



Kronik Astım Yönetimi Örnek Olgular

Prof. Dr. İnsu Yılmaz

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları AD
İmmünoloji ve Allerji Hastalıkları BD

Çıkar Çatışması

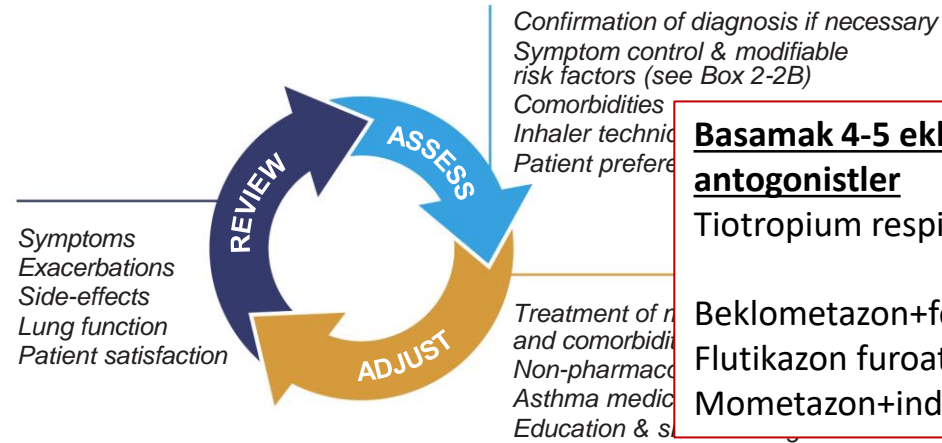
Konuşmacı (Novartis, GSK, Astra Zeneca, Chiesi, Abdi İbrahim, Sandoz, Acino)

Bilimsel Danışma Kurulu (Novartis, GSK, Chiesi)

Adults & adolescents 12+ years

Personalized asthma management

Assess, Adjust, Review
for individual patient needs

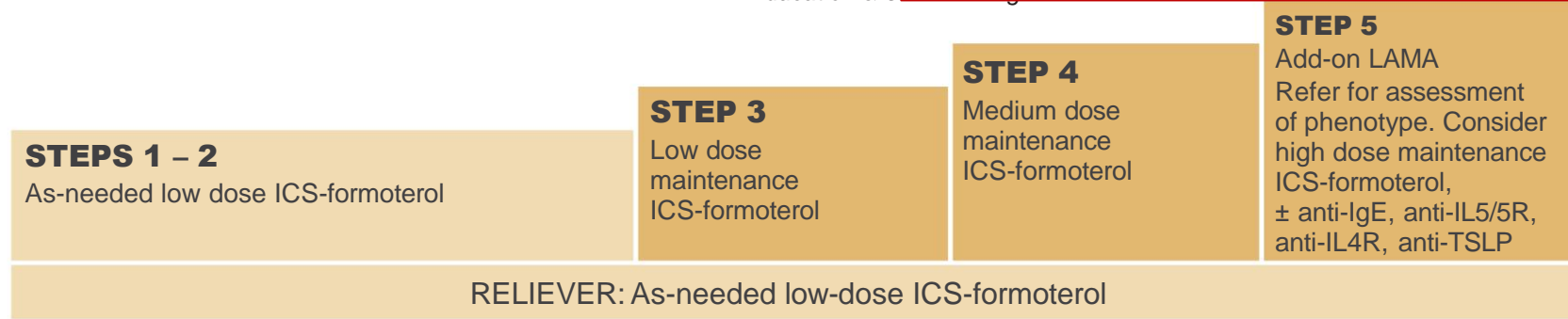


Basamak 4-5 ekleme uzun etkili muskanirik antogonistler

Tiotropium respimat (≥6 yaş, ayrı inhaler)

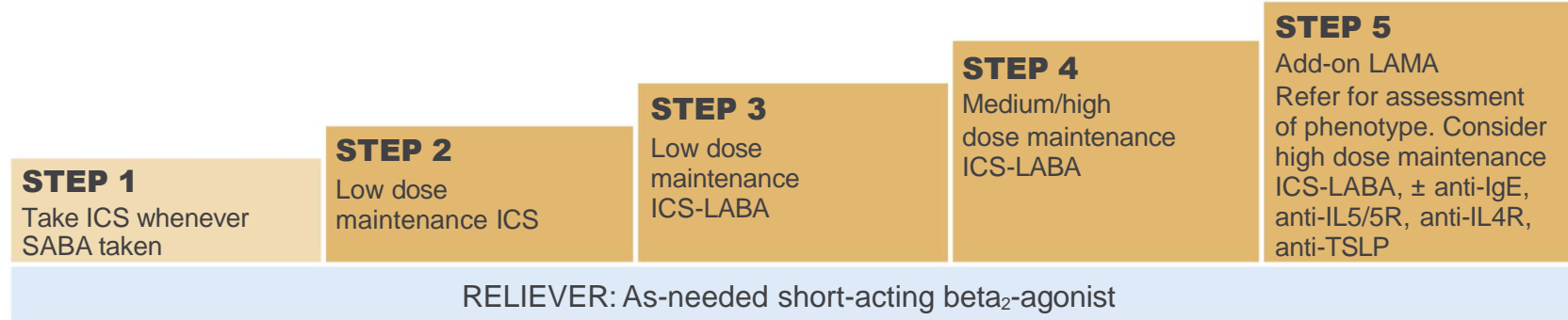
Beklometazon+formoterol+glikopironyum
Flutikazon furoat+vilanterol+umeklidinyum
Mometazon+indekaterol+ glikopironyum

CONTROLLER and **PREFERRED RELIEVER** (Track 1). Using ICS-formoterol as reliever reduces the risk of exacerbations compared with using a SABA reliever



