

MANAGEMENT OF ASTHMA ASTIM YÖNETİMİ



- Doc. Dr. F. Merve TEPETAM
- Sağlık Bilimleri Üniversitesi
- Süreyyapaşa Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi EAH
- İmmunoloji ve Alerji Kliniği





• *Proud to be celebrating the 30th year of GINA* •



AMAÇ

GINA raporu kanıta dayalı bir strateji raporudur

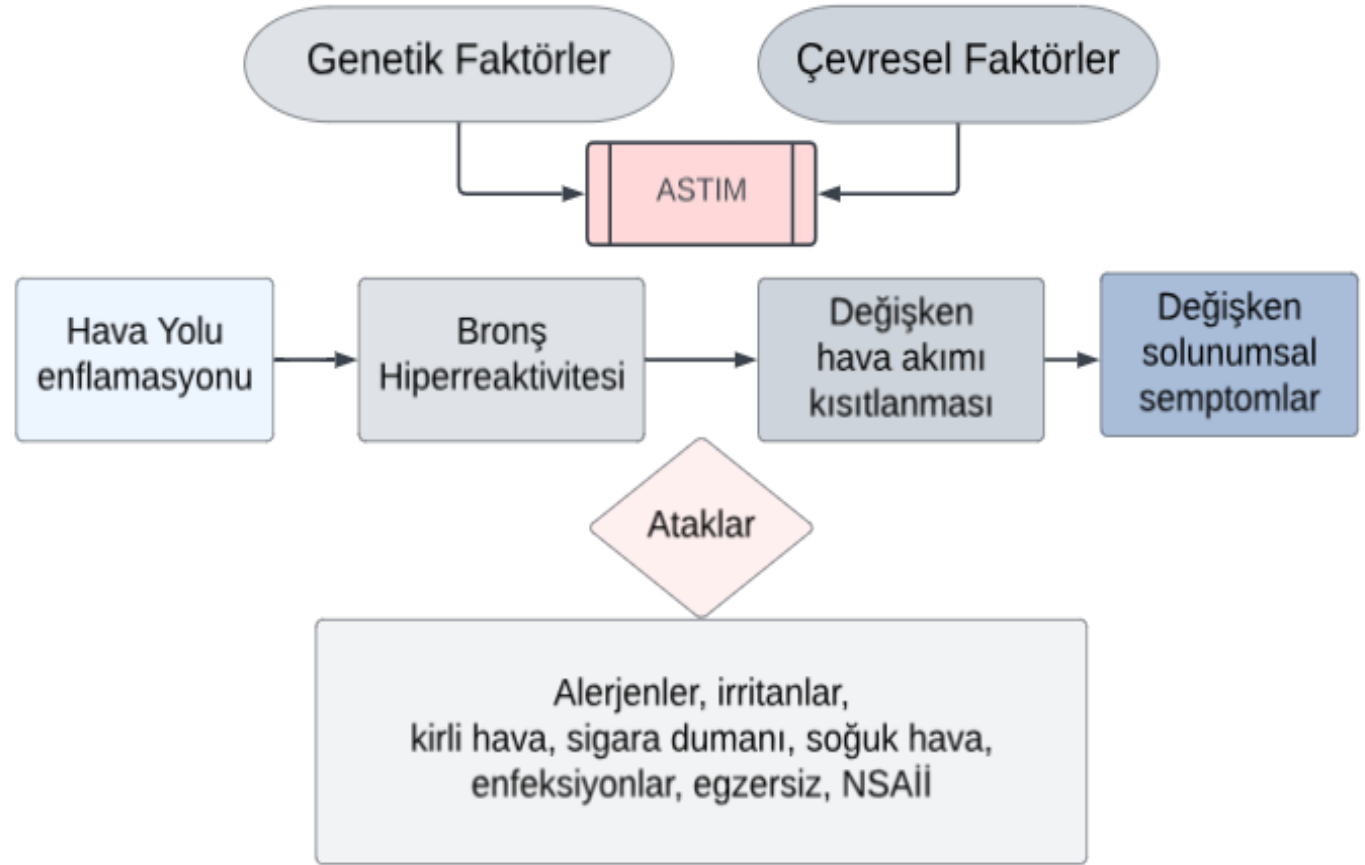
200 'den fazla ülke tarafından indirilmektedir.

Lokal sağlık sistemleri ve ilaçların ulaşılabilirliğine göre uyarlanabilir

Astımda farkındalığı arttırmak

Tüm dünya çapında kapsamlı işbirliğiyle astım gelişimini ve yönetimini iyileştirmek

ASTIMDA TANIM



ASTIM TANIMINDA PÜF NOKTALAR

Heterojen bir hastalık

- Çoğunlukla kronik hava yolu enflamasyonu ile karakterize
- Çoğunlukla bronşial hiperreaktivite ve kronik hava yolu enflamasyonu ile ilişkili
- Ama **şart değil**

Semptomlar veya hava akımı kısıtlanması olmadığında bile

- Bronşial hiperreaktivite ve kronik hava yolu enflamasyonu **persiste** olabilir

Çoğunlukla persiste olan bu özellikler

- Ancak tedaviyle normale dönebilir

ASTIMDA TANI



Astımda Tanı



Öyküde değişken solunumsal semptomların varlığı



Değişken hava akımı kısıtlanmasının doğrulanması

ÖYKÜDE DEĞİŞKEN SOLUNUMSAL SEMPTOMLAR



DEĞİŞKEN HAVA AKIMI KISITLANMASI

HAVA AKIMI KISITLANMASI: FEV₁/FVC <%75-80

DEĞİŞKENLİK (REVERZİBİLİTE)

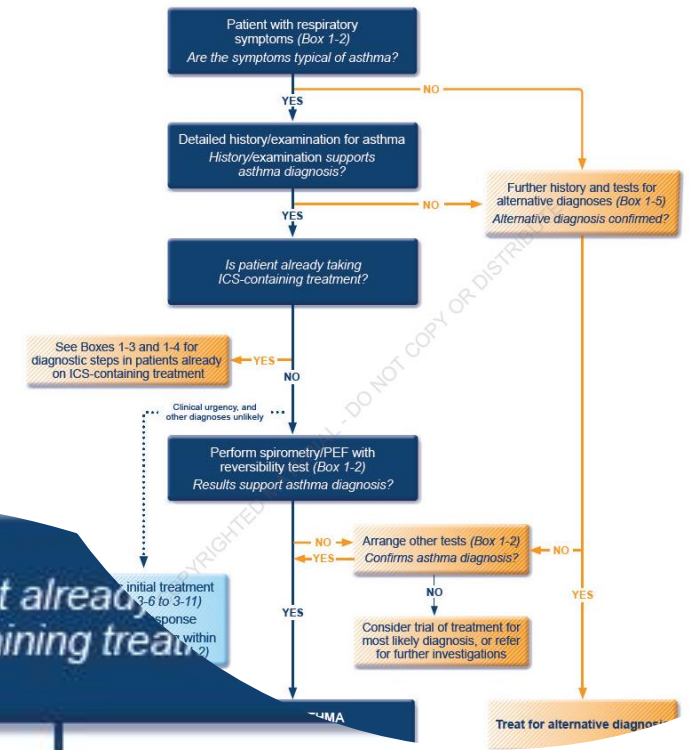
- Bronkodilatör reverzibilitesi: FEV₁'de >200 mL ve >%12 artış
- Günlük PEF değişkenliği >%10
- 4 haftalık antiinflamatuvar tedavi sonrası FEV₁'de >200 mL ve >%12 artış
- Egzersiz testi: FEV₁ 'de >%10 ve >200 mL düşme
- Bronkoprovakasyon test pozitifliği: Metakolin veya histamin ile provakasyonda FEV₁'de ≥%20; standart hiperventilasyon, hipertonic salin veya mannitol ile provakasyonda FEV₁'de ≥%15 düşme
- Vizitler arası değişkenlik: FEV₁'de >200 mL ve >%12 (az güvenilir)

*Pratikte bazal FEV₁'i yüksek olan hastalarda reverzibilite değerlendirilirken, FEV₁'de >200 mL artış; bazal FEV₁'i düşük hastalarda ise % FEV₁'de >%12 artış olması reverzibilite lehine yorumlanabilir (FEV₁'de >200 mL veya >%12 artış)

HAVA AKIMI KISITLANMASI: FEV₁/FVC <%75-80

ASTIMDA TANI (TEDAVİ ALAN HASTADA)

Diagnostic flowchart for clinical practice



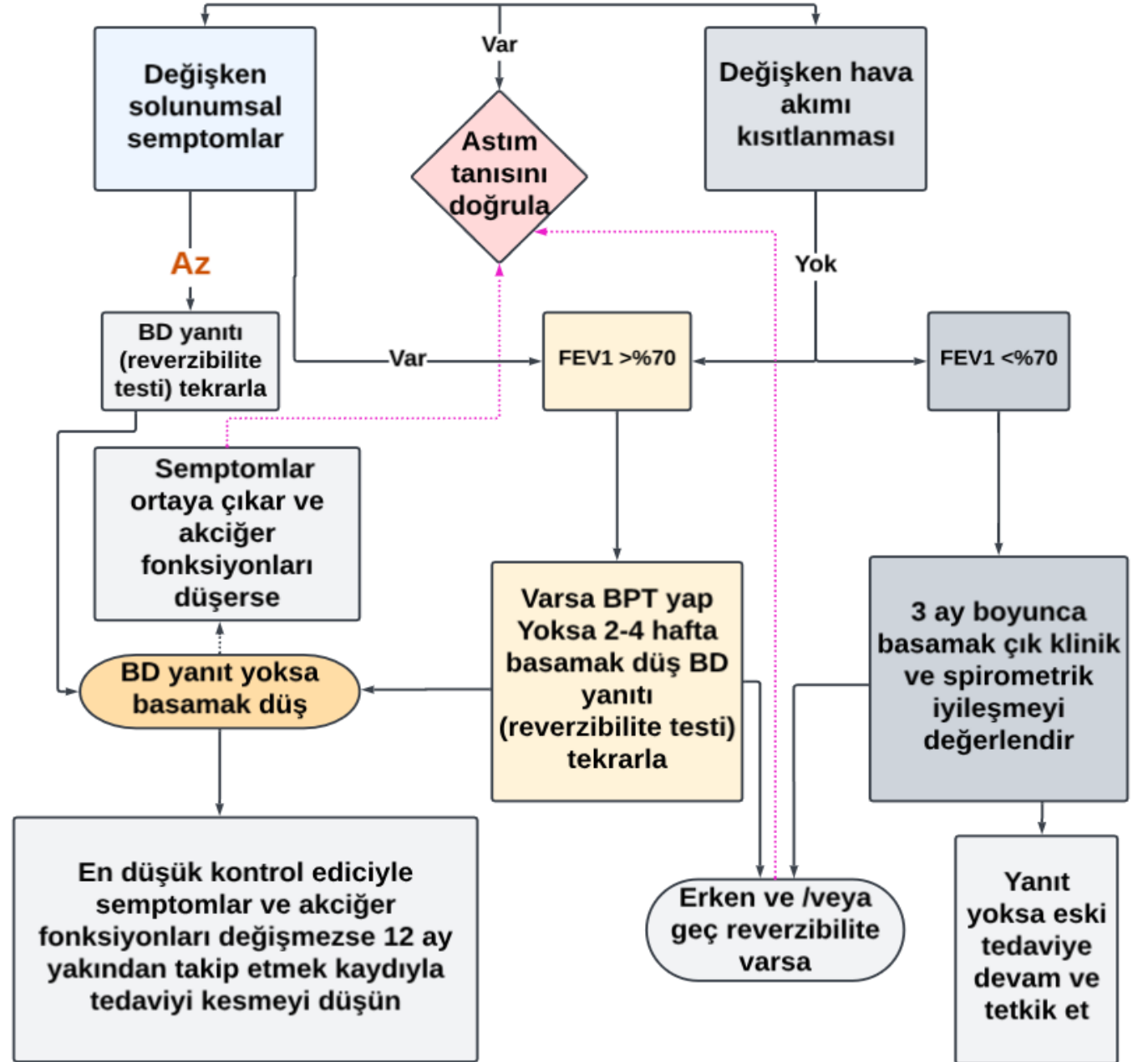
See Boxes 1-3 and 1-4 for diagnostic steps in patients already on ICS-containing treatment

Is patient already taking ICS-containing treatment?

