

---

# Astım tedavisinde uzun etkili beta-2 agonistlerin yeri ve güvenilirliği

Haluk TÜRKTAS<sup>1</sup>, Bülent ŞEKEREL<sup>2</sup>, Gül KARAKAYA<sup>3</sup>, Füsün YILDIZ<sup>4</sup>, Arzu YORGANCIOĞLU<sup>5</sup>

<sup>1</sup> Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara,

<sup>2</sup> Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Allerji Bilim Dalı, Ankara,

<sup>3</sup> Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara,

<sup>4</sup> Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Kocaeli,

<sup>5</sup> Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Manisa.

## ÖZET

### *Astım tedavisinde uzun etkili beta-2 agonistlerin yeri ve güvenilirliği*

Günümüzde astım tedavisinin temelini inhaler steroidler oluşturur. Tek başına inhaler steroidler ile kontrol altına alınamayan astımlı hastalarda tedavide ilk seçenek, uzun etkili beta-2 agonistlerin eklenmesidir. Yaklaşık 20 yıldır bu yaklaşımın etkin bir tedavi olduğu kabul edilmektedir. Ancak kullanılmaya başlandığı ilk günden beri uzun etkili beta-2 agonist ilaçların güvenilirliği konusunda tartışmalar yaşanmaktadır. Güvenilirliği konusunda birçok makale ve öneri yayınlanmıştır. Kanıtlar, hasta uyumunu artırmak ve uzun etkili beta-2 agonist ilaçların tek başına kullanılmasını önlemek için inhaler steroidler ile birlikte tek bir cihazda (fiks kombinasyon) kullanılmasını desteklemektedir. Bu derlemede, astım tedavisinde uzun etkili beta-2 agonist kullanımı ve güvenilirliği konusundaki veriler değerlendirilmiş ve yorumlanmıştır.

**Anahtar Kelimeler:** Astım, uzun etkili beta-2 agonist güvenilirliği, kombinasyon tedavisi.

## SUMMARY

### *Long acting beta-2 agonists in the treatment of asthma and their safety*

Haluk TÜRKTAS<sup>1</sup>, Bülent ŞEKEREL<sup>2</sup>, Gül KARAKAYA<sup>3</sup>, Füsün YILDIZ<sup>4</sup>, Arzu YORGANCIOĞLU<sup>5</sup>

<sup>1</sup> Department of Chest Diseases, Faculty of Medicine, Gazi University, Ankara, Turkey,

<sup>2</sup> Division of Children Allergy, Department of Children Health and Diseases, Faculty of Medicine, Hacettepe University, Ankara, Turkey,

<sup>3</sup> Department of Chest Diseases, Faculty of Medicine, Hacettepe University, Ankara, Turkey,

<sup>4</sup> Department of Chest Diseases, Faculty of Medicine, Kocaeli University, Kocaeli, Turkey,

<sup>5</sup> Department of Chest Diseases, Faculty of Medicine, Celal Bayar University, Manisa, Turkey.

---

## Yazışma Adresi (Address for Correspondence):

Dr. Haluk TÜRKTAS, Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı  
Beşevler, ANKARA - TÜRKİYE

e-mail: halukturktas@gmail.com

*Inhaled corticosteroids are the preferred primary long-term treatment for asthma. The first option in patients who are uncontrolled with inhaled steroids is adding long-acting beta-2 agonists. The addition of a long-acting beta-agonist to an inhaled corticosteroid has been accepted as effective therapy for almost two decades. Despite the widespread use and their clinical benefit, controversy regarding their safety arose after their introduction. Concerns about the safety of long-acting beta-2 agonist therapy, has led to the appearance of multiple publications and recommendations. The evidence supports the use of long-acting beta-2 agonists plus inhaled corticosteroids in a single inhaler device to increase adherence and reduce the potential use of long-acting beta-2 agonists monotherapy. This review examines and commands on the available clinical data and safety concerns of long-acting beta-2 agonists use in patients with asthma.*

