

SOLUNUM BULUŐMALARI

MUĐLA

13-14 Haziran 2022
Hilton Dalaman Sarigerme, MuĐla



ASTIMDA KRONİK TEDAVİ

Nurhan SARIOĐLU

Balıkesir Üniversitesi Tıp Fakóltesi

GöĐüs Hastalıkları AD

Tedavi Hedefleri

Uzun Dönem Hedefler

- Semptom kontrolünü sağlamak
- Normal aktiviteyi sürdürmek
- Risk azaltma
 - Ölüm riski, ataklar azaltmak,
 - Persistan hava akımı kısıtlanması
 - Yan etkileri azaltmak



Gelecek riskler- Atak riskini arttıran durumlar



- **Astım semptom kontrolünün bozulmuş olması**
- **Tedavi: Yüksek doz SABA** (ayda ≥ 1 kutu --mortaliteyi \uparrow)
 - Yetersiz IKS (reçete edilmemiş, uyumsuz, yanlış inhaler teknik)
- **Diğer medikal durumlar**
 - Obezite, Kr.Rinosinüzit, GÖR, Gebelik
- **Sigara içme, allerjen maruziyeti, hava kirliliği**
- Psikososyal /sosyoekonomik problemler
- **Düşük FEV1 (<%60), yüksek reverzibilite**
- **Tip 2 inflamasyon belirteçleri:** kan eozinofilisi, FeNO \uparrow

Diğer bağımsız risk faktörleri:

- Astım nedeniyle **entübasyon/YB yatışı**
- Son 1 yılda ≥ 1 **ciddi astım atağı**

****Çok az semptomu olan hastada bile bunlardan biri olması atak riskini \uparrow**

ASTIMI DEĞERLENDİRME

1. Astım kontrolü=semptom kontrolü ve gelecek risk

- Son 4 hafatalık semptom kontrolü
- Ataklar için risk faktörlerini belirle, fiks hava yolu obstruksiyonu veya yan etkiler
- Tanı/tedaviye başlarken solunum fonksiyonlarını ölç, 3-6 ay sonra değerlendir, daha sonra periyodik olarak tekrarla (yılda en az 1 kez)

2. Astım Tedavisini değerlendir

- Mevcut tedavi basamağını kaydet
- İnhaler tekniklerini, uyumu ve yan etkileri irdele
- Yazılı astım eylem planı ver
- Hastanın tutumu ve kendi tedavisi ile ilgili hedeflerini sorgula

3. Komorbiditeleri değerlendir

- Rinit, sinüzit, GÖR, Obezite, OSA, Anksiyete-Depresyon

GINA 2019: a fundamental change in asthma management

Treatment of asthma with short-acting bronchodilators alone is no longer recommended for adults and adolescents

Hafif astımlı hastalar ciddi yan etki riski altında

- %30-37 akut astım atağı
 - %16 near fatal astım
 - %15-20 ölüm
- } son 3 ayda haftada 1 semptomu olanlar
- SABA son 50 yıldır astımda ilk basamak tedavi olmuştur
 - Hızlı rahatlatıcı etkisi ile hasta memnuniyeti
 - **“Benim kurtarıcı ilacım hastalığımı kontrol eder”** düşüncesi

TEK BAŞINA SABA KULLANIM RİSKLERİ

- Düzenli ya da sık SABA kullanımı ciddi yan etkiler (β -reseptör downregölasyon, bronkodilatör yanıtta azalma, alerjik yanıtta artma)

Fazla SABA kullanımı ciddi klinik sonuçlar

- ≥ 3 kutu/yıl ---acil servis başvurularında ciddi artış
- ≥ 12 kutu/yıl---yüksek ölüm riski

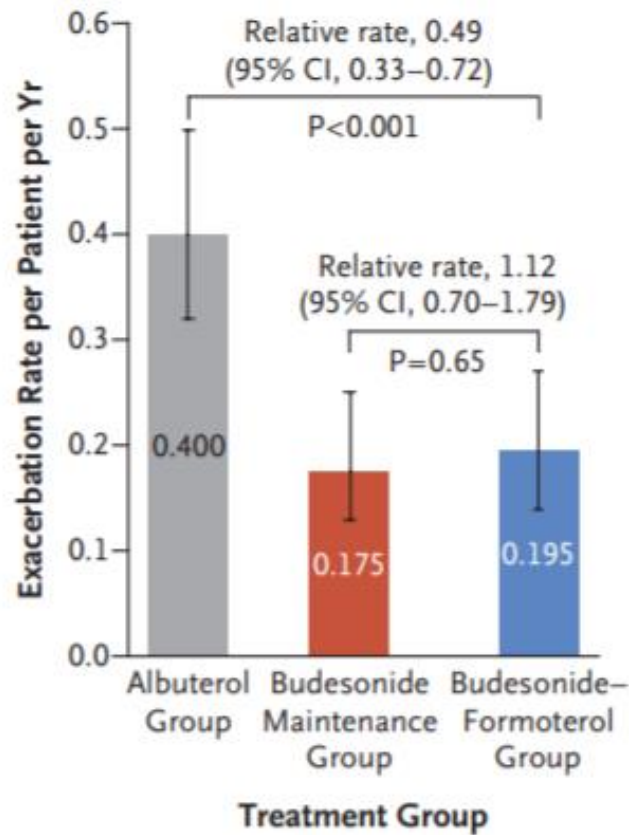
Hafif astım için yeni veriler (Step 1-2)

Hafif astımda gerektiğinde düşük doz **budesonide-formoterol** 2 RKÇ

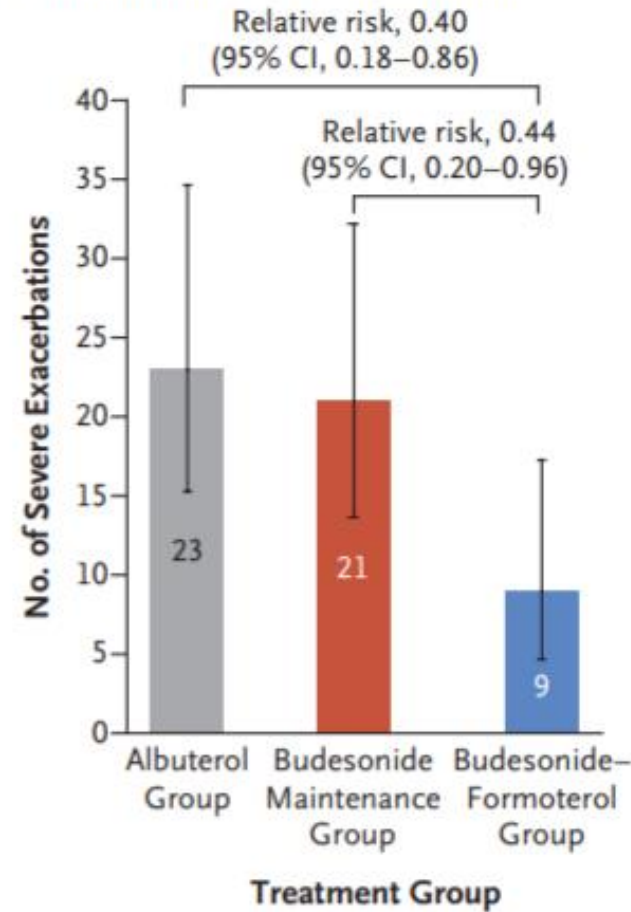
- **Novel START** (*Beasley et al, NEJM 2019, n=668*) ve
- **PRACTICAL** (*Hardy et al, Lancet 2019, independent study, n=885*)
- Tek başına SABA ve düzenli İKS ye göre ağır ataklarda anlamlı azalma, ancak daha düşük İKS dozları ile