See GINA severe asthma guide

CONTROLLER and **ALTERNATIVE RELIEVER** (Track 2). Before considering a regimen with SABA reliever, check if the patient is likely to be adherent with daily controller



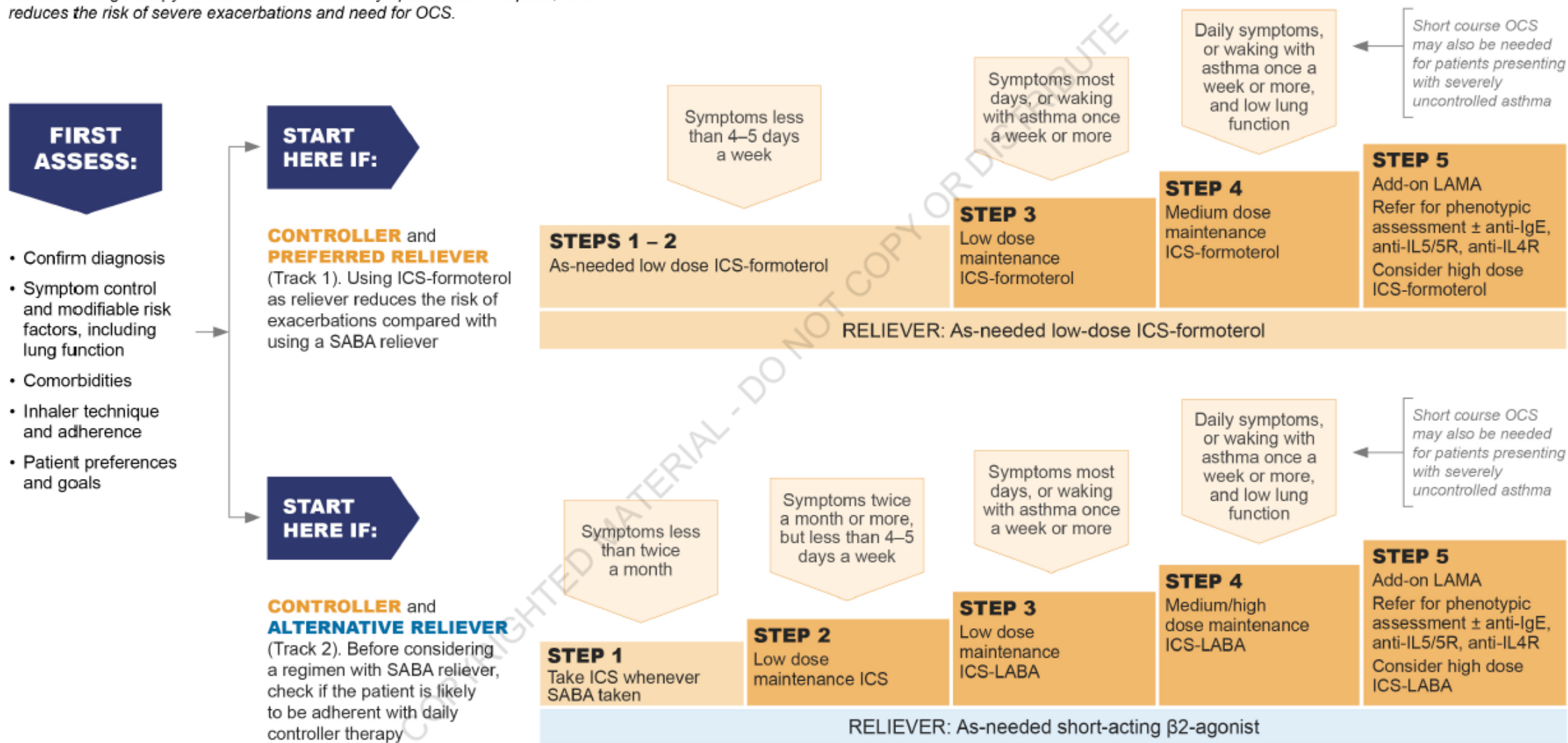
Other controller options for either track (limited indications, or less evidence for efficacy or safety)

	Low dose ICS whenever SABA taken, or daily LTRA, or add HDM SLIT	Medium dose ICS, or add LTRA, or add HDM SLIT	Add LAMA or LTRA or HDM SLIT, or switch to high dose ICS	Add azithromycin (adults) or LTRA. As last resort consider adding low dose OCS but consider side-effects
--	--	---	--	--

STARTING TREATMENT

in adults and adolescents with a diagnosis of asthma

Track 1 is preferred if the patient is likely to be poorly adherent with daily controller ICS-containing therapy is recommended even if symptoms are infrequent, as it reduces the risk of severe exacerbations and need for OCS.