**Key Words:** Asthma, long-acting beta-2 agonists, combination treatment.

Günümüzde astım tedavisinin temelini tetikleyicilerin uzaklaştırılması ve antiinflamatuvar tedavi oluşturmaktadır. İnhaler steroidler astım tedavisinde ilk seçenek ve en etkin antiinflamatuvar ilaçlardır. Hastaların birçoğunda inhaler steroidler semptomları düzeltmekte, solunum fonksiyonlarını iyileştirmekte ve atakları önlemektedir. Böylece düzenli kullanılan inhaler steroidler ile astım kontrolü sağlanabilmektedir. Yapılan kohort araştırmalar inhaler steroidlerin hastane yatışlarını, mortaliteyi ve hastalık yükünü azalttığını da göstermektedir (1). Ancak hastaların bir kısmında inhaler steroid tedavisine rağmen semptomlar devam etmekte, solunum fonksiyonları tam düzelmemekte ve astım kontrolü tam sağlanamamaktadır. Bu grup hastalarda tedavi değişikliği yapmadan önce mutlaka hastaların inhaler ilaçlarını doğru kullanıp kullanmadığı araştırılmalı, eğer doğru kullanıyorsa eğitim verilmeli, astım kontrolünü güçleştiren allerjik rinit, kronik sinüzit, gastroözefageal reflü gibi eşlik eden hastalıklar tedavi edilmeli ve başta sigara olmak üzere tüm tetikleyiciler uzaklaştırılmalıdır. Alınan tüm bu önlemlere rağmen eğer astım kontrol altına alınamıyorsa tedavide iki seçenek ortaya çıkar; kullanılan inhaler steroid dozunu artırmak ya da inhaler steroide ikinci bir kontrol edici ilaç eklemek. Burada ilk seçenek ilaç uzun etkili beta-2 agonistlerdir (2,3).

#### **Astım Tedavisinde Uzun Etkili Beta-2 Agonistlerin Yeri**

Uzun etkili beta-2 agonistler bronkodilatör ilaçlardır, antiinflamatuvar etkileri yoktur, ancak birlikte kullanıldıklarında inhaler steroidlerin antiinflamatuvar etkilerini artırır. İnhaler steroidler sitoplazmada glukokortikoid reseptörüne bağlanıp moleküler etkilerini göstermek üzere nükleusa transloke olur. DNA dizininde sitokin, kemokin, adezyon molekülleri ve bazı enzimleri kodlayan inflamatuvar genleri baskılayarak bunların sentezini azaltır, böylece antiinflamatuvar etkilerini gösterir. Uzun etkili beta-2 agonistler steroid-reseptör kompleksinin nükleusa translokasyonunu artırarak bunların antiinflamatuvar etkilerini potansiyelize eder. İnhaler steroidler de beta-2 reseptör sentezini artırarak beta-2 agonistlerin etkinliğini artırır (4). Ortaya çıkan sinerjik

etki kombinasyon tedavisi ile astımda başarılı sonuçların alınmasını sağlar.

Randomize klinik çalışmalar uzun etkili beta-2 agonist eklenmesi ile daha iyi semptom kontrolü sağlandığını, solunum fonksiyonlarında anlamlı düzelmelerin olduğunu ve atakların azaldığını göstermektedir. Yakın zamanda yapılan 21.248 ve 15.155 hastayı içeren iki Cochrane analizlerinde farklı dozlarda inhaler steroid ile klinik kontrol sağlanamayan hastalarda uzun etkili beta-2 agonist eklenmesiyle astım ataklarının azaldığı, solunum fonksiyonlarının ve semptomların düzeldiği, kurtarıcı ilaç gereksiniminin azaldığı gösterilmiştir (5,6). Ancak bazı çelişkili sonuçlar da yayınlanmıştır. Hastaların 64.348'ini içeren inhaler steroid doz artırımını ile uzun etkili beta-2 agonist eklenmesinin karşılaştırıldığı bir kohort çalışmada uzun etkili beta-2 agonist eklenen hasta grubunda başarılı tedavi olasılığı (hastane yatışı olmaması, oral steroid kullanımı olmaması ve ortalama kurtarıcı kullanımı günde birden az olması) daha yüksek bulunurken, inhaler steroid dozu artırılan grupta ise ağır atak riski daha düşük bulunmuştur (7).