Controlled Trial of Budesonide-Formoterol as Needed for Mild Asthma

B Annualized Exacerbation Rate (Primary Outcome)



C Number of Severe Exacerbations



Controlled Trial of Budesonide–Formoterol as Needed for Mild Asthma

Ratio of geometric mean FENO at 52 wk:

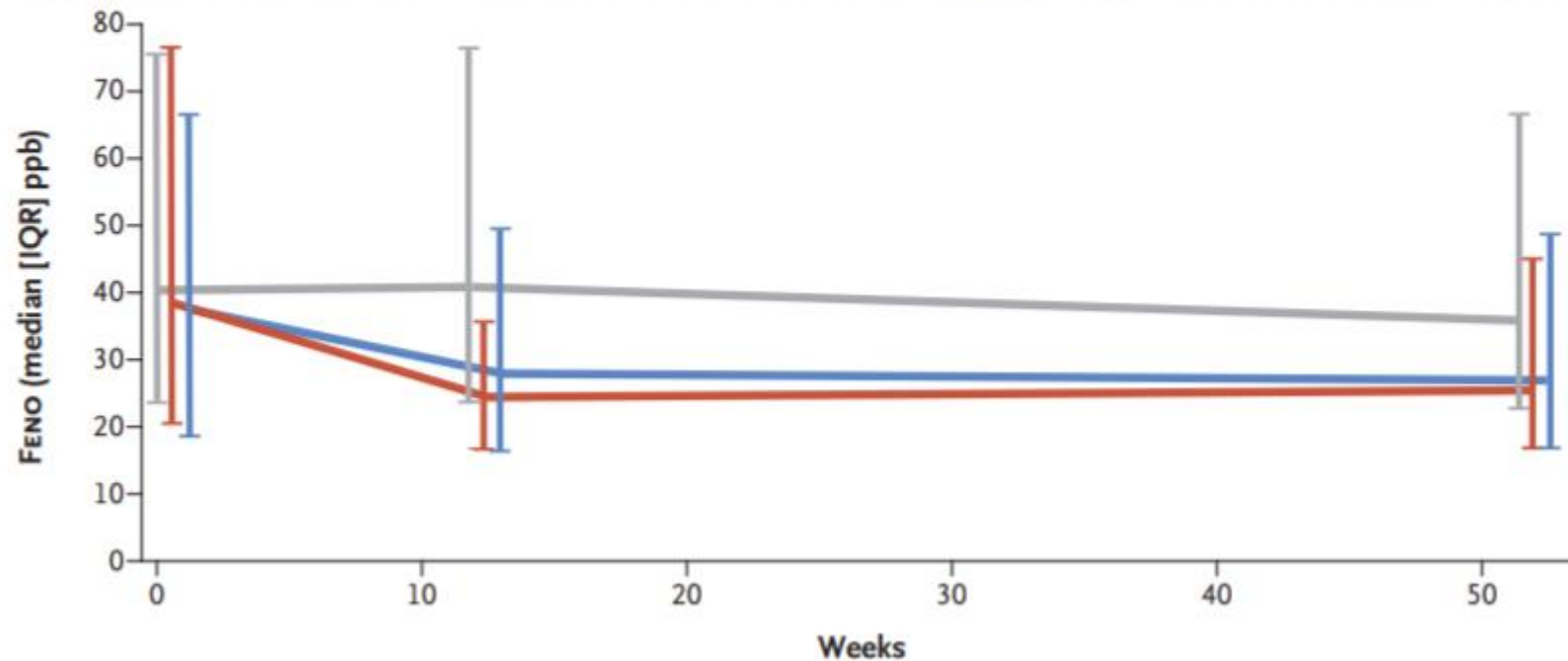
Budesonide–Formoterol Group vs. Albuterol Group, 0.83 (95% CI, 0.75–0.91)

Budesonide–Formoterol Group vs. Budesonide Maintenance Group, 1.13 (95% CI, 1.02–1.25)

— Albuterol Group

— Budesonide–Formoterol Group

— Budesonide Maintenance Group



GINA 2022

Kişiselleştirilmiş astım yönetimi



KONTROL EDİCİ ve
TERCİH EDİLEN KURTARICI

1. YOL

STEPS 1 – 2

Gerektiğinde düşük doz İKS-Form

STEP 3

Düşük doz
İKS-Form

STEP 4

Orta doz
İKS-Form

STEP 5

LAMA, Fenotipik
değerlendirme
anti-IgE, anti-IL-5/
5R, anti-IL4, **anti-TSLP***
Yüks. doz İKS-Form

Gerektiğinde düşük doz İKS-Formoterol

KONTROL EDİCİ ve
ALTERNATİF KURTARICI

2. YOL

STEP 1

Her SABA
aldığında İKS

STEP 2

Düşük doz İKS

STEP 3

Düşük doz
İKS-LABA

STEP 4

Orta doz
İKS-LABA

STEP 5

LAMA, Fenotipik
değerlendirme
anti-IgE, anti-IL-5/
5R, anti-IL4, **anti-TSLP***
Yüks. doz İKS-LABA