Perform spirometry/PEF with reversibility test (Box 1-2)
Results support asthma diagnosis?

Clinical urgency, and other diagnoses unlikely

Tedavi Almakta Olan Astım Hastasında Tanısal Algoritma



**Tedavi Almakta
Olan Astım
Hastasında
Tanısal
Algoritma**

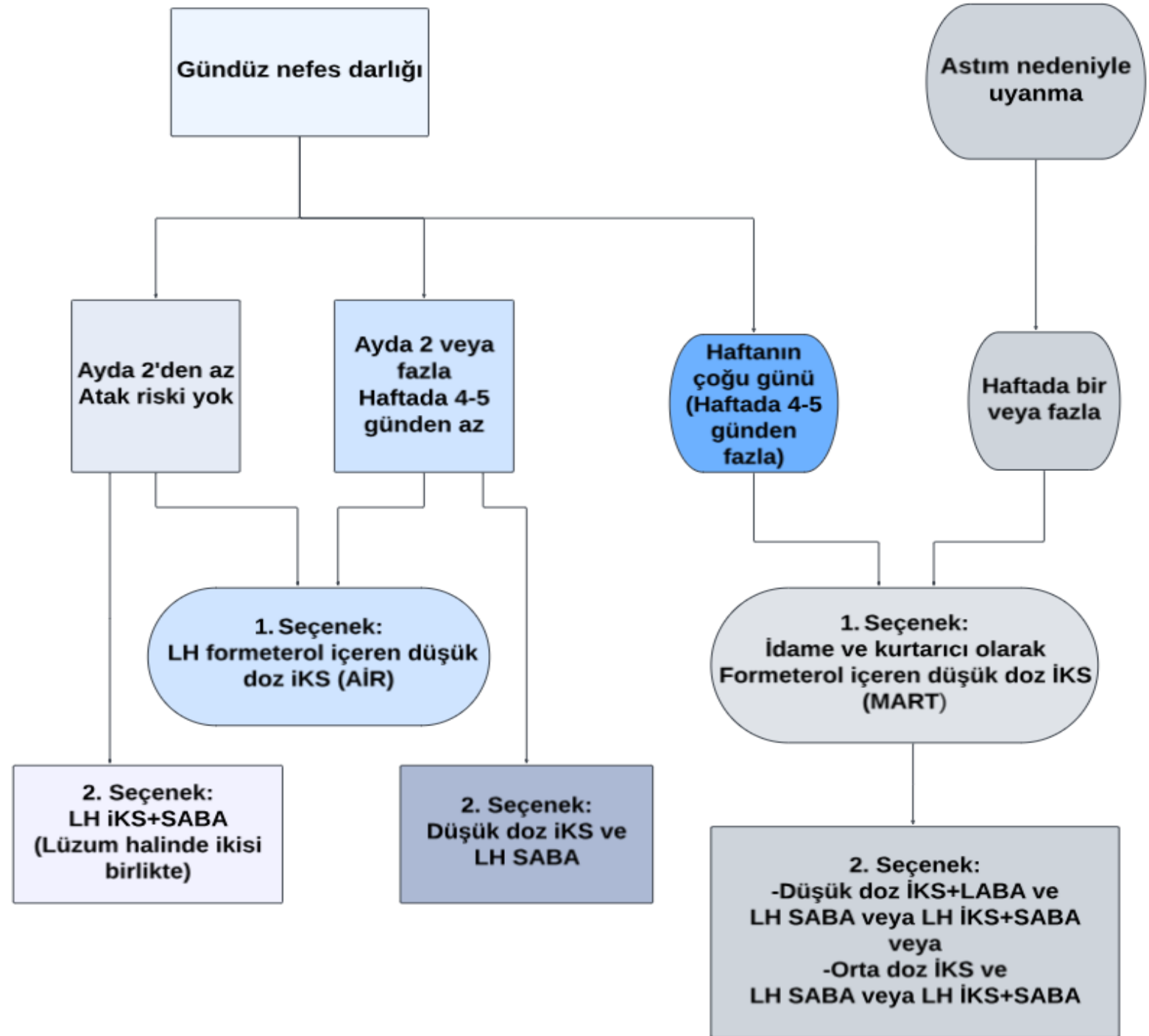
**Persistan solunumsal semptomlar
ve persistan hava akımı
kısıtlanması**

**3 ay boyunca basamak çık klinik ve
spirometrik iyileşmeyi değerlendir**

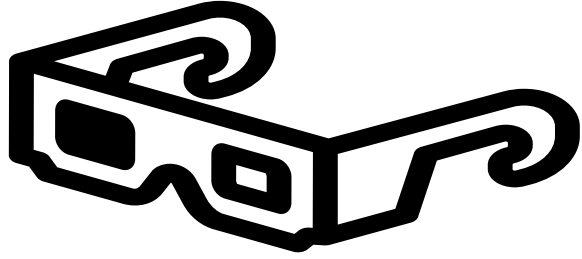
Yanıt yoksa

**Astım KOAH overlap (AKO)
düşün**

YENİ TANI ALAN HASTADA TEDAVİ



ASTIMDA PATOGENİK SÜREÇ-TEDAVİ HEDEFLERİ



Hava yolu inflamasyonu

Bronş hiperreaktivitesi

Bronkokonstruksiyon

Remodeling

- Bronş düz kas kalınlaşması
- Goblet hücre metaplazisi
- Epitelyal hasar
- Subepitelyal fibrozis
- Anjiyogenezis
- Ekstraselüler matriks artışı

HAFİF ASTİM BRONŞİPERRREAKTİVİTESİ

Table 3 Asthma disease characteristics by cohort at Baseline Visit (Screening or Baseline for PC20)

Cohorts	Healthy	Mild	Moderate	Severe	P-value***
N	30	52	55	51	
Pre-BD FEV1 (L)	3.98 (0.81) *	3.35 (0.81)	2.39 (0.62)	2.10 (0.71)	<0.0001
Pre-BD FEV1 (% predicted normal)	103.3 (13.4)	92.7 (14.3)	73.6 (10.4)	65.4 (12.7)	<0.0001
Post-BD FEV1 (L)	4.10 (0.84)	3.61 (0.87)	2.67 (0.66)	2.43 (0.81)	<0.0001
Post-BD FEV1 (% predicted normal)	106.2 (13.7)	101.4 (14.0)	82.7 (10.2)	75.7 (15.4)	<0.0001
Pre-BD FEV/FVC ratio	0.83 (0.06)	0.77 (0.08)	0.66 (0.09)	0.61 (0.09)	<0.0001
Post-BD FVC (% predicted normal)	103.8 (15.9)	105.0 (15.5)	96.4 (11.4)	94.0 (15.1)	0.0004
BDR (%)	2.9 (4.1)	8.5 (8.3)	15.2 (10.3)	18.3 (14.5)	0.0016
BDR (mL)	114.8 (140.6)	265.1 (231.7)	335.2 (234.3)	355.7 (270.6)	0.45
PC20 methacholine (mg/mL)	NA	1.68 (+10.85/-0.26)**	0.93 (+6.49/-0.13)**	0.63 (+2.62/-0.15)**	0.034
ACQ/	NA	0.84 (0.69)	1.33 (0.71)	1.92 (1.01)	<0.0001
Controlled ACQ <0.75 (N, %)	NA	29 (56 %)	10 (18 %)	4 (8 %)	
Partially controlled ACQ 0.75-1.5 (N, %)	NA	13 (25 %)	24 (44 %)	16 (31 %)	<0.0001
Uncontrolled ACQ ≥ 1.5 (N, %)	NA	10 (19 %)	21 (38 %)	31 (61 %)	
AQLQ	NA	5.86 (0.93)	5.68 (1.11)	5.09 (1.28)	0.0016

*Mean (standard deviation) reported by cohort, unless otherwise indicated ** Geometric mean (asymmetric standard deviation) *** p-value (ANOVA F-test, or Fisher's exact test when N, % reported) for differences across severity cohorts, excluding healthy control cohort (based on log-transformed data when geometric means reported)

Hafif astım TANIMI?

%30 ağır atak geçirebilir
Hafife alma

-basamak 1-2 İLE KONTROLDE

-FEV1 >%80

-SON 1 YILDA ATAK YOK
apparently mild asthma

İKS SONRASI FARKLI DEĞİŞKENLERİN DÜZELME SÜRELERİ

- Reddel HK, et al (for American Thoracic Society/European Respiratory Society Task Force on Asthma Control and Exacerbations). Am J Respir Crit Care Med 2009;180:59-99.