Çalışmaların büyük çoğunluğu inhaler steroid ile kontrol altına alınamayan erişkin astımlı hastalarda steroid dozunun artırılması yerine uzun etkili beta-2 agonist eklenmesinin daha iyi astım kontrolü sağladığını göstermektedir. Nitekim uluslararası astım tanı ve tedavi kılavuzlarında da bu tedavi yaklaşımı yerini almıştır.

#### **Daha Önce Hiç Tedavi Almamış Hastalarda İnhaler Steroid Uzun Etkili Beta-2 Agonist Kombinasyonunun Yeri**

Klinik pratikte sık karşılaşılan sorunlardan birisi de daha önce hiç tedavi almamış astımlı hastalarda kombinasyon tedavisinin başlanıp başlanmamasıdır.

Tedavi almakta olan ancak astımı kontrol altında olmayan hastalarda tedavi astım kontrolünü sağlamayı hedefler. Bu amaçla tek başına inhaler steroid alan hastalarda uzun etkili beta-2 agonist eklenmesi, kombinasyon tedavisi alan hastalarda ise kombinasyondaki inhaler steroid dozunun artırılması tedavinin temelini oluşturur.

Hiç tedavi almamış, ilk kez hekime başvuran hastalarda ise astım tedavisi hastalığın ağırlığına göre düzenlenir. Hafif astımı olan, ilk kez tedavi başlanacak hastalarda tek başına düşük doz inhaler steroid ile inhaler steroid uzun etkili beta-2 agonist kombinasyonunu karşılaştıran randomize klinik çalışmalarda kombinasyon tedavisi ile daha iyi semptom kontrolü sağlandığı, solunum fonksiyonlarındaki düzelmelerin daha belirgin olduğu ve kurtarıcı ilaç kullanımının daha az olduğu gösterilmiştir. Astım ataklarındaki azalmaya bakıldığında ise her iki tedavi yöntemi arasında fark olmadığı gözlenmiştir (8-10). Dolayısıyla ilk kez tedavi başlanacak hafif astımlı hastalarda kombinasyon değil, tek başına inhaler steroid başlanması önerilmektedir. Ancak yeni tedavi başlanacak hastanın hemen her gün semptomu varsa, sık kurtarıcı ilaç kullanıyorsa ve orta ya da ağır solunum fonksiyon bozukluğu varsa bu grup hastalarda kombinasyon tedavisi ile daha erken ve daha yüksek oranda kontrol sağlandığı gösterilmiştir, dolayısıyla bu grup hastalara kombinasyon başlamak daha mantıklıdır (11).

#### Uzun Etkili Beta-2 Agonistlerin Güvenilirliği

Yaklaşık 20 yıldır inhaler steroid uzun etkili beta-2 agonist kombinasyonu yaygın olarak kullanılmasına ve klinik etkinliğinin kanıtlanmasına karşın hala uzun etkili beta-2 agonistlerin güvenilirliği konusunda soru işaretleri vardır. Bu kuşkuvarın nedeni isoprenaline ve fenoterol gibi nonselektif kısa etkili beta-2 agonistlerin yoğun olarak kullanıldığı 1960'lı ve 1970'li yıllarda bu ilaçlara bağlı astım ölümlerinin sık görülmesidir (12).