Gerektiğinde SABA

Diğer Kontrol edici
seçenekler

LTRA, SLIT

Orta doz İKS veya
LTRA veya SLIT ekle

Yüks. doz İKS veya
LAMA veya LTRA ekle

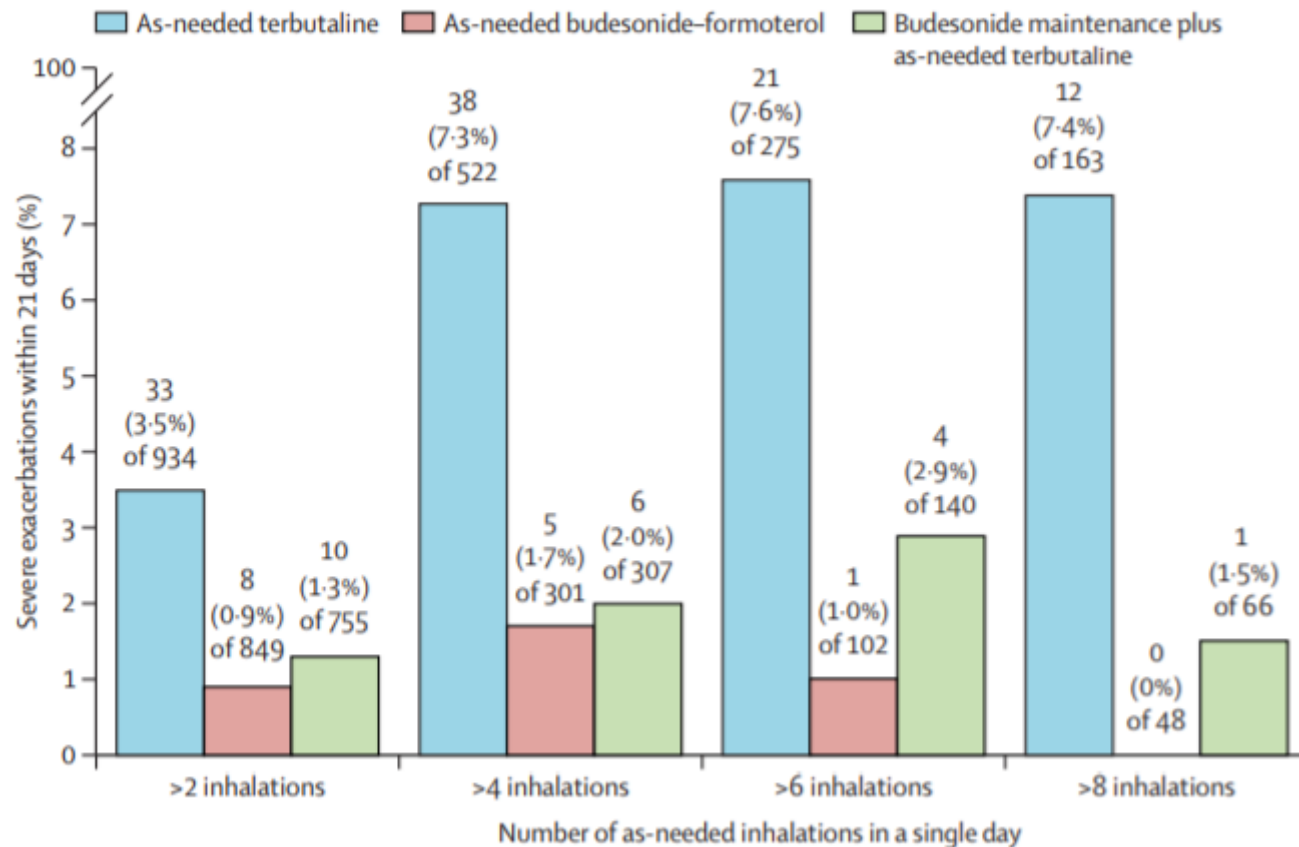
Azitromisin / LTRA
Düşük doz OKS

Neden step 1 de tedavi deęiřiklięi?

- Hafta/ayda semptom ayrımı g¼ç
- Kanıta dayalı değil
- Hafif astımlılar da ciddi atak geğiriyor
- SYGMA study verileri
- Sadece SABA reçete etmek hastada primer astım ilacı SABA algısı yaratıyor

Effect of a single day of increased as-needed budesonide-formoterol use on short-term risk of severe exacerbations in patients with mild asthma: a post-hoc analysis of the **SYGMA 1** study.

O'Byrne PM, FitzGerald JM, Bateman ED, Barnes PJ, Zheng J, Gustafson P, Lamarca R, Puu M, Keen C, Alagappan VKT, Reddel HK.



3849 hasta, 52 hf, RCT

As-needed terbutaline
As-needed budesonide-formoterol
Budesonide maintenance plus as-needed terbutaline

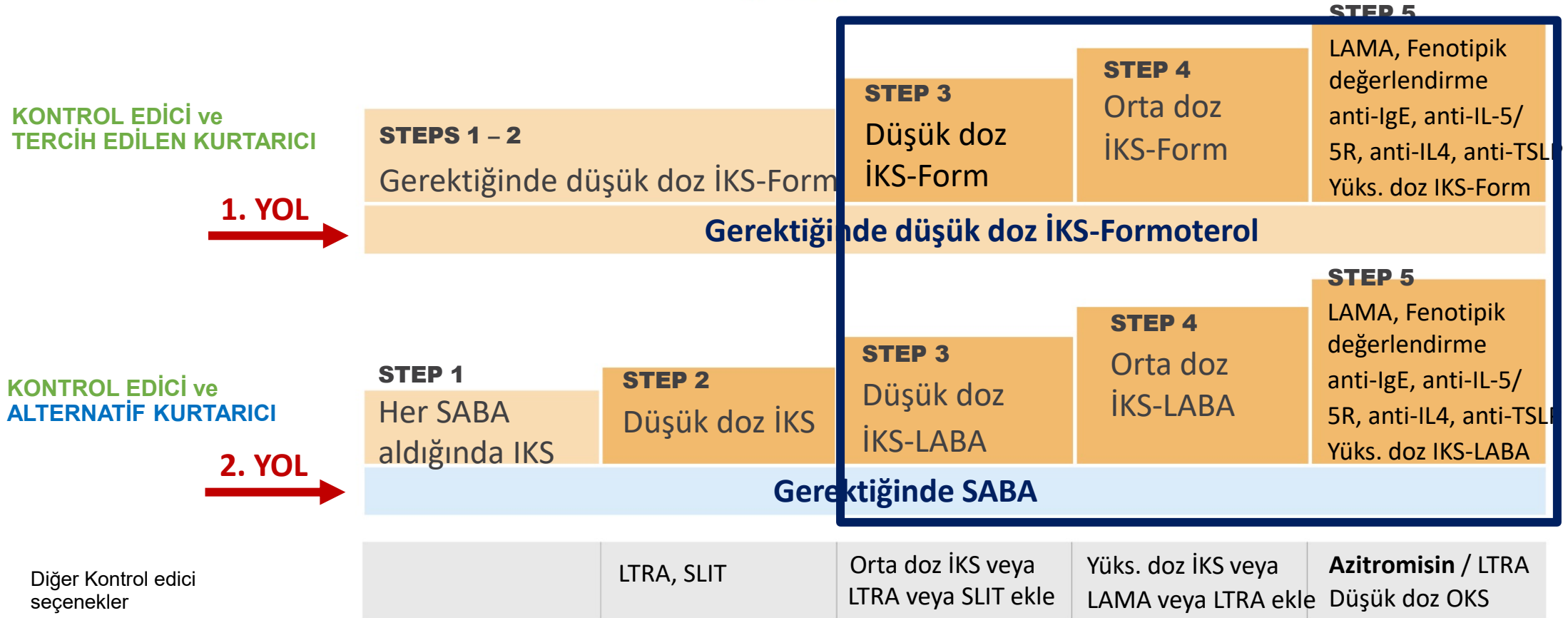
Kurtarıcı kullanım sıklığı
Ciddi atak riski

Hafif astım için diğer değişiklikler

- Hafif astım için bir çok tanımlama
 - Güncel tanım: Tek başına rahatlatıcı veya düşük doz İKS ile iyi kontrol edilebilen astım
 - Hasta ve hekimler
 - «hafif astım» semptomlarının hafif olması ya da seyrek olması
- ‘intermittan’ ve ‘hafif persistan’ astım ayrımında güçlük
 - Hastanın semptomlarını ifade etmesine dayanıyor (haftada 2 den az veya çok)
 - ‘intermittent’ astım olguları ciddi atak riskine sahip

GINA 2022

Kişiselleştirilmiş astım yönetimi



Global Initiative for Asthma Strategy 2021: executive summary and rationale for key changes