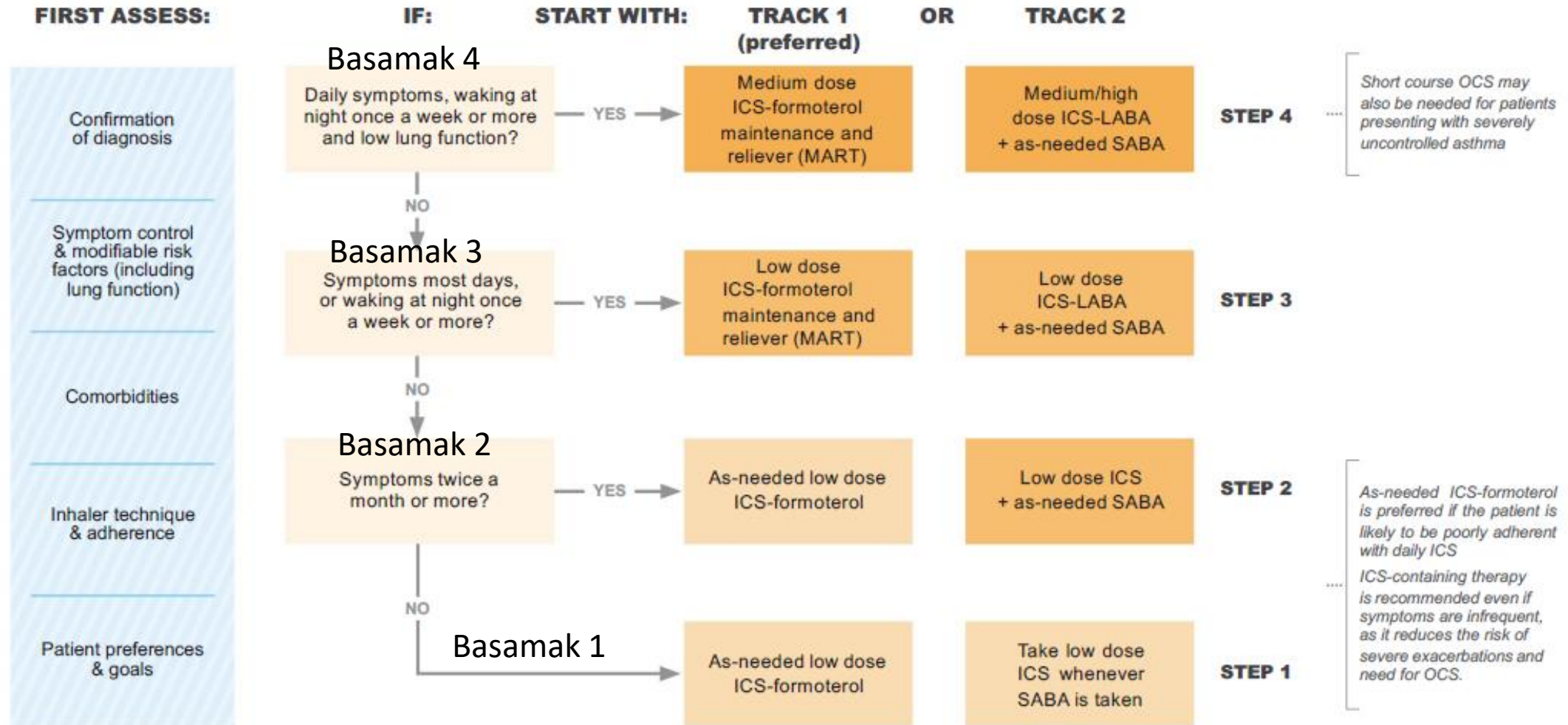


Box 2-2. GINA assessment of asthma control in adults, adolescents and children 6–11 years

A. Asthma symptom control		Level of asthma symptom control		
In the past 4 weeks, has the patient had:		Well controlled	Partly controlled	Uncontrolled
• Daytime asthma symptoms more than twice/week?	Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>	} None of these	} 1–2 of these	} 3–4 of these
• Any night waking due to asthma?	Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>			
• Reliever (SABA) for symptoms more than twice/week?*	Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>			
• Any activity limitation due to asthma?	Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>			

STARTING TREATMENT

in adults and adolescents 12+ years with a diagnosis of asthma

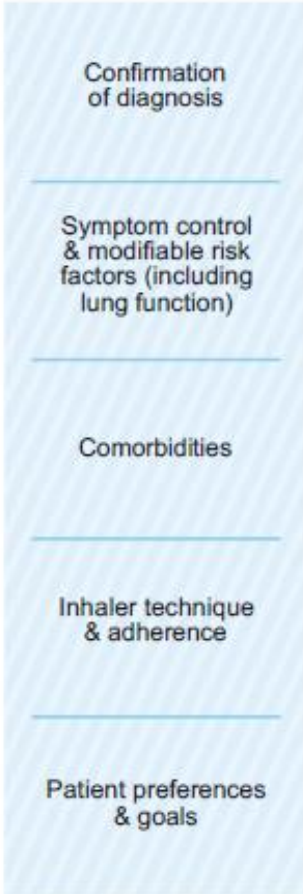


STARTING TREATMENT

in adults and adolescents 12+ years with a diagnosis of asthma



FIRST ASSESS:



IF:

Basamak 4

Daily symptoms, waking at night once a week or more and low lung function?

NO

Basamak 3

Symptoms most days, or waking at night once a week or more?

NO

Basamak 2

Symptoms twice a month or more?

NO

Basamak 1

Sözlü ya da yazılı astım eylem planı

1) İhtiyaç halinde ek doz kullanabilirsiniz

2) Tetikleyici varsa ek doz, tetikleyici ortadan kalkana kadar bir üst basamak ile devam

- Viral ÜSYE 2-3 hafta dozu arttır. Sonrasında eski doza geç. Ateş, pürülan balgam var ise doz atışına ek olarak antibiyotik ihtiyacı açısından doktor kontrolü

- Allerjen maruziyeti ek doz, maruziyet kalkmıyorsa doz yükseltilerek tedaviye devam

3) Tetikleyici olmadan semptom artışı ve haftada >2 fazla ek doz ihtiyacı varsa, doz yükselt en az 2-3 ay yüksek dozda devam

4) Ek doz ihtiyacı günde 4-6 defa oluyorsa, ek sistemik steroid tedavisi açısından doktor kontrolü