Nonselektif kısa etkili beta-2 agonistlerle yaşanan olumsuz deneyimler nedeniyle 1990'lı yıllardan sonra uzun etkili beta-2 agonist ilaçların pazara verilmesi sonrası bu ilaçlarla güvenlik çalışmaları yapılmıştır. Hastalarda inhaler steroid kullanma ön koşulu olmayan bu çalışmalarda, uzun etkili beta-2 agonist kullanımı ile, artmış ölüm oranlarının ilişkili olabileceği düşünülmüştür. Salmeterol ile Amerika Birleşik Devletleri (ABD)'nde yapılan çalışmada, uzun etkili beta-2 agonist kullanan hastalarda mortalite daha yüksek bulunmuştur ancak hastaların sadece %47'sinin inhaler steroid kullandığı, inhaler steroid kullanan hasta grubunda ise mortalite açısından uzun etkili beta-2 agonist kullanan ve kullanmayanlar arasında fark olmadığı gözlenmiştir (13). İngiltere çalışmasında ise istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte uzun etkili beta-2 agonist kullanan grupta mortalite biraz daha yüksek bulunmuştur. Bu çalışmada da hastaların ancak %70'inin inhaler steroid kullandığı gözlenmiştir (14). Formoterol güvenlik çalışmalarında yüksek dozlarda astım komplikasyonlarının daha sık görüldüğü bildirilmiştir. Burada da inhaler steroid kullanan hasta oranı %64'tür (15). Tüm bu çalışmalarda inhaler steroid kullanma oranlarının düşük olmasının yanı sıra hastaların

inhaler steroidlerini düzenli kullanıp kullanmadığına ve yeterli dozda alıp almadıklarına bakılmamıştır.

Yapılan gözlemsel çalışmalarda Avrupa'da beş ülkede 1994-2004 yılları arasında astımdan ölümler ile bu ülkelerde inhaler steroid uzun etkili beta-2 agonist kombinasyonunun reçetelenmesi arasındaki ilişkiye bakıldığında belirtilen yıllar arasında kombinasyon ilaç reçetelenmesinin anlamlı derecede artmasına karşın astım ölümlerinin azaldığı görülmüştür. ABD'de 1991-2004 yılları arasında kombinasyon ilaç reçetelenmesi ile astım nedeniyle hastane yatışları ve mortalite arasındaki ilişkiye bakılmış ve bu sürede kombinasyon kullanımı artarken astım mortalitesinin azaldığı görülmüştür (16,17).

Güvenlik çalışmalarında uzun etkili beta-2 agonist ilaçların astım komplikasyonlarını artırdığı kuşkusunun giderilememesi nedeniyle 2008 yılında ABD'de "Food and Drug Administration (FDA)", bu ilaçların prospektüslerine yan etkileri olabileceği, bu durumda hastaların doktoruna başvurması gerektiği gibi bir uyarı konulmasını sağlamıştır (18).

Uzun etkili beta-2 agonistlerin etkinliğini araştıran çalışmalarda astım mortalitesinin çok nadir görülmesi nedeniyle bir yorum yapmak mümkün olmamaktadır. Bu nedenle uzun etkili beta-2 agonistlerin güvenilirliği konusunda daha net sonuçlara ulaşabilmek için bu ilaçlarla yapılan ve onbinlerce hastayı içeren çalışmaların meta-analizleri yapılmıştır (19-29). Bu meta-analizlerin büyük çoğunluğunda uzun etkili beta-2 agonistlerin tek başına kullanıldığında astım komplikasyonlarında artışa neden olabileceği, ancak eğer inhaler steroidler ile birlikte kullanılırsa aksine astımda daha iyi kontrol sağlandığı, atakların önleildiği, hastane yatışlarının azaldığı ve mortaliteye neden olmadığı yönünde sonuçlar elde edilmiştir.

Yukarıda sözü edilen meta-analizlere ek olarak, 2010 yılında FDA tarafından aynı nedenlerle bir meta-analiz yapılmıştır (19). ABD'de yapılmış olan ve astım tedavisi için tek başına ya da inhaler steroid ile birlikte uzun etkili beta-2 agonistlerin kullanıldığı 110 çalışmanın (60.954 hasta) verileri analiz edilmiştir. Burada da amaç uzun etkili beta-2 agonistlerin güvenilirliğini belirlemektir. Bu amaçla astım ölümleri, astıma bağlı hastane yatışları ve astım nedeniyle entübasyon ile uzun etkili beta-2 agonist kullanımı arasındaki ilişki araştırılmıştır. Elde edilen bulgularda uzun etkili beta-2 agonistin tek başına kullanıldığı hastalarda astım komplikasyon riskinde artışa neden olduğu, ancak inhaler steroidlerle birlikte kullanıldığında astım komplikasyon riskinde bir artış görülmediği saptanmıştır. Bu veriler doğrultusunda FDA astım tedavisinde uzun etkili beta-2 agonist ilaçların kullanımı konusunda aşağıdaki uyarıların yapılmasının uygun olacağı kanısına varmıştır.