Raddel H. et al. Eur Respir J 2022

MEDICATIONS AND SUGGESTED DOSAGES BY AGE-GROUP			
	Anti-inflammatory reliever therapy AIR alone: GINA Steps 1–2	MAINTENANCE AND RELIEVER THERAPY (MART): GINA STEP 3	MAINTENANCE AND RELIEVER THERAPY (MART): GINA STEPS 4–5
Budesonide-formoterol			
Adults and adolescents ≥12 years	Budesonide-formoterol 200/6 mcg [160/4.5 delivered dose), 1 inhalation as needed for symptom relief.	Budesonide-formoterol 200/6 mcg [160/4.5 delivered dose]: 1 inhalation twice daily (or once daily) as maintenance treatment, PLUS 1 inhalation as needed for symptom relief.	Budesonide-formoterol 200/6 mcg [160/4.5 delivered dose]: 2 inhalations twice daily as maintenance treatment, PLUS 1 inhalation as needed for symptom relief
	If symptom persist after a few minutes, another inhalation of ICS-formoterol can be taken. No more than 6 inhalations should be taken on a single occasion. A maximum total of 12 doses (reliever doses plus maintenance doses, if used) can be taken temporarily in a single day; if more is needed, medical attention should be sought the same day.		
Children 4–11 years	<i>[ICS-formoterol not studied]</i>	Budesonide-formoterol 100/6 mcg [80/4.5 delivered dose]: 1 inhalation once daily as maintenance treatment, PLUS 1 inhalation as needed for symptom relief.	Suggested dose: budesonide-formoterol 100/6 mcg [80/4.5 delivered dose]: 1 inhalation twice daily as maintenance treatment, PLUS 1 inhalation as needed for symptom relief.
	If symptom persist after a few minutes, another inhalation can be taken. For children, no more than 4 inhalations should be taken on a single occasion. A maximum total of 8 doses (reliever doses plus maintenance doses) can be taken temporarily in a single day; if more is needed, medical attention should be sought the same day.		

Global Initiative for Asthma Strategy 2021: executive summary and rationale for key changes

Raddel H. et al. Eur Respir J 2022

MEDICATIONS AND SUGGESTED DOSAGES BY AGE-GROUP			
Anti-inflammatory reliever therapy AIR alone: GINA Steps 1–2		MAINTENANCE AND RELIEVER THERAPY (MART): GINA STEP 3	MAINTENANCE AND RELIEVER THERAPY (MART): GINA STEPS 4–5
Beclometasone dipropionate-formoterol (BDP-formoterol)			
Beclometasone-formoterol – adults ≥18 years (not studied in children or adolescents)	<i>[BDP-formoterol not studied]</i>	BDP-formoterol 100/6 mcg [87.5/5 mcg delivered dose]: 1 inhalation twice daily (or once daily) as maintenance treatment, PLUS 1 inhalation as needed for symptom relief. If symptoms persist, another inhalation can be taken. No more than 6 doses should be taken on a single occasion. A maximum total of 8 doses (reliever doses plus maintenance doses) can be taken temporarily in a single day; if more is needed, medical attention should be sought the same day.	<i>[BDP-formoterol not studied]</i>
Beclometasone dipropionate-albuterol (BDP+SABA)			
Adults ≥18 years, adolescents 12–17 years and children 6–11 years	Beclometasone 50 mcg and albuterol 100 mcg [40 mcg and 90 mcg delivered dose, respectively] 2 inhalations of each separate inhaler (or 2 inhalations of combination inhaler) as needed for symptom relief. Currently there is no different recommendation for maximum daily use compared with albuterol alone (12 puffs).	<i>[ICS-SABA not studied]</i>	<i>[ICS-SABA not studied]</i>

GINA 2022

2. YOL



**KONTROL EDİCİ ve
ALTERNATİF KURTARICI**

SABA reçete etmeden önce
kontrol edici tedavi uyumunu
kontrol edin

STEP 1
Her SABA
aldığında İKS

STEP 2
Düşük doz İKS

STEP 3
Düşük doz
İKS-LABA

STEP 4
Orta doz
İKS-LABA

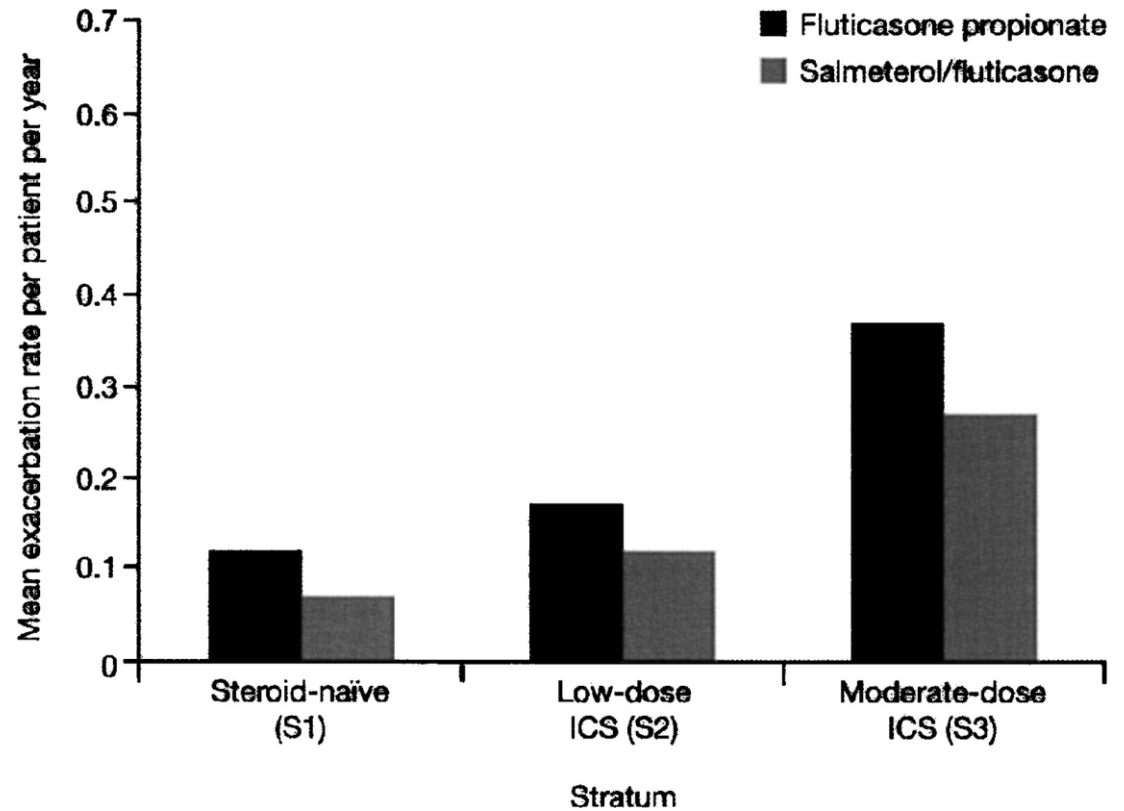
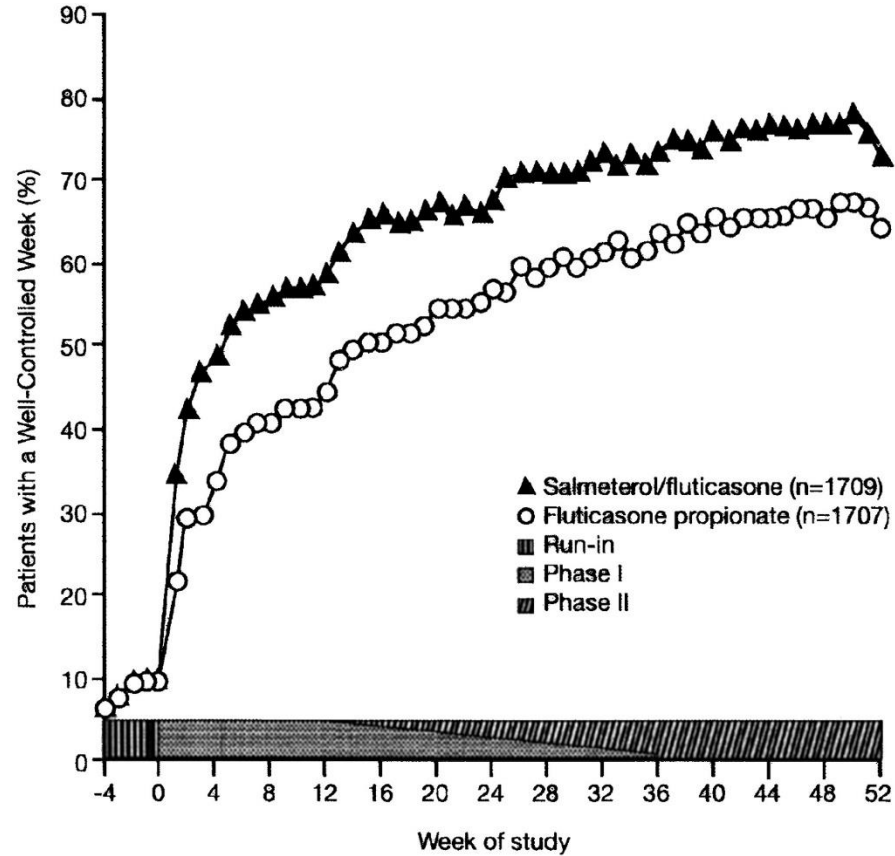
STEP 5
LAMA, Fenotipik
değerlendirme
anti-IgE, anti-IL-5/
5R, anti-IL4, **anti-TSLP***
Yüks. doz İKS-LABA