HAFİF ASTIMDA BHR VAR
TEDAVİDE BRONKODİLATÖR OLMALI

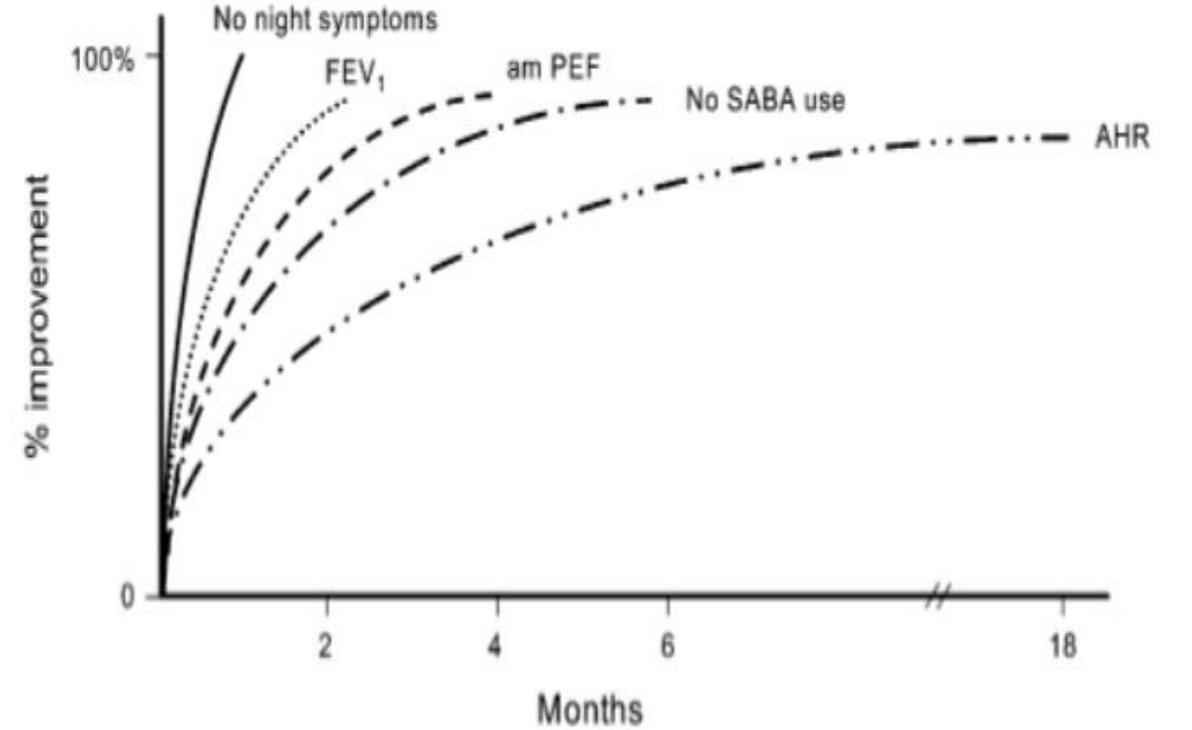
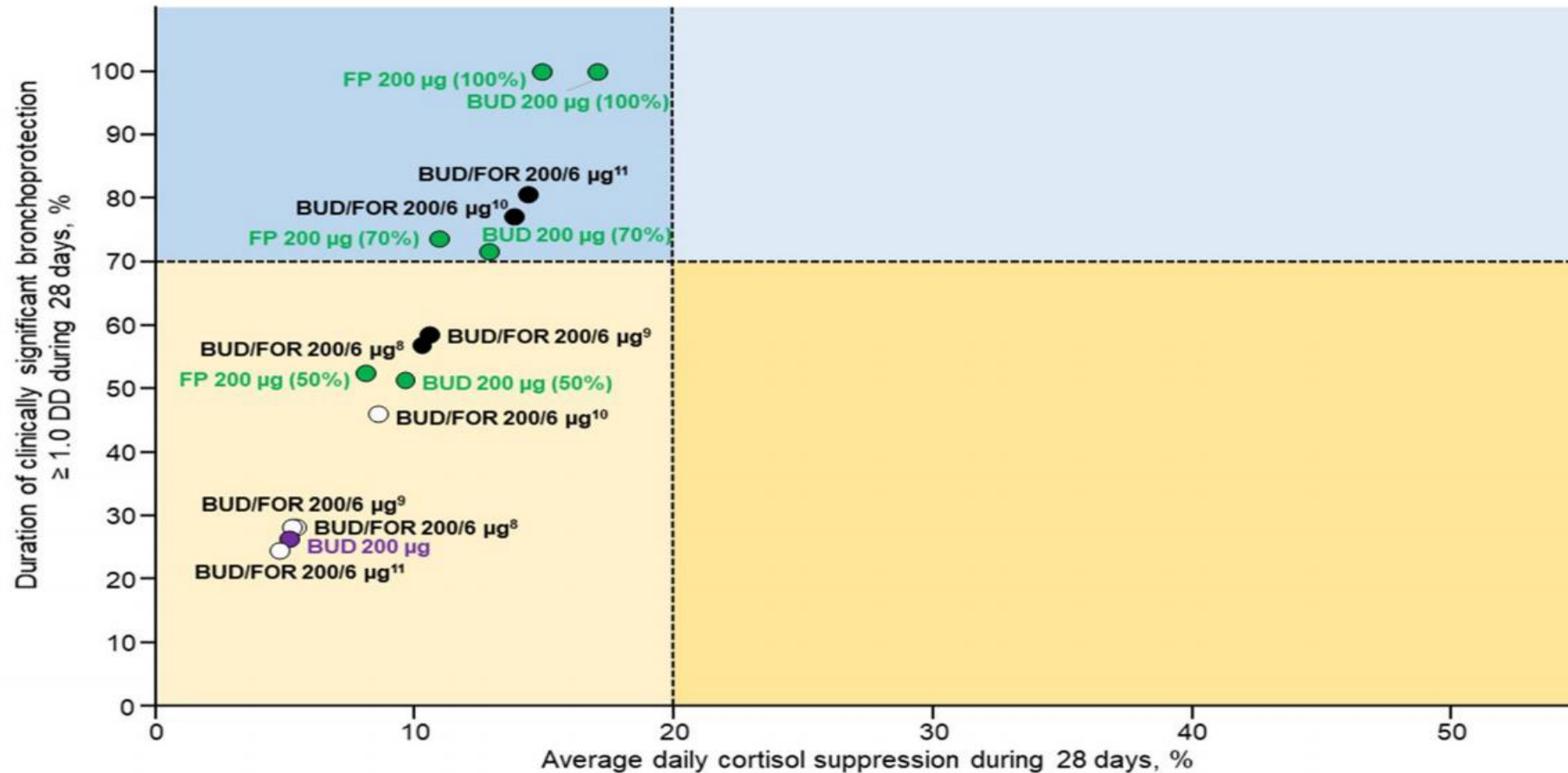


Figure 1. Time-course of improvement in different asthma control outcome variables with inhaled corticosteroid treatment. Reprinted with permission from Reference 418. This figure was constructed with data from Reference 26; the statistical analysis of time to plateau is described in Reference 122. AHR = airway hyperresponsiveness; SABA = short-acting β_2 agonist.

HAFİF ASTIMDA BRONKOPROTEKTİF-YAN ETKİ



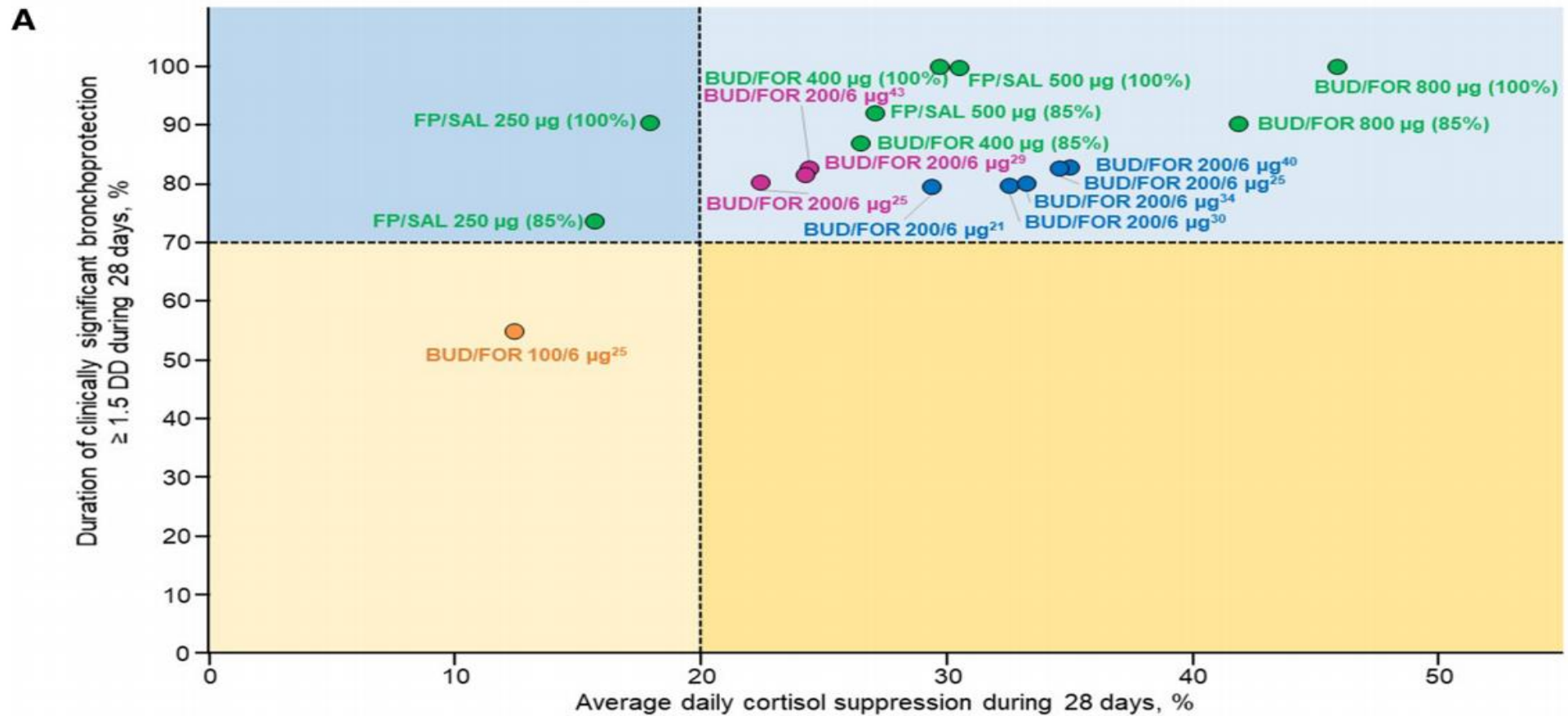
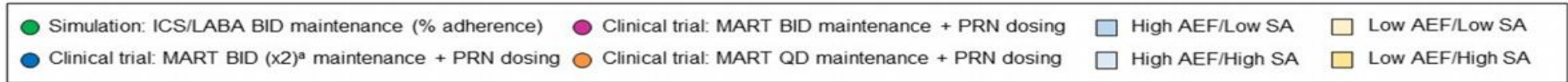
KONTROLSÜZ
VEYA ATAKLA
BAŞVURAN
HASTADA
TEDAVİ