1. Tüm yaş gruplarında uzun etkili beta-2 agonistler tek başına kullanılmamalı, mutlaka bir inhaler steroid ile birlikte kullanılmalıdır.

2. Astım kontrolü sağlandıktan sonra eğer mümkünse uzun etkili beta-2 agonistler kesilip tek başına inhaler steroid ile tedaviye devam edilmelidir.

3. Düşük-orta doz inhaler steroid ile kontrol altına alınan hastada uzun etkili beta-2 agonist kullanımından kaçınılmalıdır.

4. Hasta uyumunu garantiye almak için çocuk ve ergende inhaler steroid ve uzun etkili beta-2 agonist ayrı ayrı cihazlarla değil tek bir cihazla (fiks kombinasyon) kullanılmalıdır.

Günlük klinik pratik, uluslararası kılavuzlar ve var olan kanıtlar doğrultusunda FDA önerileri konusunda çok sayıda uzman görüşü ve durum bildirim raporları yayınlanmıştır (30-33). Bunların ışığında FDA önerileri madde madde incelendiğinde aşağıdaki yorumların yapılması mümkündür.

**Tüm yaş gruplarında uzun etkili beta-2 agonistler tek başına kullanılmamalı, mutlaka bir inhaler steroid ile birlikte kullanılmalıdır:** Yapılan çalışmalardan elde edilen veriler bu öneriyi kesin bir şekilde desteklemektedir. Inhaler steroid kesilip tek başına uzun etkili beta-2 agonistle tedaviye devam edilen hastalarda haftalar içerisinde tedavi yetmezliğinin ortaya çıktığı, astım ataklarının anlamlı bir şekilde arttığını gösteren çalışmalar bu önerinin kanıtı olarak gösterilebilir (34,35). Ayrıca güvenlik çalışmalarında tek başına uzun etkili beta-2 agonist kullanan hastalarda mortalitenin daha yüksek bulunması, inhaler steroidle birlikte kullanıldığında ise mortalite farkının olmaması, bu bulgunun diğer meta-analizlerde de elde edilmesi FDA'nın uzun etkili beta-2 agonistler tek başına kullanılmamalı önerisini desteklemektedir (13).

**Astım kontrolü sağlandıktan sonra eğer mümkünse uzun etkili beta-2 agonistler kesilip tek başına inhaler steroid ile tedaviye devam edilmelidir:** Günümüz astım tanısı ve tedavi kılavuzlarında en az üç ay süre ile kontrol sağlanan hastada uzun etkili beta-2 agonistler kesilmeden inhaler steroid dozunun %50 azaltılması önerilmektedir (2,3). Inhaler steroid, uzun etkili beta-2 agonist kombinasyonu ile kontrol altında olan hastalarda uzun etkili beta-2 agonist kesilmeksizin inhaler steroid dozunun azaltılması ile uzun etkili beta-2 agonist kesilip aynı dozda inhaler steroidle devam edilmesini araştıran yayınlarda uzun etkili beta-2 agonist kesilen grupta astım kontrolünün bozulduğunu gösteren çok sayıda çalışma vardır (36-39). Elimizde var olan kanıtların hemen tamamı da bu yöndedir. Dolayısıyla FDA'nın bu önerisi yoğun

eleştiri almakta, kanıta dayalı olmadığı vurgulanmakta ve bu öneriyi uyulmasının astımda önemli tedavi yetmezliklerine neden olabileceği kaygısı yaşanmaktadır. Ayrıca, uygun tedavi ile astımda değişik kontrol parametrelerinin farklı zaman süresinde düzelmeye başladığı ve ortalama üç ayda tedavinin istenilen etkisine ulaşıldığı ve bu nedenle de üç ay süre ile kontrol sağlanmadan basamak inilmemesi gerektiği bilinmektedir. FDA önerisinde ise hiçbir süreden söz edilmeksizin kontrol sağlanınca uzun etkili beta-2 agonist kesilmeli denmektedir. Bu nedenle de FDA önerisi ciddi eleştiri almaktadır.