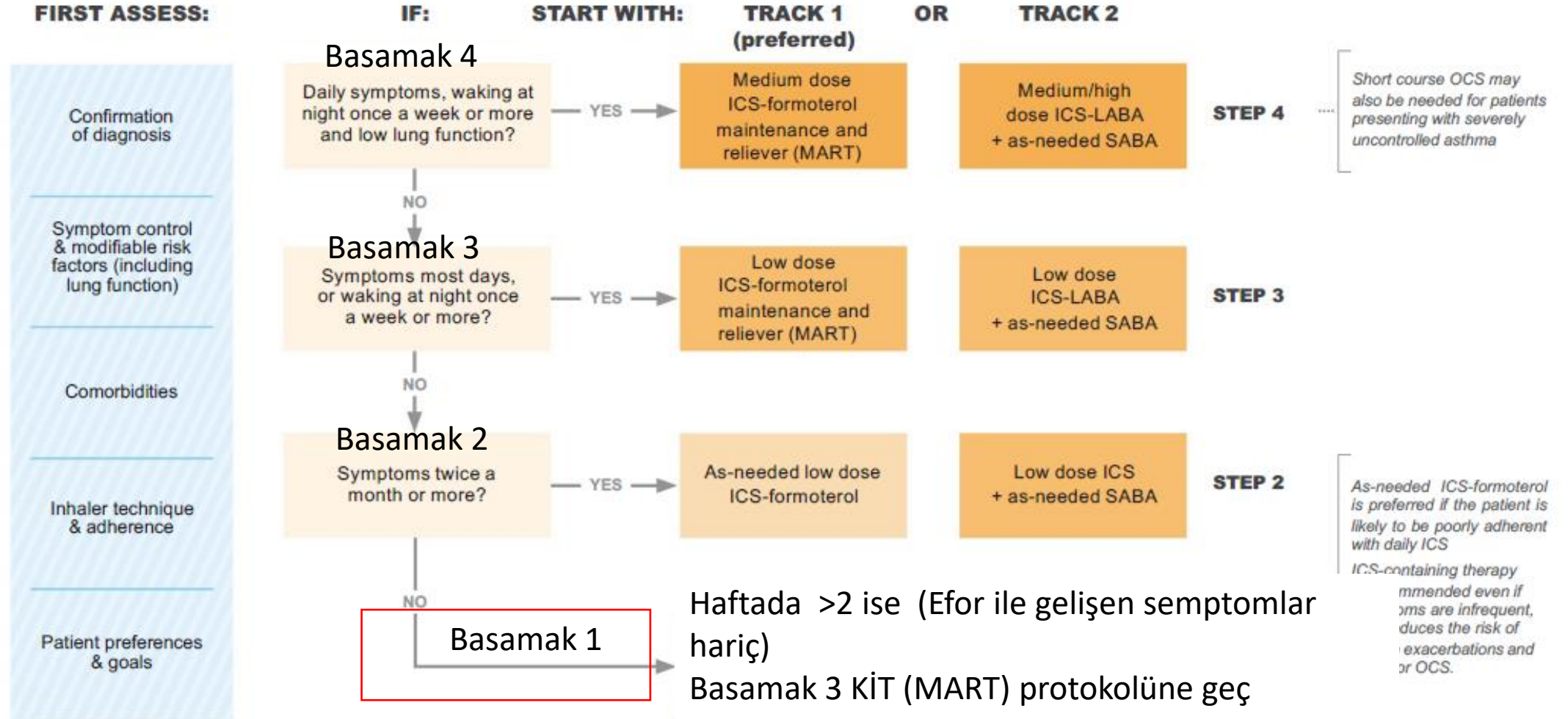
ICS may be added for patients with severely controlled asthma

ICS-formoterol may be used if the patient is poorly adherent to S

Adding therapy is indicated even if exacerbations are infrequent, as the risk of exacerbations and S.