Kontrolsüz astım veya
Akut atakla
başvuran hasta

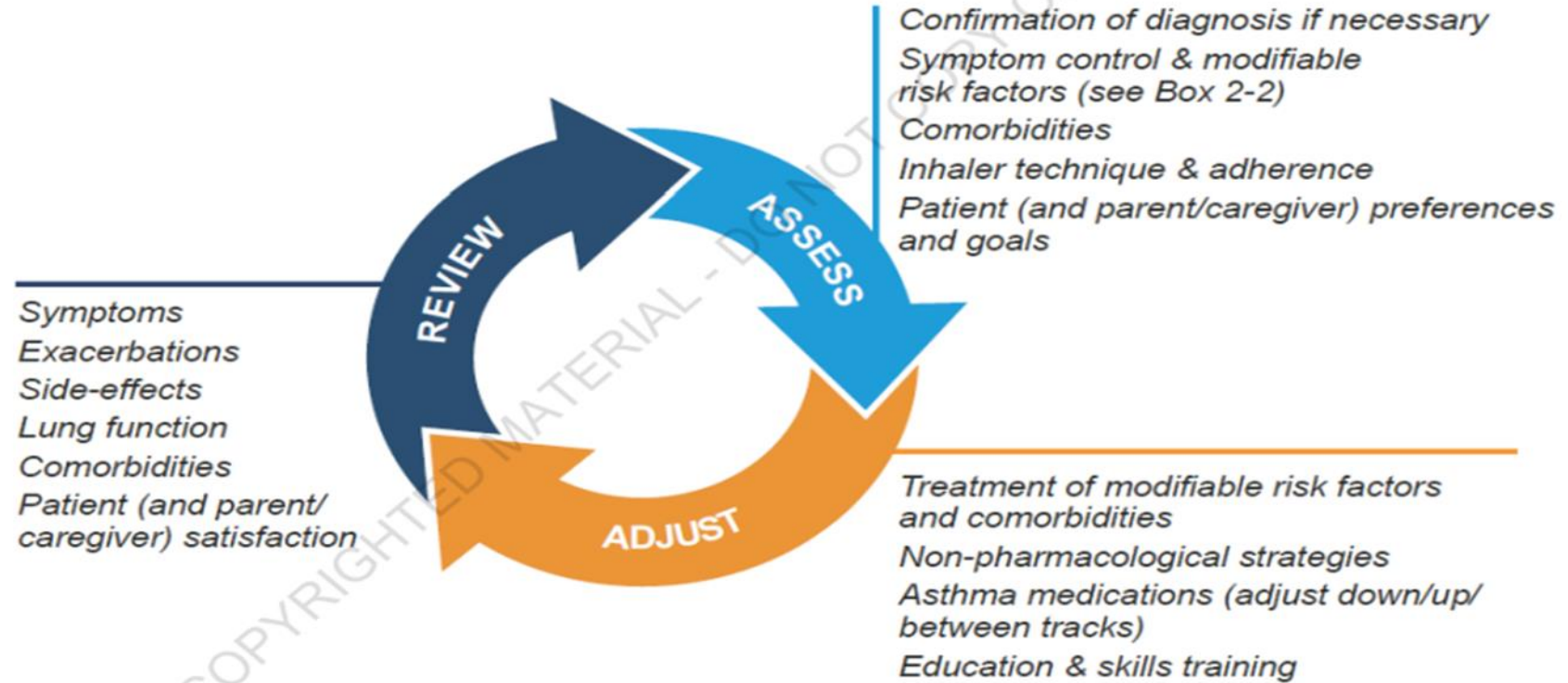
1. Seçenek:
-İdame ve kurtarıcı olarak
Formeterol içeren orta doz İKS
(MART)
-Kısa süreli OKS düşünülebilir

2. Seçenek:
-Orta-yüksek doz İKS+LABA ve
LH SABA veya LH İKS+SABA
-Kısa süreli OKS düşünülebilir
veya
-Yüksek doz İKS ve
LH SABA veya LH İKS+SABA

ORTA ASTIMDA BRONKOPROTEKTİVE-YAN ETKİ



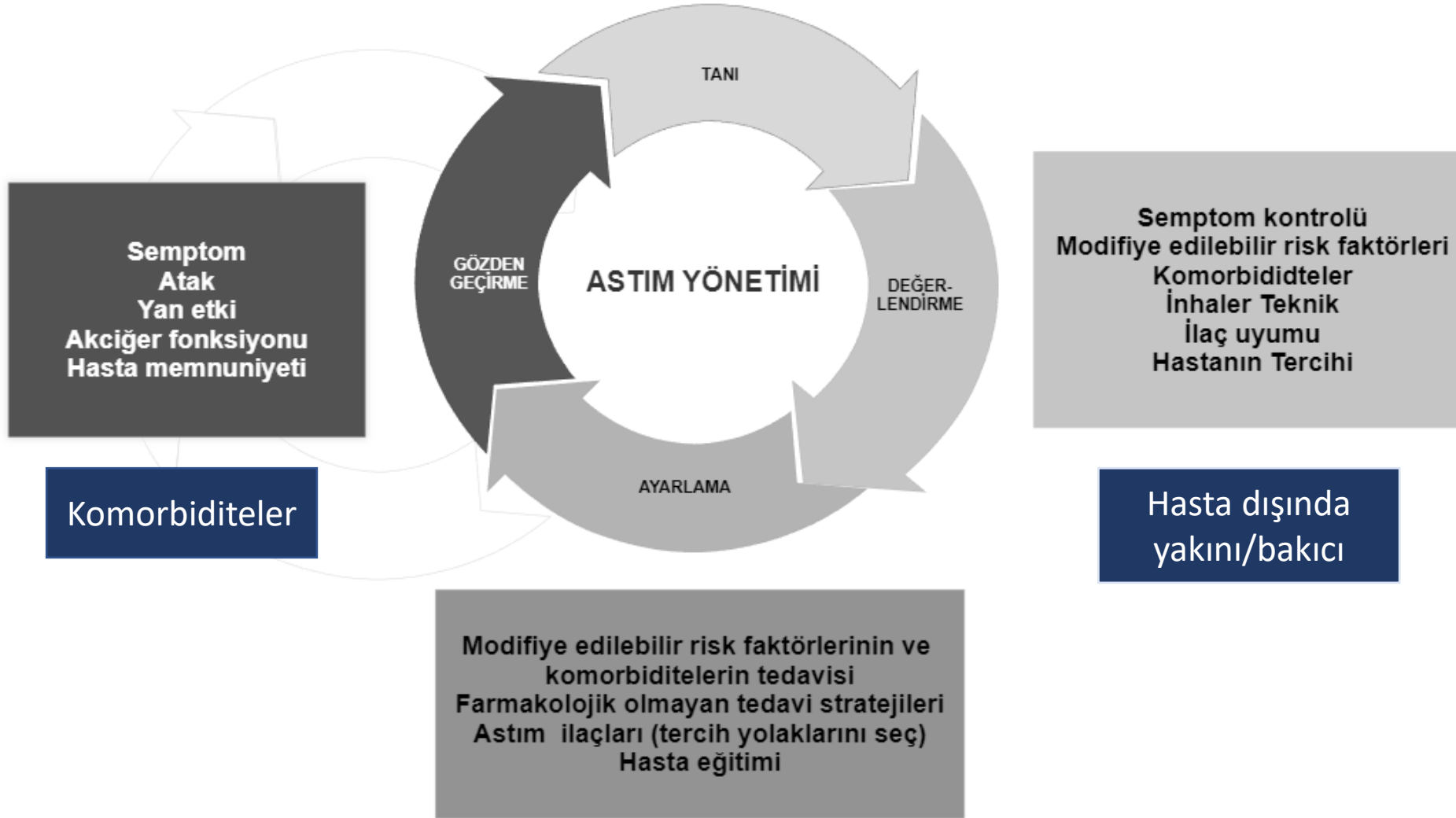
ASTIM YÖNETİM SİKLÜSÜ



Personalized asthma management involves a continual cycle of assessment, adjustment of treatment and review.

- **ASSESS** the patient's symptom control and their risk factors for exacerbations, for decline in lung function and for medication adverse effects (Box 2-2, p.38), with particular attention to inhaler technique and adherence. Assess comorbidities and the patient's goals and preferences, and confirm the diagnosis of asthma if not yet done.
- **ADJUST** the patient's management, based on these assessments. This includes treatment of modifiable risk factors (Box 3-17, p.85) and comorbidities (p.106), relevant non-pharmacologic strategies (Box 3-18, p.88), education and skills training (Chapter 3.3, p.98), and adjustment of medication as required (Chapter 3.2, p.53). For adults and adolescents, the preferred controller and reliever treatment across all steps is with combination ICS-formoterol, as shown in GINA Track 1 (Box 3-12, p.65).
- **REVIEW** the patient in line with the goals of treatment (p.49), reassess factors affecting symptoms, risk of adverse outcomes and patient satisfaction, arrange further investigations if needed, and readjust treatment if needed.

ASTIM YÖNETİM SIKLÜSÜ



ASTIM KONTROLÜ

Semptomların kontrolü

Minimal semptom

Günlük aktivitelerin yapılabilmesi

Astımın kötü prognozu ile ilişkili risk faktörlerinin kontrolü

Atak gelişiminin önlenmesi

Persistan hava akımı kısıtlamasının gelişmesinin önlenmesi

İlaçların yan etkilerinden korunmak

ASTIMDA SEMPTOM KONTROLÜNÜN DEĞERLENDİRİLMESİ

Astım semptom kontrolü			Astım semptom kontrol seviyesi		
Son 4 hafta içinde			Kontrol altında	Kısmi kontrol	KontROLSÜZ
Haftada ikiden fazla gündüz semptomları	Evet	Hayır	Bu bulgulardan hiçbiri yok	1-2 tanesi var	3-4 tanesi var
Astım nedeniyle gece uyanması	Evet	Hayır			
Haftada ikiden fazla kurtarıcı SABA kullanımını FORMETEROL-İKS? SABA-İKS?	Evet	Hayır			
Astıma bağlı aktivite kısıtlılığı	Evet	Hayır			

ATAK İÇİN RİSK FAKTÖRLERİ

Tip 2 enflamasyon Bulguları

- Balgam/kan eozinofilisi
- FeNO yüksekliği
- Alerjik astım

Atak için bağımsız risk faktörleri

- Astım nedeniyle ağır atak
- Entübasyon/YBÜ yatışı

Yüksek doz SABA

- Yılda 3 kutudan (200x3=600 puf) fazla kullanım atak riski
- Yılda 12 kutu (1 kutu/ay) mortalite riski

Yüksek doz SABA

- Yılda 3 kutudan (200x3=600 puf) fazla kullanım atak riski
- Yılda 12 kutu (1 kutu/ay) mortalite riski