Gerektiğinde SABA

Can Guideline-defined Asthma Control Be Achieved?

The Gaining Optimal Asthma Control Study

Eric D. Bateman, Homer A. Boushey, Jean Bousquet, William W. Busse, Tim J. H. Clark, Romain A. Pauwels, Søren E. Pedersen, and



A Practical Guide to Implementing SMART in Asthma Management



Helen K. Reddel, MB, BS, PhD^{a,*}, Eric D. Bateman, MB, ChB, MD^{b,*}, Michael Schatz, MD, MS^c,
Jerry A. Krishnan, MD, PhD^d, and Michelle M. Cloutier, MD^e *Sydney, Australia; Cape Town, South Africa; San Diego, Calif;
Chicago, Ill; and Farmington, Conn*

Hangi hastalar SMART tedavisi için uygun?

- SMART çalışmaları özellikle atak öyküsü olan hastalarda yapılmış
- Ciddi atakları azalttığı oral kortikosteroid kümülatif yan etkileri ↓
- Örneğin obezlerde, gebelerde test edilmemiş
- Semptom algısı zayıf olan hastalarda karşılaştırmalı çalışmaları yok

A Practical Guide to Implementing SMART in Asthma Management



Helen K. Reddel, MB, BS, PhD^{a,*}, Eric D. Bateman, MB, ChB, MD^{b,*}, Michael Schatz, MD, MS^c,
Jerry A. Krishnan, MD, PhD^d, and Michelle M. Cloutier, MD^e *Sydney, Australia; Cape Town, South Africa; San Diego, Calif;
Chicago, Ill; and Farmington, Conn*

Hangi hastalar için düzenli İKS-LABA gerektiğinde SABA tercih edilebilir?

İKS-LABA gerektiğinde SABA kullanan ve

Semptomu yok,

Astım kontrolü iyi

Atak öyküsü olmayan

Atak için risk faktörü olmayan hastalarda SMART in üstünlüğü yok

GINA-mevcut tedavi ile kontrol altında olan (Step 3,4) hastalarda SMART tavsiye etmiyor

Adults and adolescents (12 years and older)

Inhaled corticosteroid	Total daily ICS dose (mcg) – see notes above		
	Low	Medium	High
Beclometasone dipropionate (pMDI, standard particle, HFA)	200-500	>500-1000	>1000
Beclometasone dipropionate (DPI or pMDI, extrafine particle, HFA)	100–200	>200–400	>400
Budesonide (DPI, or pMDI, standard particle, HFA)	200–400	>400–800	>800
Ciclesonide (pMDI, extrafine particle, HFA)	80–160	>160–320	>320
Fluticasone furoate (DPI)	100		200
Fluticasone propionate (DPI, or pMDI, standard particle, HFA)	100–250	>250–500	>500
Mometasone furoate (DPI)	Depends on DPI device – see product information		
Mometasone furoate (pMDI, standard particle, HFA)	200-400		>400

This is NOT a table of equivalence. These are suggested total daily doses for the ‘low’, ‘medium’ and ‘high’ dose treatment options with different ICS.

LAMA

İKS-LABA tedavisi altında devam eden kontrolsüz astım olgularında
İKS-LABA-LAMA

- Tiotropium (>6y)
- Triple combination (>18y)