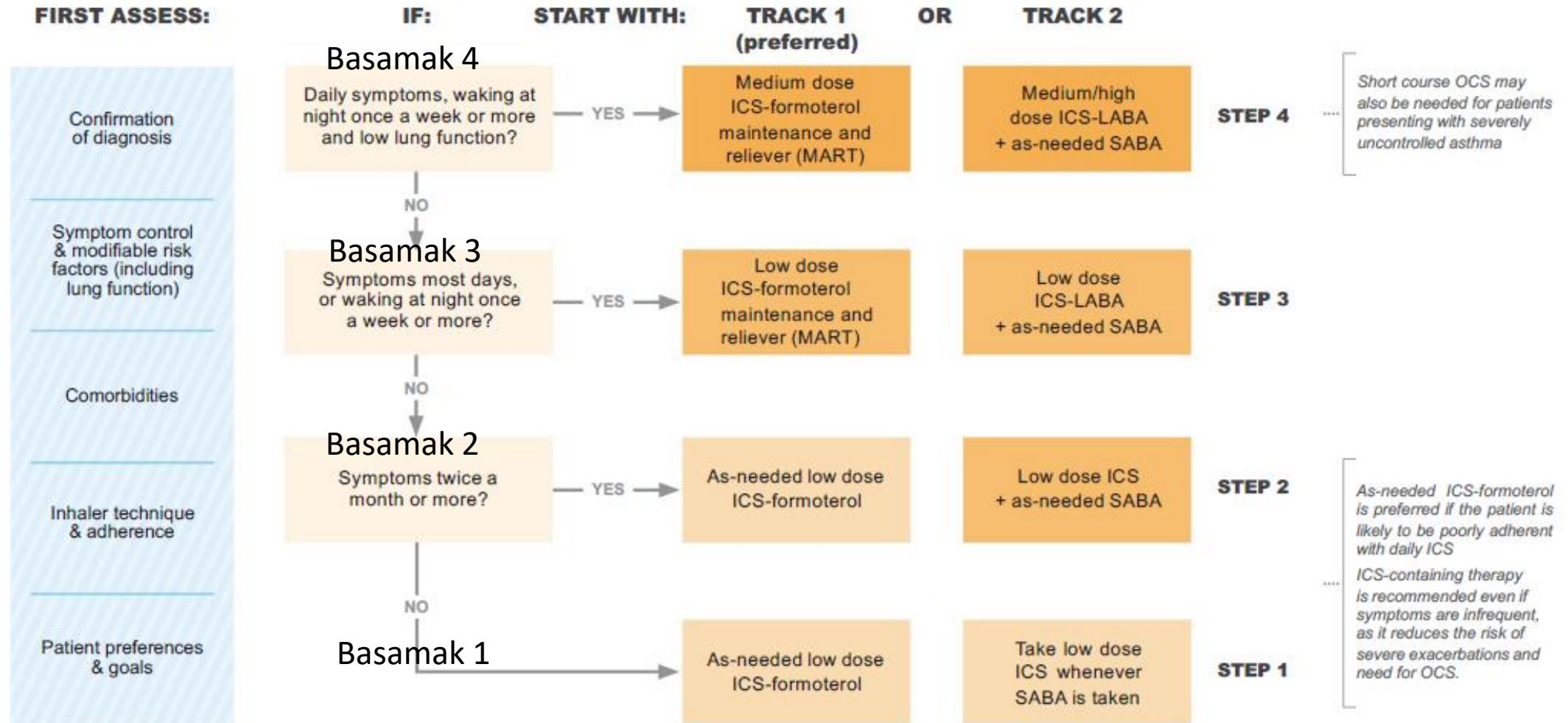
STARTING TREATMENT

in adults and adolescents 12+ years with a diagnosis of asthma



STARTING TREATMENT

in adults and adolescents 12+ years with a diagnosis of asthma



Olgu-1

- 25 yaş, K, öğretmen
- Doktor tanıli astım+
- Ayda <2 gündüz semptomu+
- Gece semptomu yok
- Egzersizle ile nefes darlığı+
- SFT: N
- Kan eozinofil: N
- Atopi yok
- Astım tedavisini nasıl planlarsınız?

- A. SABA gerektiğinde
- B. SABA+İKS gerektiğinde
- C. Formoterol/İKS gerektiğinde
- D. Düşük doz İKS düzenli
- E. Formoterol/İKS düzenli

- A. SABA gerektiğinde
- B. SABA+İKS gerektiğinde**
- C. Formoterol/İKS gerektiğinde**
- D. Düşük doz İKS düzenli
- E. Formoterol/İKS düzenli

Basamak 1'de (Hafif intermitan astım) tek başına ve gerektiğinde SABA seçeneğinin kaldırılıp, hızlı etkili β 2 agonist/İKS kombinasyonunun getirilmesinin gerekçeleri

- ❑ Beta-agonistin doğal anti-inflamatuar özelliğinin olmaması ve astımın kronik inflamatuvar bir hastalık olması
- ❑ Basamak 2'den itibaren altta yatan mekanizmaya yönelik tedavi verilirken, basamak 1'de sadece semptomatik tedavi verilmesinin doğru bir yaklaşım olmaması
- ❑ Astımda tek başına LABA kullanımı güvenli sayılmazken, tek başına SABA kullanımına izin verilmesinin yarattığı çelişki
- ❑ Aralıklı semptomu olan astımlıların da ağır veya fatal atak geçirme riski taşıdıklarının görülmesi
- ❑ Hızlı etkili β 2 agonist/İKS kombinasyonlarda atak risklerinin daha düşük olduğunun bulunması
- ❑ Hastalarda kafa karışıklığı yaratan mesaj olan; “Şikayetiniz olursa SABA kullanın, ama sık kullanırsanız zararlı olabilir. Bu durumda dozu azaltın ve kontrol edici ilaca başlayın” ifadesinin değiştirilmesi

Olgu-2

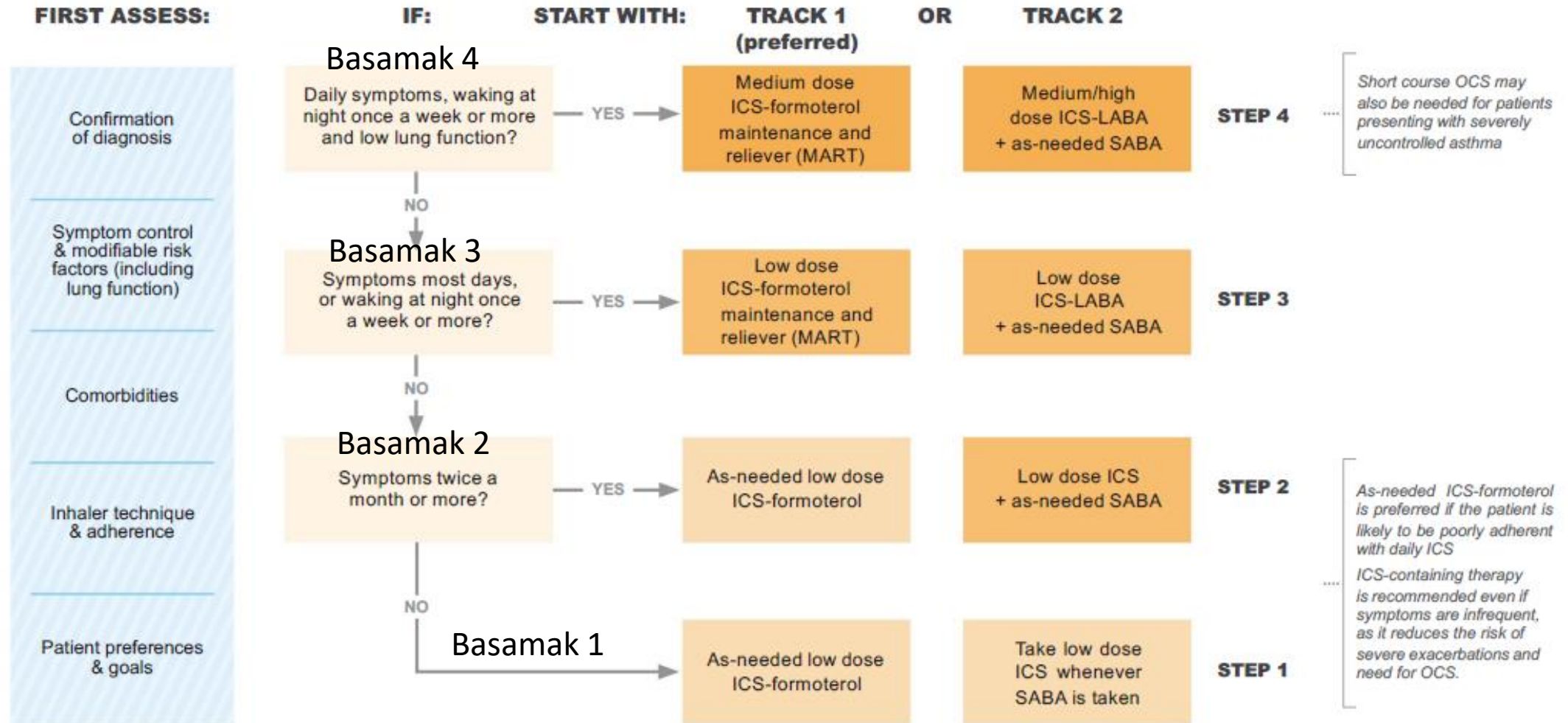
- 35 yaş, E, Doktor
- Doktor tanılı astım+
- Gündüz semptomu: Her gün
- Gece semptomu: Haftada 3-4 gün
- Aktivite kısıtlanması var
- SFT: Hafif obstrüktif patern
- Astım tedavisini nasıl planlarsınız?