**Düşük-orta doz inhaler steroid ile kontrol altına alınan hastada uzun etkili beta-2 agonist kullanımından kaçınılmalıdır:** Düşük doz inhaler steroid ile kontrol altına alınan, hafif persistan astımlı hastalarda uzun etkili beta-2 agonistler kullanılmamalıdır (9,10). Ancak düşük doz inhaler steroid ile kontrol sağlanamamış ise orta doz inhaler steroid kullanmak yerine uzun etkili beta-2 agonist eklenmesinin daha iyi astım kontrolü sağladığını gösteren çok sayıda çalışma vardır (40-43). GINA kılavuzunda düşük doz inhaler steroid ile kontrol sağlanamamış ise uzun etkili beta-2 agonist eklenmesi önerilir, "Expert Panel Report"da ise bu durumda iki seçenek sunulmuştur; uzun etkili beta-2 agonist eklemek ya da inhaler steroid dozunu artırmak (2,3).

**Hasta uyumunu garantiye almak için çocuk ve ergende inhaler steroid ve uzun etkili beta-2 agonist ayrı ayrı cihazlarla değil tek bir cihazla (fiks kombinasyon) kullanılmalıdır:** Uzun etkili beta-2 agonistlerin inhaler steroidlerle birlikte tek cihazda (fiks kombinasyon) kullanıldığında ayrı ayrı cihazlarla kullanılmasına göre daha iyi astım kontrolü sağlandığını ve daha ekonomik olduğunu gösteren çalışmalar vardır (44-47). Ancak FDA'ya göre fiks kombinasyon kullanımının en önemli gerekçesi uzun etkili beta-2 agonist ile birlikte inhaler steroidin alınmasının garanti olması ve hastaların tek başına uzun etkili beta-2 agonist kullanmalarının mümkün olmamasıdır. Yapılan çalışmalar, aynı ilaçlar ayrı cihaz yerine fiks kombinasyon ile kullanıldığında inhaler steroid kullanım oranının %69-85 daha fazla olduğunu göstermektedir (48). FDA'nın bu önerisine gelen en önemli eleştiri niçin fiks kombinasyonun sadece çocuk ve ergenler için önerildiği konusudur. Erişkinlerde de ayrı cihazlara uyumsuzluğun yüksek olduğu ve tüm yaş gruplarında kombinasyonların tek cihazla kullanılması gerektiği savunulmaktadır (48).

Sonuç olarak; inhaler steroid uzun etkili beta-2 agonist kombinasyonu etkinliği kanıtlanmış, erişkinde astım tedavisinde ikinci basamaktan sonra ilk seçenek ilaçlardır. Ayrı ayrı cihazlar yerine fiks kombinasyon olarak kullanılması da güvenlik sorunlarını çözmüştür.

### Çocuklarda İnhaler Steroid Uzun Etkili Beta-2 Agonist Kombinasyonunun Yeri

Çocukluk çağı astımı erişkin astımı ile benzerlikler göstermekle birlikte farklılaştığı/ayrıldığı birçok özelliği vardır. Bunlardan en dikkat çeken özellik çocukluk yaş döneminde tedavi yaklaşımının yaşa göre farklılıklar göstermesidir (2,3). Astım tanı ve tedavi kılavuzları çocukluk dönemini yaşlara göre beş yaş ve altı, 6-11 yaş ve 12 yaş ve üstü (adölesan yaş dönemi) olmak üzere üç grupta sınıflanmakta ve her yaş döneminde farklı tedavi stratejileri önermektedir. Bu bağlamda uzun etkili beta-2 agonist tedavisine sadece altı yaş ve üstünde yer verilmektedir (2,3).