Beklometazon-Formoterol-Glikopironyum

Flutikazon furoat-Vilanterol-Umeklidinyum

Mometazon-Indakaterol-Glikopironyum



LAMA

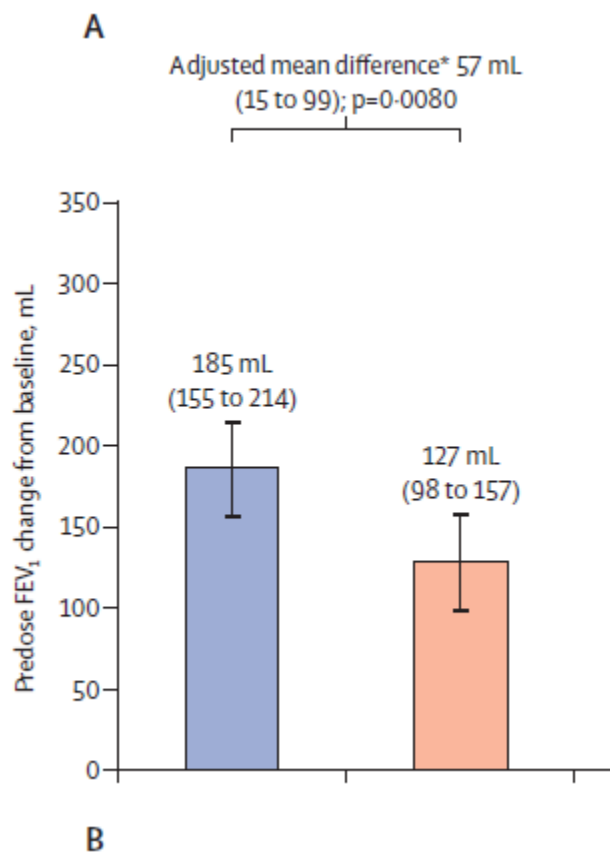
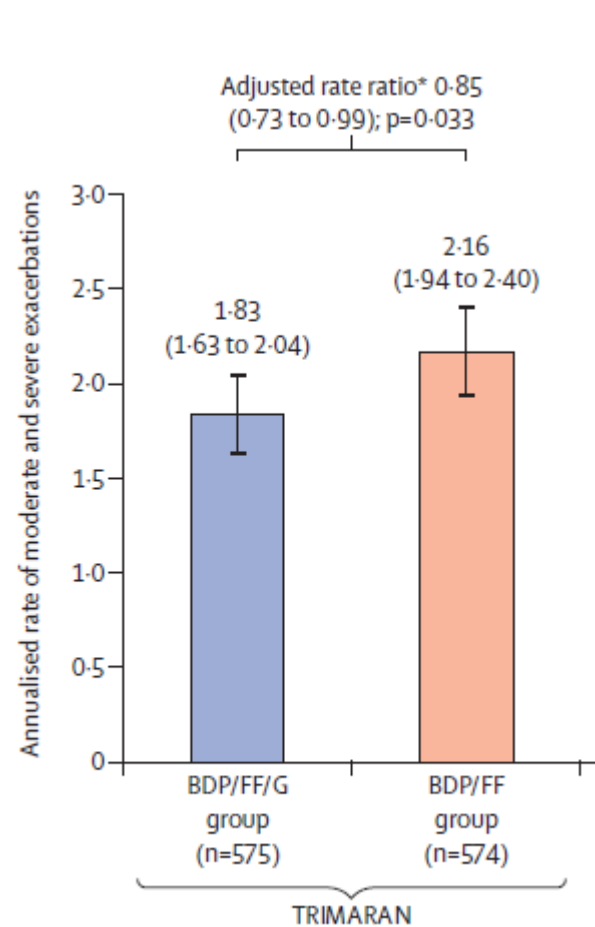
- Akciğer fonksiyonlarında etkisi?
- Ataklar üzerine etkisi var mı?

*Atakları olan hastada LAMA eklemeyen önce yeterli doz İKS, en azından orta doz İKS-LABA aldığından emin olun



Single inhaler extrafine triple therapy in uncontrolled asthma (TRIMARAN and TRIGGER): two double-blind, parallel-group, randomised, controlled phase 3 trials.

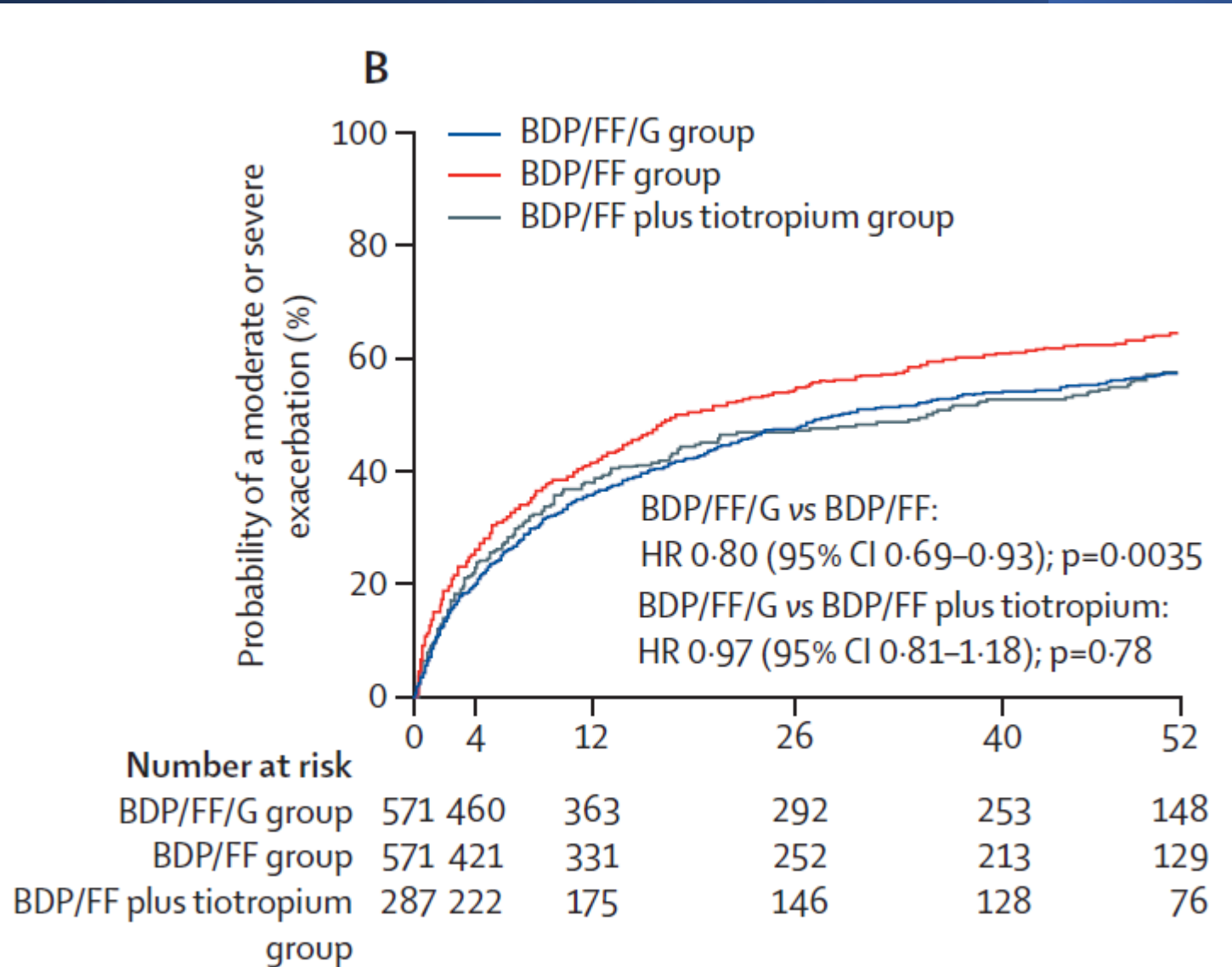
Virchow JC, Kuna P, Paggiaro P, Papi A, Singh D, Corre S, Zuccaro F, Vele A, Kots M, Georges G, Petruzzelli