- A. Düzenli düşük doz İKS
- B. Düzenli düşük doz İKS/LABA
- C. Düzenli orta doz İKS/LABA
- D. Düzenli yüksek doz İKS/LABA
- E. Düzenli yüksek doz İKS/LABA/LAMA

- A. Düzenli düşük doz İKS
- B. Düzenli düşük doz İKS/LABA
- C. Düzenli orta doz İKS/LABA**
- D. Düzenli yüksek doz İKS/LABA
- E. Düzenli yüksek doz İKS/LABA/LAMA

STARTING TREATMENT

in adults and adolescents 12+ years with a diagnosis of asthma



Hastanın tanısı Astım mı, KAOH mı, AKO mu?

Olgu-3

- ❑ 50 yaş, E, memur
- ❑ Öksürük+ nefes darlığı +
- ❑ Gülme, koşma ve soğuk hava maruziyeti ile bronşial hiperreaktivite tarifliyor
- ❑ Şikayetleri 25 yıldır var. Dönem dönem Astım ya da KOAH ile çeşitli inhalerler kullanmış
- ❑ Rinit semptomları var
- ❑ 20 paket yılı sigara+
- ❑ Ailede astım ve KOAH olanlar var
- ❑ SS: eksp ronkus
- ❑ Sat: %97
- ❑ PAAC: N
- ❑ FEV1/FVC:70
- ❑ Rev: %10 ve 180ml
- ❑ Farklı zamanlardaki FEV1 değerlerinde variabilite var
- ❑ Eos: %5
- ❑ Atopi yok
- ❑ Astım mı? KOAH mı? yoksa AKO mu?

- Hem astım hem de KOAH tanı kriterlerini sağlıyor.
- Bu hasta sigara kullanan bir Astım hastası, bir başka ifade ile Astımın AKO fenotipi (Dominant olan astım)
 - Semptomların natürü
 - Semptomların başlangıç zamanı
 - Aile öyküsü
 - BHR
 - SFT variabilite
 - Saturasyon

Olgu-4

- 65 yaş, E, uzun yol şöförü
- Öksürük+ balgam+ hırıltılı solunum+
- 50 paket yılı sigara+
- BHR tariflemiyor
- Şikayetleri 5 yıldır var ve giderek artmış. Astım ya da KOAH ile çeşitli inhalerler kullanmış
- Rinit semptomları yok
- Ailde astım yok
- SS: eksp ronkus
- Sat: %92
- PAAC: Bilateral hiperaerasyon
- FEV1/FVC:55, FEV1: 60
- Rev: %12 ve 200ml
- Eos: N
- Atopi +
- Astım mı? KOAH mı? yoksa AKO mu?

- ❑ Hem astım hem de KOAH tanı kriterlerini sağlıyor.
- ❑ Bu hasta atopisi ve reverzibilitesi olan KOAH hastası, bir başka ifade ile KOAH AKO fenotipi (Dominant olan KOAH)
 - ❑ Semptomların natürü
 - ❑ Semptomların başlangıç zamanı
 - ❑ Aile öyküsü
 - ❑ BHR
 - ❑ SFT variabilite, akım-volüm eğrisinin görseli
 - ❑ Saturasyon

BU HASTALARIN TEDAVISİNDE MUTLAKA İNHALER STEROİD OLMALI

Olgu- 8

- 56 yaş, K
- Ev hanımı
- 24 yıldır astım tanısı ile takipli
- Salmeterol/Flutikazon 50/500 2x1, montelukast 10 mg 1x1
- Son bir yılda astım atak nedeniyle bir hastane yatışı, üç acil başvurusu var
- Sigara yok
- ACE inh yok
- GERH semptomu+
- A. Rinit semptomları+
- Bilateral eksp ronkus+

Allerjik Eozinofilik Ağır Astım

- PAAC: N
- Sat: %96
- Deri prik: mite++**
- FEV1: %60
- FEV1/FVC: %76
- Eos: %9.4**
- CRP:N
- Sedim:N
- T. IgE: 920 IU/ml**
- ANCA:N
- TİT:N
- Aspergillus spesifik IgE:N
- Dış merkezli Toraks BT: N

TEDAVİ

- Anti-IgE mi (Omalizumab) ?
- Anti-IL5 mi (Mepolizumab) ?