Astımın şüphesiz en etkili ilacı inhaler steroidlerdir. Astımlı çocukların çoğunluğu düşük doz inhaler steroidler ile etkin bir şekilde kontrol edilebilir. Ancak tıpkı erişkin yaş döneminde olduğu gibi düşük doz inhaler steroid tedavi ile kontrol altına alınamayan önemli sayıda astımlı çocuk vardır. Bu çocuklarda kabaca üç yaklaşımdan biri tercih edilmelidir. Bunlar; orta doz inhaler steroid kullanımı veya düşük doz inhaler steroidin uzun etkili beta-2 agonist ile birlikte kullanımı veya düşük doz inhaler steroide lökotrien antagonisti eklenmesidir. Araştırmalar; bu üç seçenekten en etkin olanının düşük doz inhaler steroid ile uzun etkili beta-2 agonist kombinasyonu olduğunu göstermektedir (49,50). Yakın zamana kadar tüm astım tanı ve tedavi kılavuzlarında düşük doz inhaler steroid ile kontrol edilemeyen çocuklarda tedavi artırımı söz konusu olduğunda düşük doz inhaler steroide uzun etkili beta-2 agonist eklenmesi ilk seçenek olarak tavsiye edilmekteydi (2,3). Ancak son yıllarda çocuklarda da, tıpkı erişkinlerde olduğu gibi, uzun etkili beta-2 agonist kullanımının bazı riskleri de beraberinde getirebileceği tartışılmaktadır. Yapılan araştırmaların geriye dönük analizlerinde hayatı tehdit edebilecek astım atağı geçirme riskinde ufak ama anlamlı bir artış saptanmıştır (19). Hatta, risk artışının pediatrik hastalarda erişkinlerden daha fazla olabileceği yönünde veriler elde edilmiştir (19,51). Ancak uzun etkili beta-2 agonistlerin astım tedavisinde kullanılmaya başlanmasından sonra hem erişkin hem de pediatrik astım mortalitesinde tutarlı ve istikrarlı bir düşüş yaşanması, ayrıca bu olası istenmeyen etkinin retrospektif analizlerin hepsinde ortaya çıkmamış olması bu gözlemin doğruluğunu tartışılır kılmaktadır (52). Uzun etkili beta-2 agonistler genelde son derece güvenli moleküllerdir ve moleküllerin kendilerinin oluşturduğu bir risk söz konusu değildir (2,3). Bu olası istenmeyen etkinin molekölün kendisinden değil uzun etkili beta-2 agonist kullanımının inflamasyonu maskeleymesi ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir. Bu risk artışı konuya hassasiyetleri bilinen Kuzey Amerika ülkelerinde fazla-

ca yankı bulmuş ve sonucunda hekim ve hastalara yönelik bazı uyarılar yapılmıştır. ABD ve Kanada'da astım tedavisinde uzun etkili beta-2 agonist ilaçların kullanımını hakkında aştıdaki uyarılar yapılmıştır (2):

a. Eğer çocuklarda astım tedavisinde uzun etkili beta-2 agonist kullanılacaksa inhaler steroid ile birlikte sunulan sabit (fiks) bir kombinasyon tercih edilmelidir. Çünkü iki farklı inhaler kullanımının uyunç (kompliyans) sorunu oluşturmaları beklenir.

b. Budesonid ve formoterol sabit (fiks) kombinasyonunun hem idame hem de kurtarıcı olarak kullanımı sadece 12 yaş ve üzerinde tercih edilmelidir. Çünkü bu yaş altında etkinlik ve güvenlik verisi mevcut değildir.

c. Altı-on bir yaş arası çocuklarda;

- Düşük doz inhaler steroid ile kontrol sağlanamadığı durumlarda ek bir ilaç eklenmeden önce orta doz inhaler steroid denenmelidir.

- Uzun etkili beta-2 agonist kullanımı orta doz inhaler steroid kullanımı ile kontrol sağlanamadığında tercih edilmelidir. Orta doz inhaler steroid ile kontrol altına alınamayan hastalarda alternatif diğer seçenek lökotrien antagonisti eklenmesidir.

