma (AZISAST): A multicentre randomised double-blind placebo-controlled trial. *Thorax* 2013; 68: 322-9.
32. Wang Y, Chen P, Dai A, et al. Intervention studies of inhaled corticosteroid combined with long-acting theophylline or long-acting beta2-agonists in patients with moderate to severe asthma: A randomized, controlled study. *Clin Ther* 2016; 38: 2622-7.
33. Spears M, Donnelly I, Jolly L, et al. Effect of low-dose theophylline plus beclomethasone on lung function in smokers with asthma: A pilot study. *Eur Respir J* 2009; 33: 1010-7.
34. Berry MA, Hargadon B, Shelley M, et al. Evidence of a role of tumor necrosis factor alpha in refractory asthma. *N Engl J Med* 2006; 354: 697-708.
35. Holgate ST, Noonan M, Chanez P, et al. Efficacy and safety of etanercept in moderate-to-severe asthma: A randomised, controlled trial. *Eur Respir J* 2011; 37: 1352-9.
36. Agache I, Lau S, Akdis CA, et al. EAACI Guidelines on Allergen Immunotherapy: House dust mite-driven allergic asthma. *Allergy* 2019; 74: 855-73.