Yetersiz İKS

- Reçete edilmemiş
- Hasta uyumsuzluğu
- Yanlış inhaler teknik

Komorbiditeler

- GER
- Rinosinüzit, nazal polip
- OSA
- Obezite
- Anksiyete-depresyon

Doğrulanmış besin/ilaç alerjisi NSAİ ile astım alevlenmesi

Maruziyet: sigara, alerjen, kirli hava

Psikososyal /sosyoekonomik problemler

Düşük FEV₁ (<%60), artmış bronkodilatör reverzibilite

ASTIM KONTROLÜ

Semptomların kontrolü

Minimal semptom

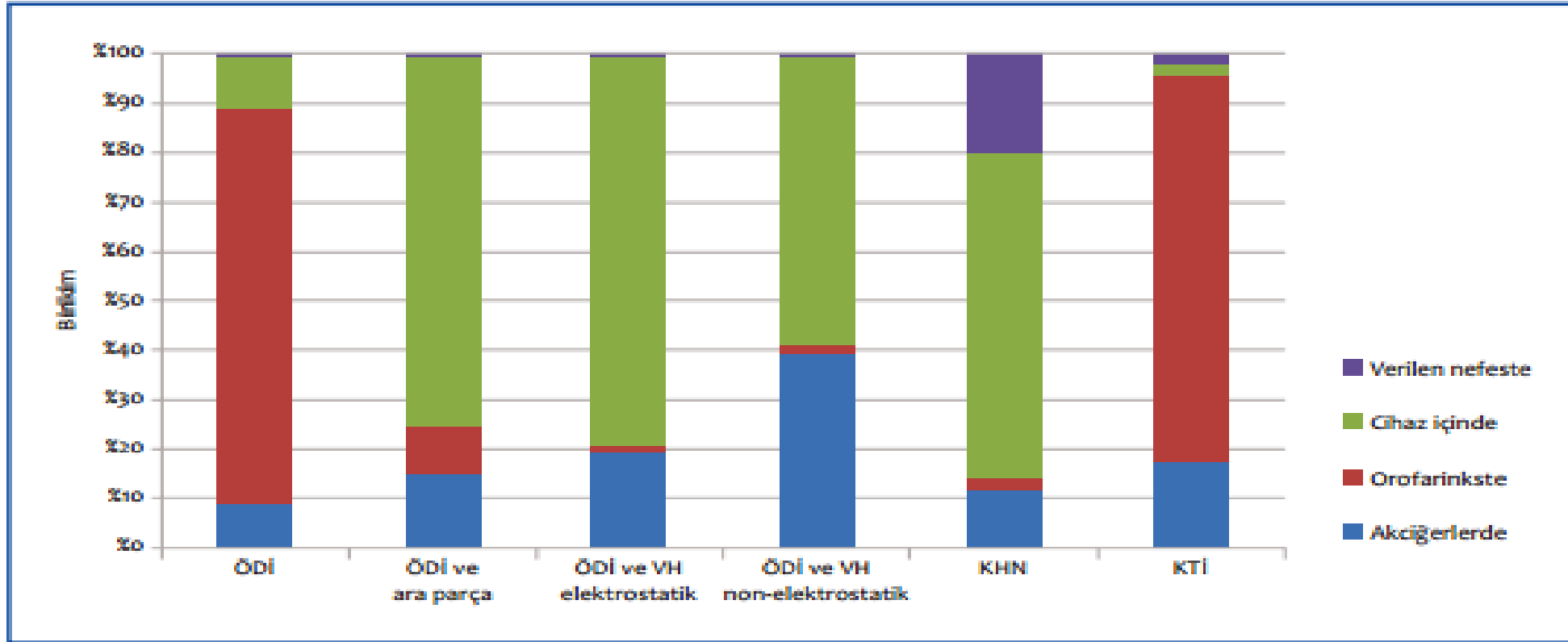
Günlük aktivitelerin yapılabilmesi

Astımın kötü prognozu ile ilişkili risk faktörlerinin kontrolü

Atak gelişiminin önlenmesi

Persistan hava akımı kısıtlamasının gelişmesinin önlenmesi

İlaçların yan etkilerinden korunmak



Şekil 2. Mevcut inhalasyon cihazlarında ilaç birikimleri. Akciğerlere ulaşan, orofarinkste ve cihaz içinde tutulan ve verilen nefesle kaybedilen ilaç yüzdelerindeki değişiklikler renklerle gösterilmiştir.

ÖDİ = ölçülü doz inhaler; VH = valfli hazne; KHN = küçük hacimli nebülizer;

KTİ = kuru toz inhaler

(Kaynak 1 ve 7'den izinle yeniden düzenlenmiştir)

İNHALER SEÇİMİ VE ÇEVRESEL FAKTÖRLER

- İKS astımda atak riskini ve astımla ilgili mortaliteyi azaltır
- Farklı inhaler tipler; ÖDİ, KTİ, kapsül, breath actuated, mist inhaler, nebul.
- Farklı inhaler teknik
 - Prime/dont prime
 - Sallama /sallama gerektirmeyen
 - Twist/flip/press (Bükme, çevirme, basma)
 - Fast/slow
 - Haftalık yıkanan/nemlendirilmemesi gereken

Farklı farklı inhaler

Daha fazla hata

- Bazı inhalerler bazı hastalar için uygun değil ;kognitif, tremor



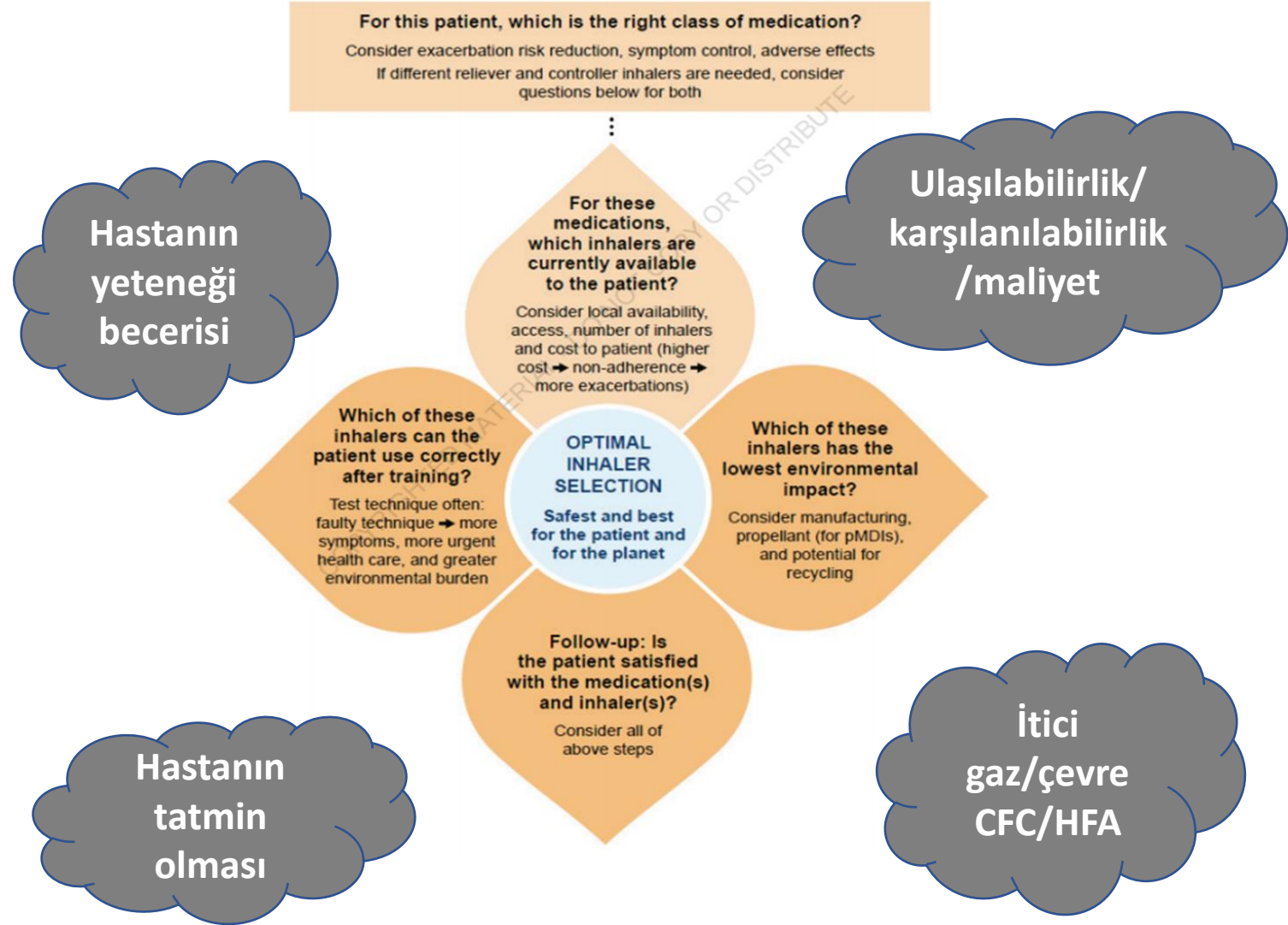
Çoğu hastanın inhaler tekniği yanlış

- Yanlış inhaler teknik
- Daha fazla semptom
- İlaç uyumunda azalma
- Daha fazla atak