BDP=beclometasone dipropionate
FF=formoterol fumarate
G=glycopyrronium

Orta -ciddi ataklarda %15↓
FEV1 de 57 ml ↑

TRIMARAN study



Study name ^{ref}	FEV ₁ improvement for SITT versus ICS/LABA	Reduction of moderate-severe exacerbation for SITT versus ICS/LABA
TRIMARAN ¹⁰ BDP/FF/GLY versus BDP/FF	57 mL (95% CI 15-99; <i>p</i> = .0080) for medium dose	15% (RR 0.85, 95% CI 0.73-0.99; <i>p</i> = .033) for medium dose
TRIGGER ¹⁰ BDP/FF/GLY versus BDP/FF BDP/FF/GLY versus BDP/FF+TIO	73 mL (95% CI 26-120; <i>p</i> = .0025) for high dose -45 mL (95% CI -103 to 13; <i>p</i> = .13) for high dose	12% (RR 0.88, 95% CI 0.75-1.03; <i>p</i> = .11) for high dose 7% (RR 1.07, 95% CI 0.88-1.30; <i>p</i> = .50) for high dose
IRIDIUM ¹⁵ MF/IND/GLY versus MF/IND MF/IND/GLY versus FP/SLM	<ul style="list-style-type: none"> • 76 mL (<i>p</i> < .001) for medium dose • 65 mL (<i>p</i> < .001) for high dose • 99 mL (<i>p</i> < .001) for medium dose • 119 mL (<i>p</i> < .001) for high dose 	<ul style="list-style-type: none"> • 13% (RR 0.87, 95% CI 0.71-1.06; <i>p</i> = .17) for medium dose • 15% (RR 0.85, 95% CI 0.68-1.04; <i>p</i> = .12) for high dose • 19% (RR 0.81, 95% CI 0.66-0.99; <i>p</i> = .041) for medium dose • 36% (RR 0.64, 95% CI 0.52-0.78; <i>p</i> < .001) for high dose
ARGON ¹⁷ MF/IND/GLY versus FP/SLM+TIO	<p>High-dose and medium-dose MF/IND/GLY were non-inferior to high-dose FP/SLM+TIO for AQLQ (least square mean treatment difference: 0.073 and -0.038, respectively; both <i>p</i> < .001).</p> <p>High-dose MF/IND/GLY improved trough FEV₁ at Weeks 8 (Δ: 67 mL; <i>p</i> = .007), 16 (Δ: 66 mL; <i>p</i> = .007) and 24 (Δ: 96 mL; <i>p</i> < .001) versus high-dose FP/SLM+TIO.</p> <p>Medium-dose MF/IND/GLY medium-dose versus high-dose FP/SLM+TIO at Weeks 8 (Δ: 3 mL; <i>p</i> = .892), 16 (Δ: -2 mL; <i>p</i> = .945) and 24 (Δ: 9 mL; <i>p</i> = .713).</p>	<p>Medium-dose MF/IND/GLY versus FP/SLM high dose+TIO</p> <ul style="list-style-type: none"> • 4% increase (RR 1.04, 95% CI 0.77, 1.39; <i>p</i> = .798) <p>High-dose MF/IND/GLY versus FP/SLM high dose+TIO</p> <ul style="list-style-type: none"> • 12% reduction (RR 0.88, 95% CI 0.65, 1.19; <i>p</i> = .414)
CAPTAIN ¹⁸ F/UMEC/VI 100/62.5/25 versus F/VI 100/25 F/UMEC/VI 200/62.5/25 versus F/VI 200/25	<p>110 mL (66, 153; <i>p</i> < .001) for medium dose 92 mL (49, 135; <i>p</i> < .001) for high dose Adding UMEC 31.25 μg to F/VI produced similar improvements.</p>	No statistically significant difference F/UMEC 62.5 μg/VI versus F/VI (pooled analysis)

Single inhaler triple therapy (SITT) in asthma: Systematic review and practice implications.

Agusti A, Fabbri L, Lahousse L, Singh D, Papi A.

Allergy. 2021 Sep 3. doi: 10.1111/all.15076. Online ahead of print.

- Orta doz İKS+LABA ya rağmen kontrol sağlanamayan özellikle **Tip 2 belirteçleri düşük** astımlılarda atakları önlemede yüksek doz İKS+LABA ya alternatif
- Yüksek doz İKS+LABA ya rağmen kontrol sağlanamayan hastalarda eğer **persistan hava akımı kısıtlanması ve sık atak öyküsü varsa** biyolojik tedavilerden önce
- Sadece yüksek doz İKS+LABA ile kontrol sağlanan hastalarda yüksek doz İKS yan etkilerinden kaçınmak için

Biyolojikler-Ağır Astım

Class	Name	Age*	Asthma indication*	Other indications*
Anti-IgE	Omalizumab (SC)	≥6 years	Severe allergic asthma	Nasal polyposis, chronic spontaneous urticaria
Anti-IL5	Mepolizumab (SC)	≥6 years	Severe eosinophilic/Type 2 asthma	Mepolizumab: EGPA, CRSwNP, hypereosinophilic syndrome
Anti-IL5R	Reslizumab (IV) Benralizumab (SC)	≥18 years ≥12 years		
Anti-IL4R	Dupilumab (SC)	≥6 years	Severe eosinophilic/Type 2 asthma, or maintenance OCS	Moderate-severe atopic dermatitis, CRSwNP
Anti-TSLP	Tezepelumab (SC)	≥12 years	Severe asthma	

Azitromisin

- (Haftada 3 gün/6 ay)— Yüksek doz İKS-LABA rağmen halen persistan semptomları olan hastalarda uzman değerlendirmesi sonrası
- Yüksek doz İKS-LABA / eozinofilik veya non-eozinofilik astımda ataklarda ↓
- Başlamadan önce
- Balgamda atipik mikobakteri açısından incele
- EKG ---uzun QT var mı? (ayda bir kontrol et)
- Direnç gelişim riski