TEDAVİ

- Anti-IgE mi (Omalizumab) ?**
- Anti-IL5 mi (Mepolizumab) ?**

T2 hedefli add-on biyolojik tedaviler

Add-on T2 hedefli biyolojikleri düşün

- Yüksek doz İKS+UEBA tedavisi altında kötü astım kontrolü ya da alevlenmeleri olan aşağıdaki durumlara sahip hastalar için add-on T2 hedefli biyolojik düşün*
 - Eozinofilik ya da
 - Allerjik biyolojik belirteç ya da
 - OKS bağımlı
- Ulaşılabilen tedaviler arasında seçim yapılacağı zaman aşağıdaki durumları göz önünde bulundur
 - Lokal geri ödeme kriterleri*
 - Komorbiditeler
 - Tedavi yanıtı prediktörleri
- Maliyet, doz sıklığı, uygulama yolu, hasta tercihi

Hangi biyolojik öncelikli tercih edilmeli?

Anti- IgE

Ağır allerjik astım için hasta anti-IgE tedaviye uygun mu ?

- İnhalan allerjen/allerjenlere karşı deri prik testi ya da spesifik IgE ile gösterilen duyarlanma*
- Total serum IgE ve vücut ağırlığının lokal doz aralığı içerisinde olması*
- Son 1 yıl içerisinde astım alevlenmelerinin olması*

Hayır ↓ ↑ Hayır

Anti- IL5/Anti-IL5R

Ağır eozinofilik astım için hasta anti-IL5/anti-IL5R tedavilere uygun mu ?

- Kan eozinofilleri*(ör: $\geq 150/\mu\text{l}$ ya da $300/\mu\text{l}$)
- Son 1 yıl içerisinde astım alevlenmelerinin olması

Hayır ↓ ↑ Hayır

Anti- IL4R α

Ağır eozinofilik/T2 astım için hasta anti-IL4R α tedaviye uygun mu ?

- Kan eozinofilleri $\geq 150/\mu\text{l}$ * ya da FeNO ≥ 25 ppb* ya da OKS bağımlı astım*
- Son 1 yıl içerisinde astım alevlenmelerinin olması*

Anti-IgE tedavisine iyi yanıtı öngörebilen potansiyel belirteçler:

- Kan eozinofiller $\geq 260/\mu\text{l}$ ++
- FeNO ≥ 20 ppb +
- Çocukluk dönemi başlangıçlı astım öyküsü +
- Allerjenler aracılığı ile semptomların ortaya çıktığını gösteren klinik öykü +

Anti-IL5 ya da anti-IL5R α tedavisine iyi yanıtı öngörebilen potansiyel belirteçler:

- Daha yüksek kan eozinofilleri +++
- Son bir yıldaki daha yüksek alevlenme +++
- Geç başlangıçlı astım ++
- Nazal polipozis ++

Anti-IL4R α tedavisine iyi yanıtı öngörebilen potansiyel belirteçler:

- Daha yüksek kan eozinofiller +++
- Daha yüksek FeNO +++

Uygun olan birisini seç ve en az 4 ay sonra yanıtı değerlendir

Türkiye'de Anti-IL5R ve Anti-IL4R α kullanımı ruhsatlı değildir.

GINA Difficult to treat and severe asthma diagnosis and management 2019 .

<https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2019/04/GINA-Severe-asthma-Pocket-Guide-v2.0-wms-1.pdf> (Son ulaşma tarihi: 18.05.2021)

*Spesifik biyolojik tedaviler için lokal uygunluk kriterlerini kontrol et. Çünkü bunlar listelenenden farklı olabilir.

Assess and treat severe asthma phenotypes *cont'd*

Continue to optimize management as in section 3 (including inhaler technique, adherence, comorbidities, non-pharmacologic strategies)

8 Consider add-on biologic Type 2-targeted treatments

- Consider add-on Type 2-targeted biologic therapy for patients with exacerbations or poor symptom control on high dose ICS-LABA, who have evidence of Type 2 inflammation*
- Consider **local payer eligibility criteria***, **comorbidities** and **predictors of response** when choosing between available therapies
- Also consider cost, dosing frequency, route (SC or IV), patient preference

Which biologic is appropriate to start first?

Eligibility

Anti-IgE (omalizumab)

Is the patient eligible for **anti-IgE** for severe allergic asthma?*

- Sensitization on skin prick testing or specific IgE
- Total serum IgE and weight within dosage range
- Exacerbations in last year

Anti-IL5 / Anti-IL5R (benralizumab, mepolizumab, reslizumab)

Is the patient eligible for **anti-IL5 / anti-IL5R** for severe eosinophilic asthma?*

- Exacerbations in last year
- Blood eosinophils, e.g. $\geq 150/\mu\text{l}$ or $\geq 300/\mu\text{l}$

Anti-IL4R (dupilumab)

Is the patient eligible for **anti-IL4R** for severe eosinophilic/Type 2 asthma?*

- Exacerbations in last year
- Blood eosinophils ≥ 150 and $\leq 1500/\mu\text{l}$, or FeNO ≥ 25 ppb, or taking maintenance OCS

Anti-TSLP (tezepelumab)