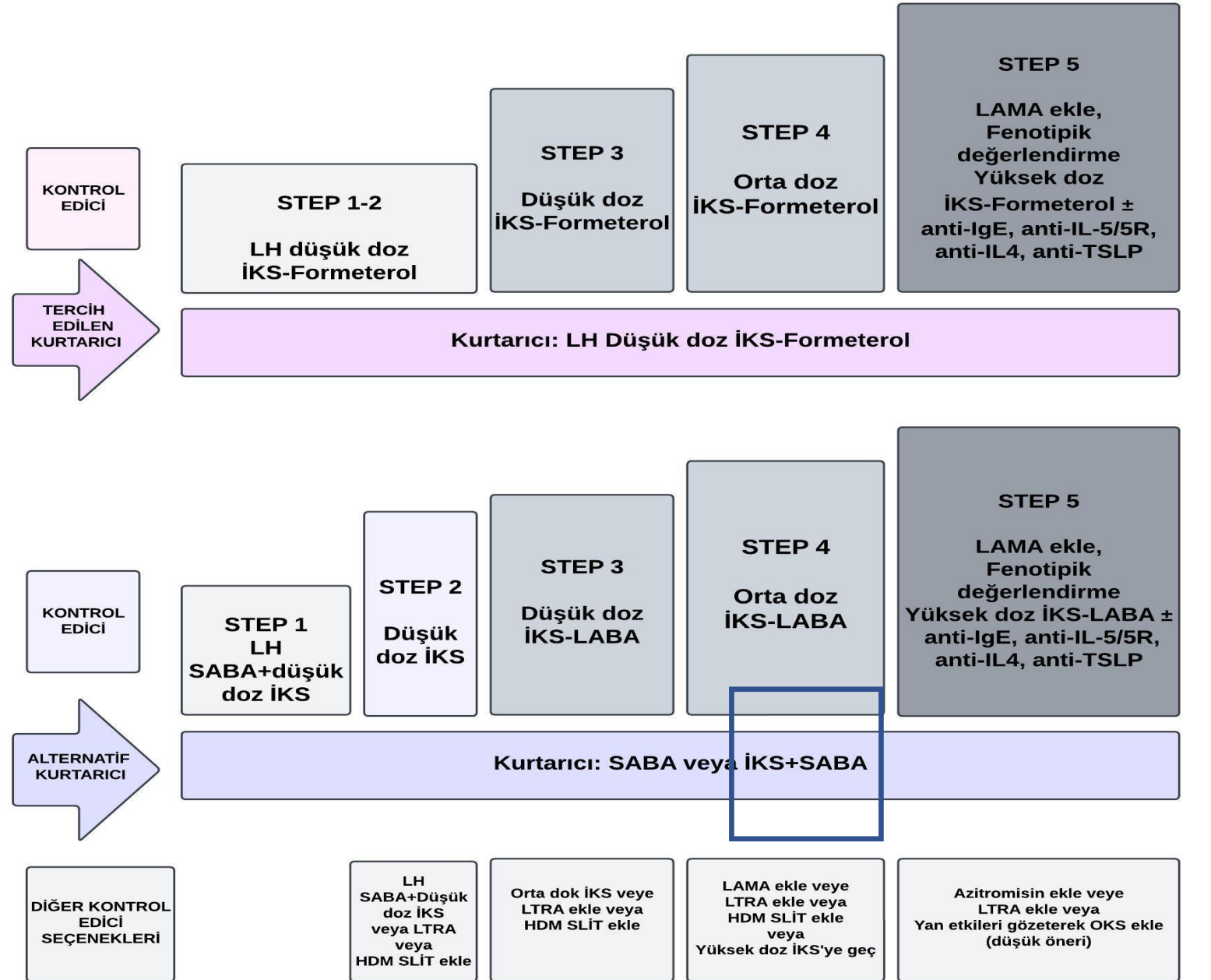


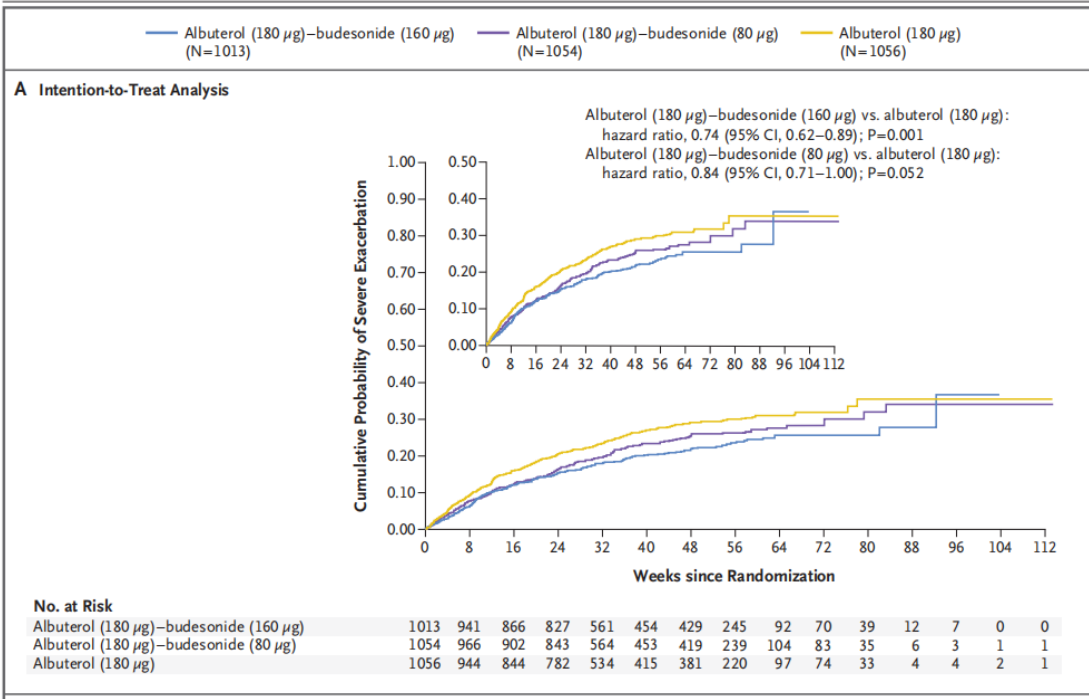
İNHALER SEÇİMİ

Box 3-21. Shared decision-making between health professional and patient about choice of inhalers



ASTIMDA BASAMAK TEDAVİSİ GINA 2023





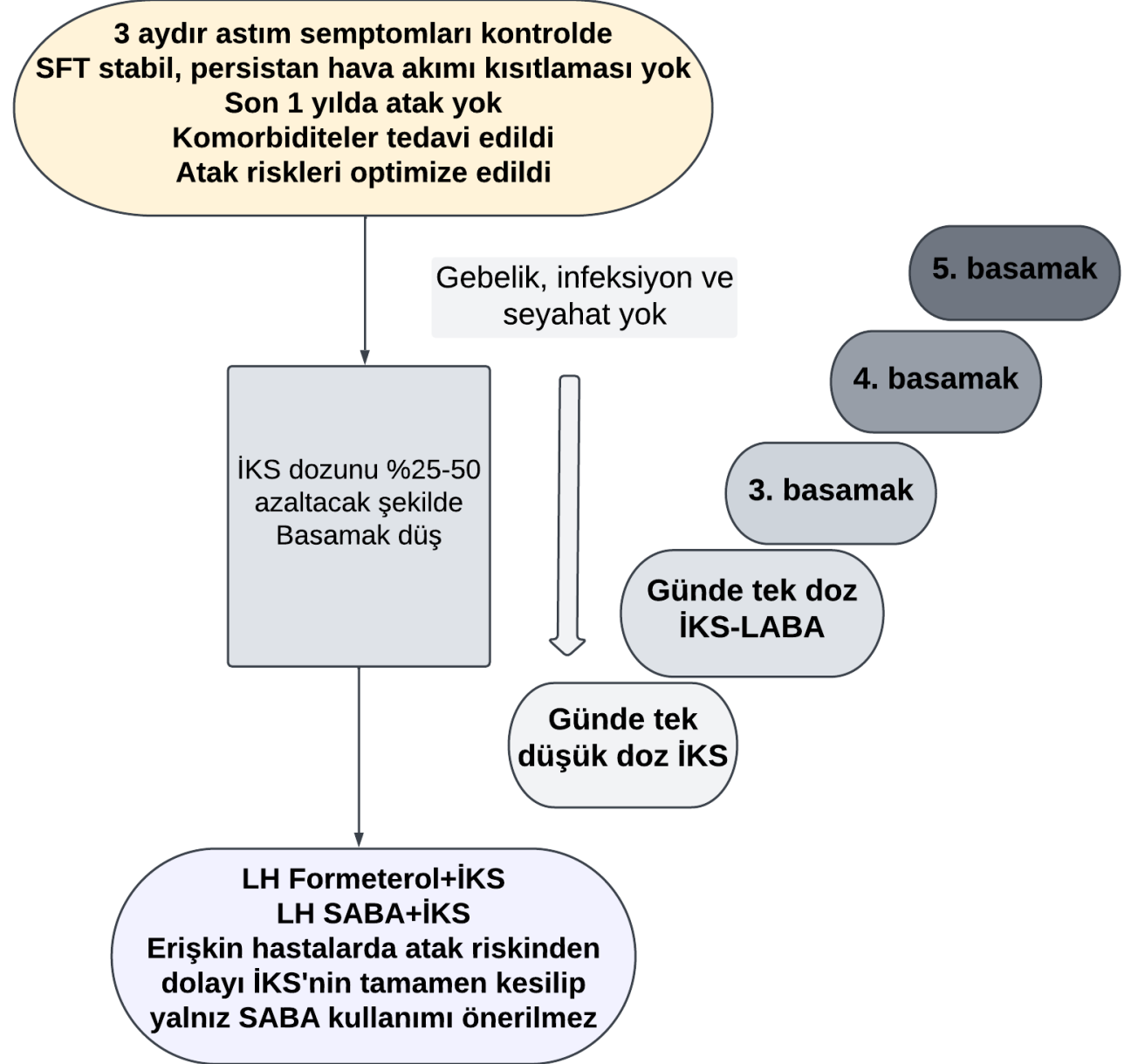
Albuterol–Budesonide Fixed-Dose Combination Rescue Inhaler for Asthma

Alberto Papi, M.D., Bradley E. Chipps, M.D., Richard Beasley, D.Sc., Reynold A. Panettieri, Jr., M.D., Elliot Israel, M.D., Mark Cooper, M.Sc., Lynn Dunsire, M.Sc., Allison Jaynes-Ellis, M.D., Eva Johnsson, M.D., Robert Rees, Ph.D., Christy Cappelletti, Pharm.D., and Frank C. Albers, M.D.

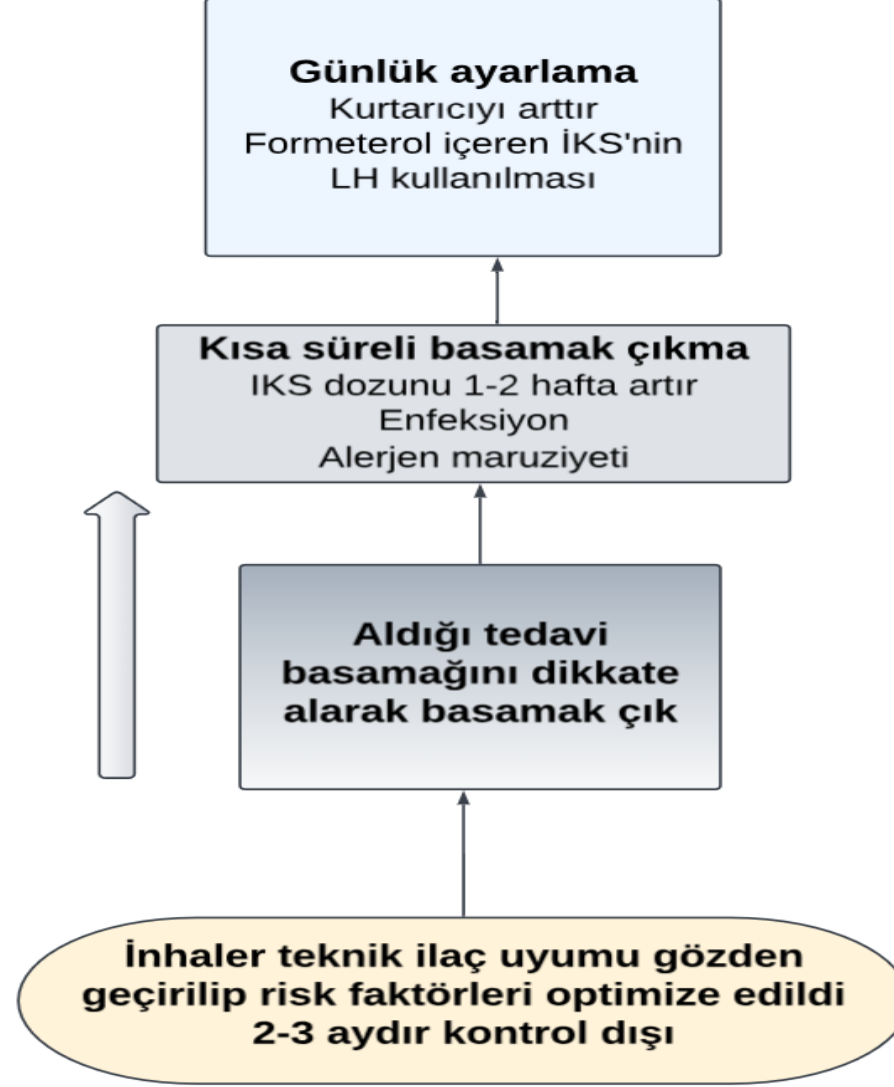
BASAMAK 3-5
2. SEÇENEK KURTARICI
IKS-SABA
NASIL EKLENDİ? MANDALA
RKÇ:N:3132 24 HAFTA