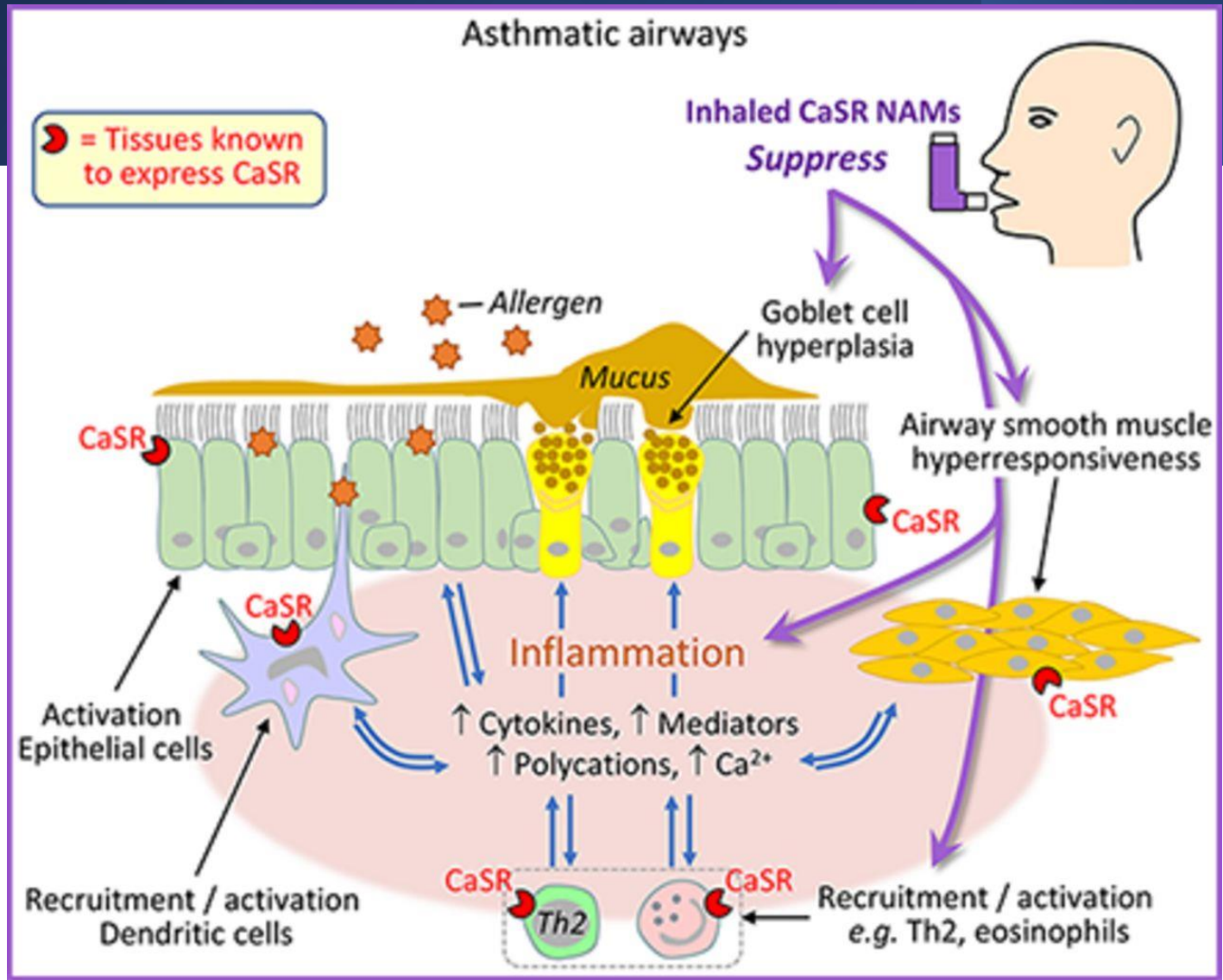
Calcilytics: a non-steroidal replacement for inhaled steroid and SABA/LABA therapy of human asthma?

> [Eur Respir J.](#) 2022 Jan 20;2102103. doi: 10.1183/13993003.02103-2021. Online ahead of print.

Topical therapy with negative allosteric modulators of the calcium-sensing receptor (calcilytics) for the management of asthma: the beginning of a new era?

> [J Pharmacol Exp Ther.](#) 2021 Jan;376(1):51-63. doi: 10.1124/jpet.120.000281. Epub 2020 Oct 28.

Characterization of Negative Allosteric Modulators of the Calcium-Sensing Receptor for Repurposing as a Treatment of Asthma



Polina L. Yarova et al. J Pharmacol Exp Ther 2021;376:51-63

Inhale CaSR agonistleri: Calcilytics

- Bronş düz kası hiperreaktivitesini baskılıyor
- Hava yolu inflamasyonunu düzeltmede steroidler kadar etkili
- Hava yolunda remodelingi düzeltiyor
- Sistemik yan etkileri yok
- Kortikosteroid refrakter inflamasyonu baskılıyor

Expert Rev Respir Med 2020; 14(8):807-816.

Eur Respir J. 2022 Jan 20:2102103.

Vitamin D

Several cross-sectional studies have shown that low serum levels of Vitamin D are linked to impaired lung function, higher exacerbation frequency and reduced corticosteroid response.³²³ Vitamin D supplementation may reduce the rate of asthma exacerbation requiring treatment with systemic corticosteroids in asthma patients with baseline 25(OH)D of less than 25 nmol/L.³²⁴ In a meta-analysis, benefit for worsening asthma was seen in some studies, but to date, there is

Does vitamin D deficiency in asthma affect clinical and functional parameters? A Turkish multicenter study

Nurhan Sarioglu, M.D.,¹ Arzu Didem Yalcin, M.D.,² Fusun Sahin, M.D.,³ Sadan Soyyigit, M.D.,⁴ Fatma Merve Tepetam, M.D.,⁵ and Fuat Erel, M.D.¹

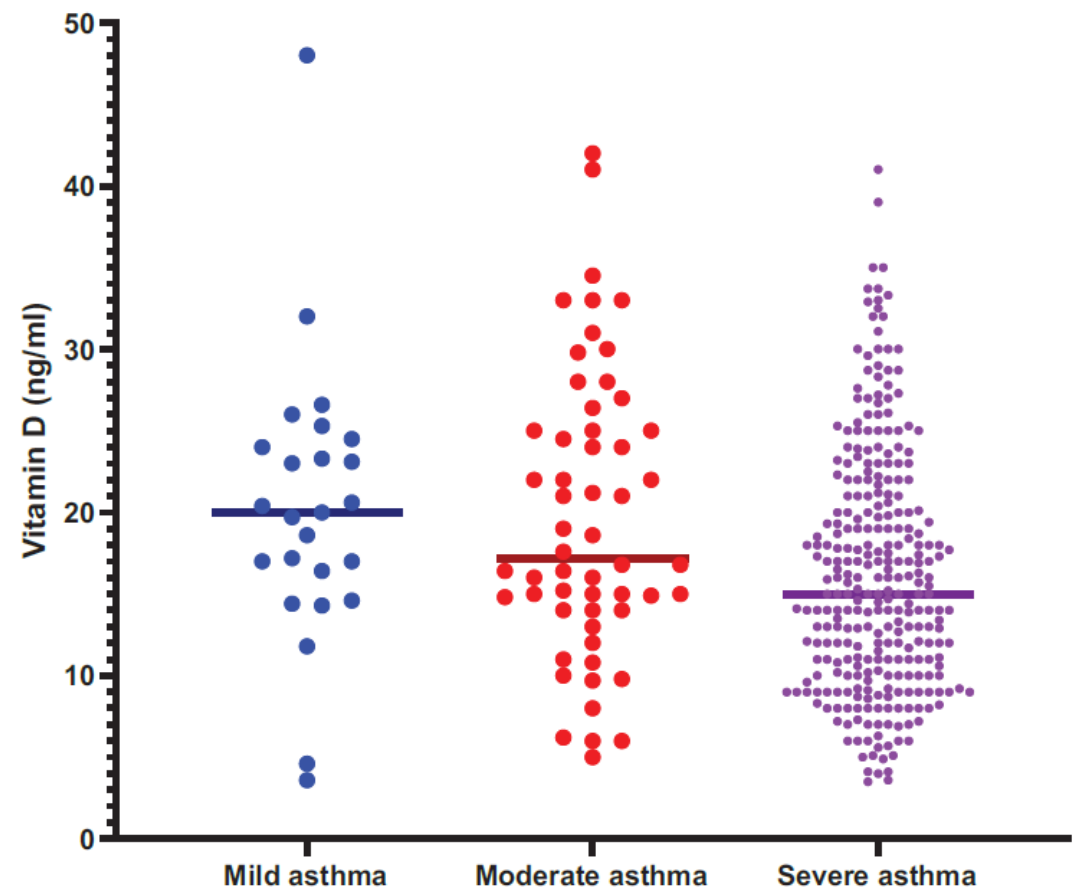


Figure 1. Association between vitamin D level and asthma severity.



TEŐEKKÜRLER...