Is the patient eligible for **anti-TSLP** for severe asthma?*

- Exacerbations in last year

Predictors of asthma response

- What factors may predict good asthma response to anti-IgE?
- Blood eosinophils $\geq 260/\mu\text{l}$ ++
 - FeNO ≥ 20 ppb +
 - Allergen-driven symptoms +
 - Childhood-onset asthma +

- What factors may predict good asthma response to anti-IL5/5R?
- Higher blood eosinophils +++
 - More exacerbations in previous year +++
 - Adult-onset of asthma ++
 - Nasal polyposis ++

- What factors may predict good asthma response to anti-IL4R?
- Higher blood eosinophils +++
 - Higher FeNO +++

- What factors may predict good asthma response to anti-TSLP?
- Higher blood eosinophils +++
 - Higher FeNO +++

Choose one if eligible*; trial for at least 4 months and assess response

Extend trial to 6-12 months*

Good asthma response?*

Good response to T2-targeted therapy

STOP add-on

Consider switching to a different Type 2-targeted therapy, if eligible*

Little/no response to T2-targeted therapy

Eligible for none? Return to section 7

No evidence of Type 2 airway inflammation

No evidence of Type 2 airway inflammation. Go to section 10

* Check local eligibility criteria for specific biologic therapies as these may vary from those listed

Olgu-9

- 50 yaş, K
- 10 yıldır astım
- 1 yıldır steroid bağımlı ağır astım
 - 6 mg/gün metil prednizolon, formoterol/beklometazon 100 2x2, siklesonid 160 1x1, montelukast 10 mg 1x1
- Kronik rinosinüzit+
 - Nazal steroid
- Kısmi kontrol
- Steroid almadığı dönem eoz: 900hc/mm³
- Steroid altında eoz: 200hc/mm³
- Deri prik: Menfi
- ANCA:N
- Lab:N
- Özgeçmiş:Özellik yok
- Soygeçmiş: Anne astım
- PAAC:N
- SFT: FEV1: %70, FEV1/FVC: %65

- Tuzsuz diyet
- Pnömonokok ve influenza profilaksi
- D vitamin replasmanı
- Sistemik steroid yan etkileri
 - Hirşütizm
 - Chusingoid
 - Hafif düşme sonrası ön kol fraktür

Tedavi

- Anti IL-5 (Mepolizumab) 4 haftada bir 100 mg SC

T2 hedefli add-on biyolojik tedaviler

Add-on T2 hedefli biyolojikleri düşün

- Yüksek doz İKS+UEBA tedavisi altında kötü astım kontrolü ya da alevlenmeleri olan aşağıdaki durumlara sahip hastalar için add-on T2 hedefli biyolojik düşün*
 - Eozinofilik ya da
 - Allerjik biyolojik belirteç ya da
 - OKS bağımlı
- Ulaşılabilen tedaviler arasında seçim yapılacağı zaman aşağıdaki durumları göz önünde bulundur
 - Lokal geri ödeme kriterleri*
 - Komorbiditeler
 - Tedavi yanıtı prediktörleri
- Maliyet, doz sıklığı, uygulama yolu, hasta tercihi

Hangi biyolojik öncelikli tercih edilmeli?

Anti- IgE

Ağır allerjik astım için hasta anti-IgE tedaviye uygun mu ?

- İnhalan allerjen/allergenlere karşı deri prik testi ya da spesifik IgE ile gösterilen duyarlanma*
- Total serum IgE ve vücut ağırlığının lokal doz aralığı içerisinde olması*
- Son 1 yıl içerisinde astım alevlenmelerinin olması*

Hayır ↓ ↑ Hayır

Anti- IL5/Anti-IL5R

Ağır eozinofilik astım için hasta anti-IL5/anti-IL5R tedavilere uygun mu ?

- Kan eozinofilleri*(ör: $\geq 150/\mu\text{l}$ ya da $300/\mu\text{l}$)
- Son 1 yıl içerisinde astım alevlenmelerinin olması

Hayır ↓ ↑ Hayır

Anti- IL4R α

Ağır eozinofilik/T2 astım için hasta anti-IL4R α tedaviye uygun mu ?

- Kan eozinofilleri $\geq 150/\mu\text{l}$ * ya da FeNO ≥ 25 ppb* ya da OKS bağımlı astım*
- Son 1 yıl içerisinde astım alevlenmelerinin olması*

Anti-IgE tedavisine iyi yanıtı öngörebilen potansiyel belirteçler:

- Kan eozinofiller $\geq 260/\mu\text{l}$ ++
- FeNO ≥ 20 ppb +
- Çocukluk dönemi başlangıçlı astım öyküsü +
- Allerjenler aracılığı ile semptomların ortaya çıktığını gösteren klinik öykü +

Anti-IL5 ya da anti-IL5R α tedavisine iyi yanıtı öngörebilen potansiyel belirteçler:

- Daha yüksek kan eozinofilleri +++
- Son bir yıldaki daha yüksek alevlenme +++
- Geç başlangıçlı astım ++
- Nazal polipozis ++

Anti-IL4R α tedavisine iyi yanıtı öngörebilen potansiyel belirteçler:

- Daha yüksek kan eozinofiller +++
- Daha yüksek FeNO +++

Uygun olan birisini seç ve en az 4 ay sonra yanıtı değerlendir

Türkiye'de Anti-IL5R ve Anti-IL4R α kullanımı ruhsatlı değildir.

GINA Difficult to treat and severe asthma diagnosis and management 2019 .

<https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2019/04/GINA-Severe-asthma-Pocket-Guide-v2.0-wms-1.pdf> (Son ulaşma tarihi: 18.05.2021)

*Spesifik biyolojik tedaviler için lokal uygunluk kriterlerini kontrol et. Çünkü bunlar listelenenden farklı olabilir.



TEŞEKKÜRLER