- **ALBUTEROL-BUDESONİD FİX KOMBİNASYON**
- **AKCİĞER ULAŞAN (DELİVERED DOSE): 90/80**
- **2 PUF 180/160**
- **ÖLÇÜLEN DOZ (METERED DOSE):100/100**
- **2 PUF 200/200**
- **HR:0.74 ATAK RİSKİ %26 DAHA AZ**

ASTIMDA BASAMAK DÜŞME



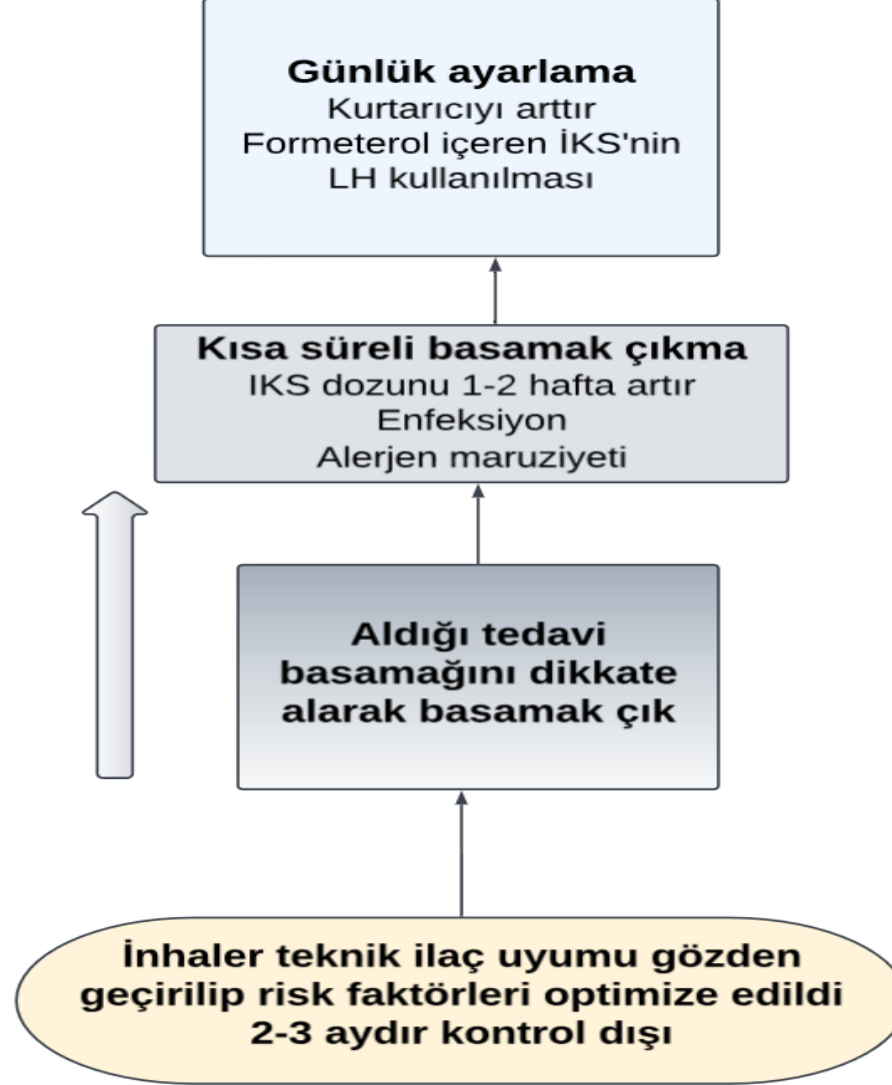
ASTIMDA BASAMAK ÇIKMA



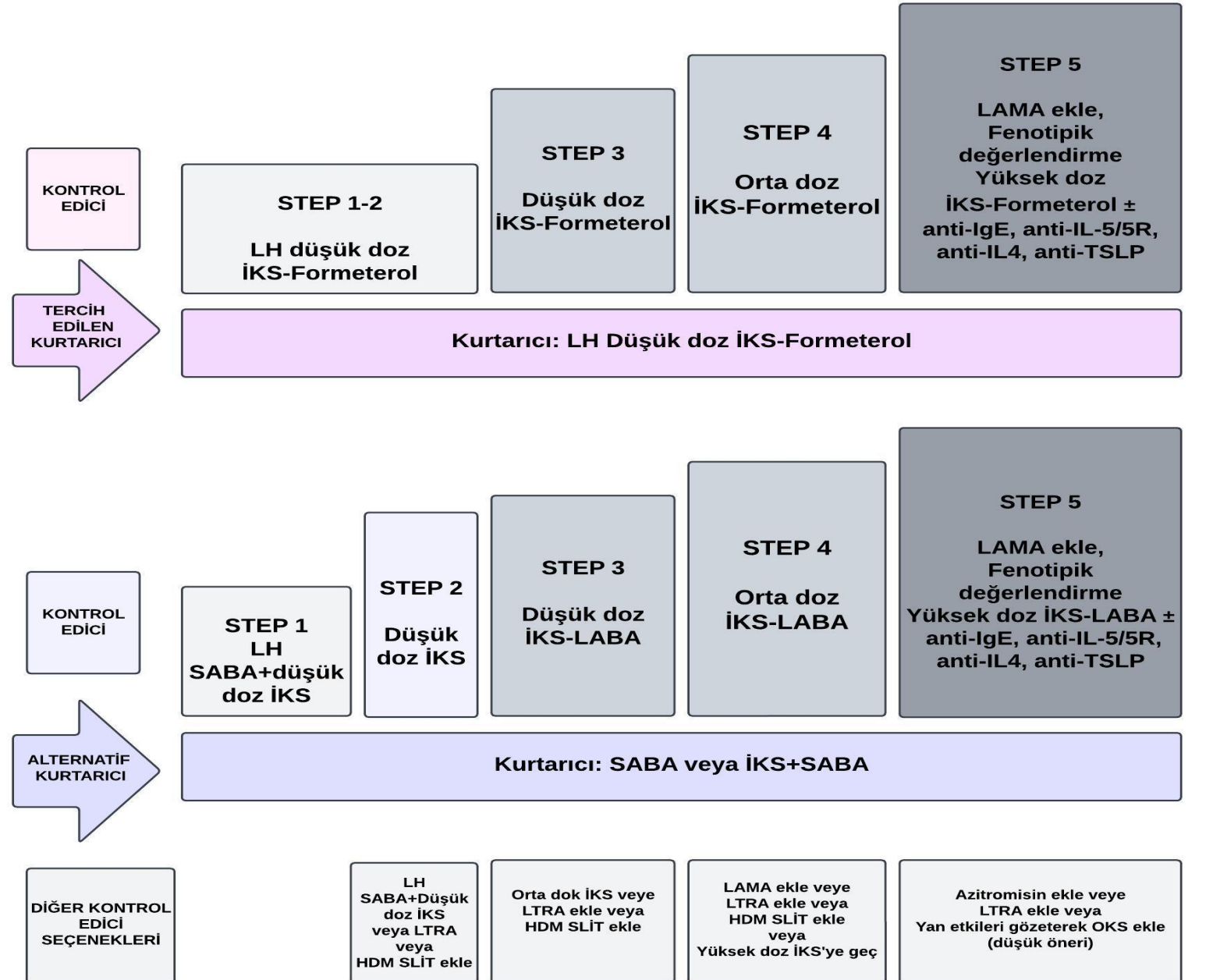
YAZILI EYLEM PLANI

HASTANIN ALMAKTA OLDUĐU TEDAVİ	ASTIM KÖTÜLEŞMESİNDE KISA SÜRELİ DEĞİŞİKLİK	KANIT DÜZEYİ
Kurtarıcı kullanımını artır		
Düşük doz İKS-formoterol (AİR)	İhtiyaca göre İKS-formoterol kullanım sıklığını artırır	A
Kısa etkili beta-agonist SABA	SABA kullanım sıklığını artırır, MDI için spacer ekle	A
Kontrol edici tedaviyi artır		
Düzenli ve gerektiğinde İKS-formoterol (MART)	Düzenli İKS-formoterole devam et ve ihtiyaç halinde İKS-formoterolü artır Budesonid kombinasyonunda Formeterol için maksimum günlük ölçülen doz 72 mcg, akciğere ulaşan doz 54 mcg Beklometazon kombinasyonunda Formeterol için maksimum günlük ölçülen doz 48 mcg, akciğere ulaşan doz 36 mcg olacak şekilde ayarlanır	A
Düzenli İKS, gerektiğinde SABA	İKS'yi dört katına çık	B
Düzenli İKS-formoterol, gerektiğinde SABA	İKS-formoterol'ü dört katına çık	B
Düzenli İKS-diğer LABA gerektiğinde SABA	Daha yüksek doz başka bir İKS-LABA kombinasyonuna geç veya ayrı olarak dört kat artacak şekilde ilave İKS ekle	B D
Oral kortikosteroid ekle, hekimini ara		
OKS	Ağır atak durumunda (PEF/FEV1 <%60 beklenenin veya kişisel en iyi değerini) veya 48 saat içinde tedaviye yanıt yoksa OKS ekle	A
	40-50 mg/gün prednizolon ya da eş değeri 5-7 gün	D
	İki haftadan kısa süreli kullanımlarda azaltarak kesmeye gerek yok	B

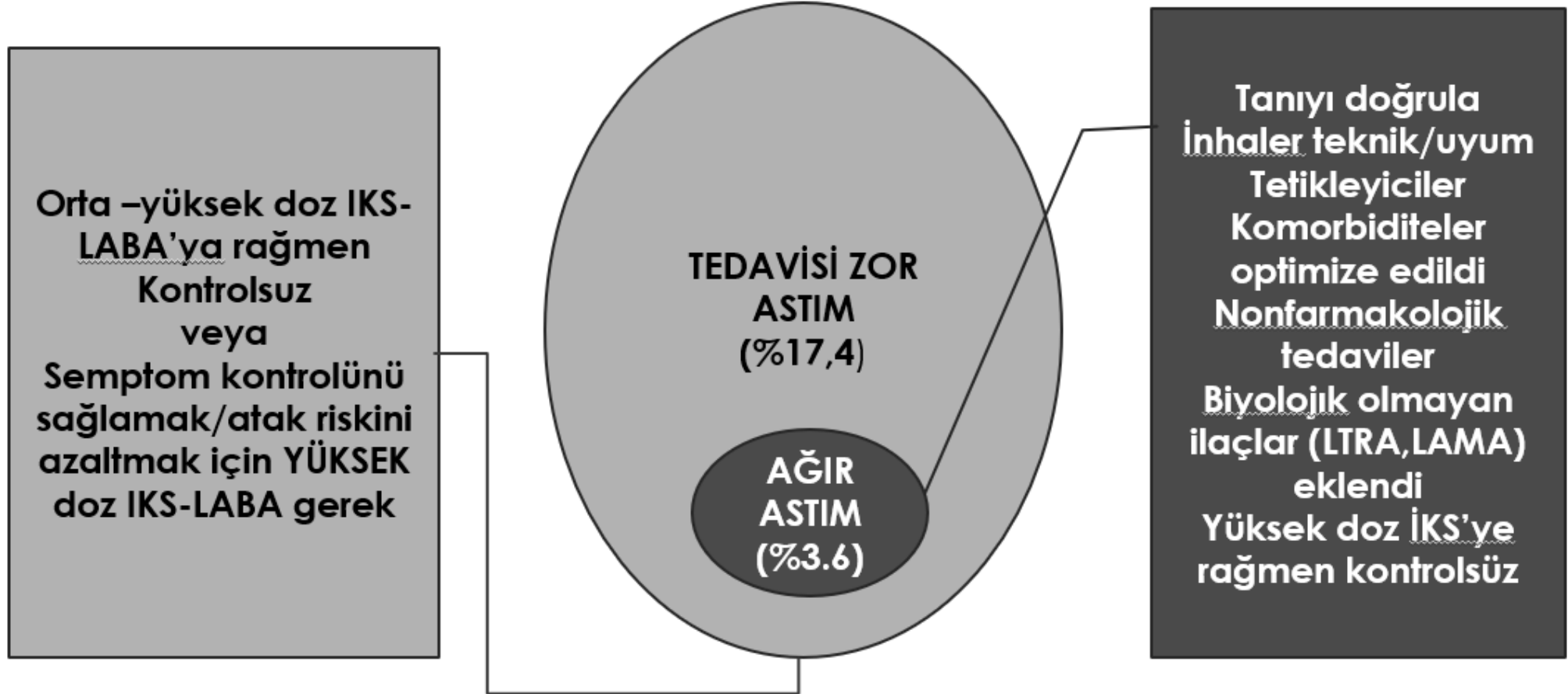
ASTIMDA BASAMAK ÇIKMA



ASTIMDA BASAMAK TEDAVİSİ GINA 2023



ZOR ASTIM- AĞIR ASTIM AYRIMI



KONTROLSÜZ ASTIM TANIMI

Orta-yüksek doz İKS-LABA
(4-5. basamak)

- Tedaviye rağmen

En az 1 tanesi

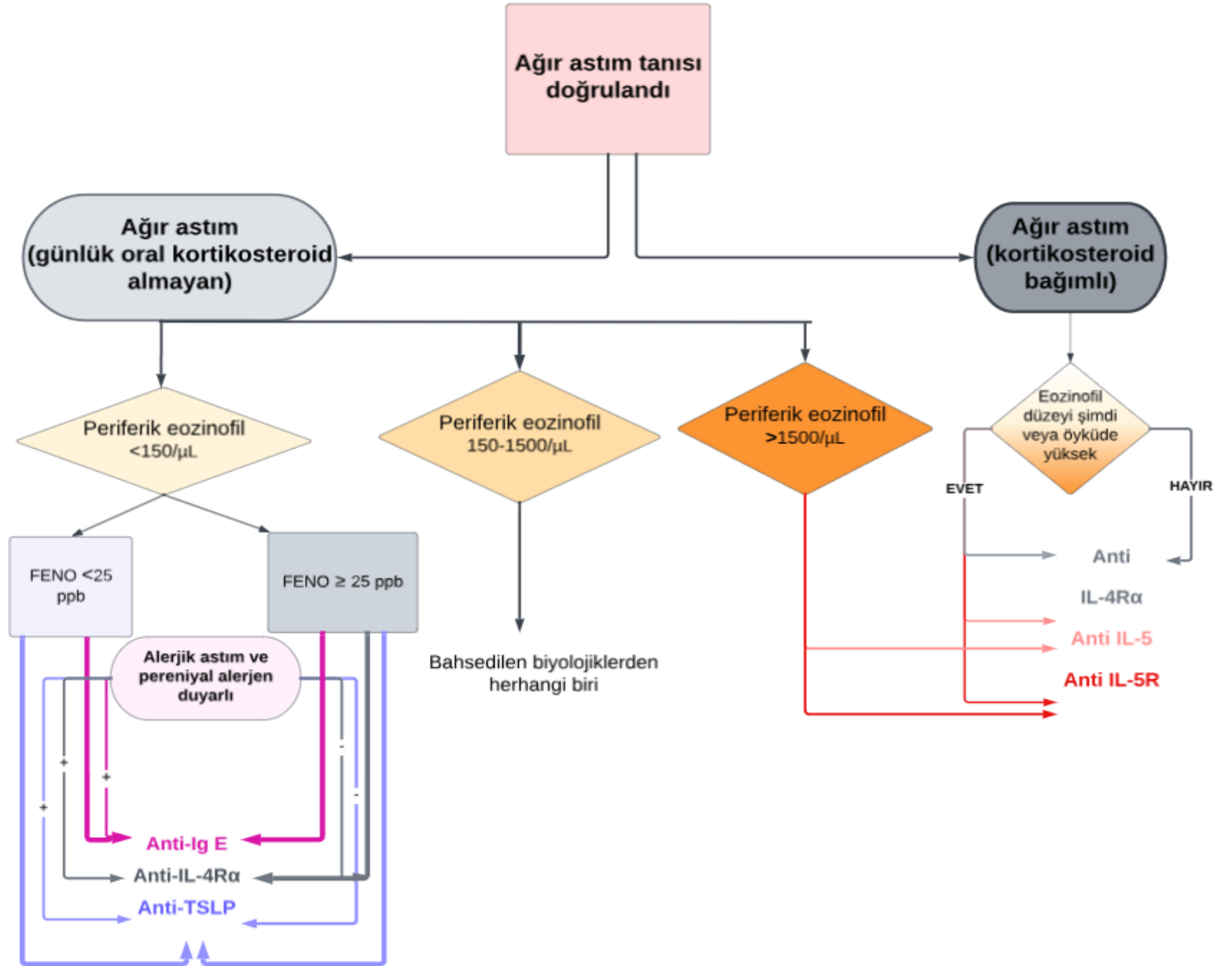
- ACQ>1,5 veya AKT<20 veya GINA/NAEPP kontrol dışı
- $2 \geq$ atak (3 gün< sistemik steroid kullanımı)
- $1 \geq$ ciddi atak: Yatış, YBÜ, mekanik ventilasyon

$FEV_1 < \%80$, $FEV_1/FVC < LLN$: Şart değil (ATS/ERS 2014 tanımında var)

FDA ONAYLI BİYOLOJİKLER

Biyolojik Ajan	Hedef Bölgesi	Doz/Uygulama Şekli	Endikasyon	Beklenen Yararlar	Riskler
Omalizumab (Novartis, Switzerland)	IgE	2-4 hafta ara ile her IgE IU/mL başına 0,016 mg/kg s.c.	≥6 yaş, pereniyal alerjen duyarlılığı olan yüksek doz İKS-LABA tedavisine rağmen sık gece gündüz semptomu olan, birden fazla ağır atak öyküsü olan, FEV ₁ <%80 Total IgE 30-1500 IU/mL, 20-150 kg ağırlığında olan hastalar	Astım ataklarında azalma (%44) ve semptomlarda ve yaşam kalitesinde önemli iyileşme, FEV ₁ 'de yükselme ve steroid gereksiniminde hafif azalma	Anafilaksi
Mepolizumab (GlaxoSmithKline, Brentford, UK)	IL-5	4 haftada bir 100 mg s.c.	≥6 yaş, en az 6 aydır kortikosteroid bağımlı kontrollü veya kontrolsüz astım veya yüksek doz İKS-LABA ve 3. kontrol ediciye rağmen en az 3 gün sistemik steroid kullanmayı gerektirecek 2 ve üzeri atak öyküsü olan kontrolsüz ağır eozinofilik astım (Periferik eozinofil ≥150 hücre/μL, başvuru anında veya steroid altında; ≥300 hücre/μL, son 1 yılda)	Astım ataklarında azalma (%47-53) ve semptomlarda önemli iyileşme, FEV ₁ 'de iyileşme ve steroid bağımlı astımda steroid kesilebilir	Herpes Zoster
Reslizumab (Teva Pharmaceuticals, Petah Tikva, Israel)	IL-5	4 haftada bir 3mg/kg i.v.	≥18 yaş, yüksek doz İKS-LABA tedavisine rağmen en az 1 kere sistemik steroid gerektiren atak öyküsü olan ağır eozinofilik astım (Periferik eozinofil ≥400 hücre/μL)	Astım ataklarında azalma (%55-61), FEV ₁ ve semptomlarda hafif iyileşme, steroid bağımlı astımda düşünülebilir	Anafilaksi Geçici kreatinin fosfokinaz (CK) artışı
Benralizumab (MedImmune, Gaithersburg, USA; ve AstraZeneca, Cambridge, UK)	IL-5R α	İlk 3 doz 4 haftada bir 30 mg; daha sonra 8 hftada bir 30 mg s.c.	≥12 yaş, yüksek doz İKS-LABA tedavisine rağmen kontrolsüz ağır eozinofilik astım (Periferik eozinofil ≥300 hücre/μL)	Astım ataklarında azalma (%40-70), FEV ₁ 'de iyileşme ve steroid bağımlı astımda steroid kesilebilir	Eozinofil sayısında uzun süreli azalma
Dupilumab (Regeneron, Tarrytown, USA ve Sanofi, Paris, France)	IL-4R α	2 haftada bir 200 mg veya 300 mg s.c. (İlk doz 400 mg veya 600 mg olarak verilir)	≥12 yaş, yüksek doz İKS-LABA tedavisine rağmen kontrolsüz ağır eozinofilik astım (Periferik eozinofil ≥ 150-1500 hücre/μL veya FeNO ≥25 ppb)	Astım ataklarında azalma (%56), FEV ₁ 'de ve semptomlarda önemli iyileşme, steroid kullanımında hafif azalma	Eozinofili, Konjunktivit
Tezepelumab (AMG-157/ MEDI9929) (Amgen ve Medimmune)	TSLP	4 haftada bir 210 mg s.c.	≥12 yaş, son 1 yıl ağır atakları olan non tip 2 astımda da düşünülebilir	Astım ataklarında azalma (%30-70), FEV ₁ 'de ve semptomlarda önemli iyileşme var ancak steroid kullanımında azalma yapmamış.	Bilgi yok

AĞIR ASTIMDA BİYOLOJİK SEÇİMİ




ATOPIK-EOZİNOFİLİK OVERLAP HASTADA OMALİZUMAB-MEPOLİZUMAB

Observational Study

OPEN

Comparison of omalizumab and mepolizumab treatment efficacy in patients with atopic and eosinophilic “Overlap” severe asthma

Biological agent preference in atopic-eosinophilic severe asthma

Fatma Merve Tepetam, MD^{a,*},  Ali Burkan Akyıldız, MD^a, Şeyma Özden, MD^a, Cihan Örcen, MD^b, Tuğçe Yakut, MD^c, Özge Atik, MD^a