- Bu yaş grubunda uzun etkili beta-2 agonist eklenmesini lökotrien antagonisti eklenmesiyle karşılaştıran az sayıda çalışma vardır. Bu çalışmalarda uzun etkili beta-2 agonistin daha etkili olabileceği gösterilmişse de emniyet riskleri nedeniyle bu seçeneklere eşit mesafede yaklaşılmasını öneren uzmanlar vardır.

- On iki yaş ve üstü çocuklarda; düşük doz inhaler steroid ile kontrol sağlanamadığında uzun etkili beta-2 agonist kullanımı tercih edilmelidir. Lökotrien antagonisti eklenmesi veya orta doz inhaler steroid kullanımı alternatif diğer seçeneklerdir.

Ancak risk artışının araştırmaların retrospektif analizlerinden elde edilmiş olması ve bu verilerin ne kadar güvenilir ve gerçek yaşama aktarılabılır olduğunu tartışmalı kılmaktadır. Nitekim ABD'de FDA; risk artışının gerçek olabileceğini hesaba katarak uyarı yapmış olsa da gerçekliğinin test edilmesi için ilaç endüstrisinden beş farklı araştırmacının yapılmasını istemiştir. Bu çalışmalardan dördüne 12 yaş ve üstü hastalar, birine ise 4-11 yaş arası hastalar dahil edilecek ve araştırmacının temel hedefi güvenilirlik üzerine kurgulanacaktır. Bu araştırmaların 2011 yılı içinde başlaması, altı ay süreli çalışmalar olması ve de sonuçlarının 2012 ortalarına doğru belli olması beklenmektedir. Ancak bu tür güvenlik çalışmalarının güvenilir sonuçlar verebilmesi için çalışmaya alınacak hasta sayılarının yüzbinleri bulması gerektiği vurgulanmakta ve ayrıca halen elimizde var

olan verilere ek bir katkı sağlayıp sağlamayacağı da tartışılmaktadır (30). Tüm zorluklarına rağmen yeni güvenlik çalışmalarının sonuçları alınıncaya kadar bu konu tartışmalı kalacağa benzemektedir.

#### ÇIKAR ATIşMASI

**Haluk Türkteş:** GlaxoSmithKline, AstraZeneca, Boehringer-Ingelheim, Novartis, MSD, Chiesi, Nycomed, Sanovel ilaç sanayiden konuşma, danışmanlık veya araştırma desteği almıştır.

**Bülent şekerel:** GlaxoSmithKline ilaç sanayiden konuşma ve danışmanlık desteği almıştır.

**Gl Karakaya:** GlaxoSmithKline ilaç sanayiden konuşma ve danışmanlık desteği almıştır.

**Füsun Yıldız:** GlaxoSmithKline, MSD, Pfizer-Boehringer-Ingelheim ve Chiesi ilaç sanayiden konuşma, danışmanlık veya araştırma desteği almıştır.

**Arzu Yorgancıoğlu:** GlaxoSmithKline, AstraZeneca, MSD, Novartis, Boehringer-Ingelheim, Sanofi-Aventis, Deva ve Chiesi ilaç sanayiden konuşma, danışmanlık veya araştırma desteği almıştır.

#### KAYNAKLAR

1. Suissa S, Ernst P, Banayaoun S, Baltzan M, Cai B. Low-dose inhaled corticosteroids and the prevention of death from asthma. *N Engl J Med* 2000; 343: 332-6.
2. National Asthma Education and Prevention Program. National Asthma Education and Prevention Program Expert Panel Report 2. Guidelines for the Diagnosis and Management of Asthma. National Institutes of Health, National Heart, Lung, and Blood Institute, Bethesda, MD, 2007.
3. Global Initiative for Asthma (GINA). Global strategy for asthma management and prevention. National Institutes of Health Publication No. 02-3659; 2009.
4. Barnes PJ. Mechanisms and resistance in glucocorticoid control of inflammation. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2010; 120: 76-85.
5. Ducharme FM, NiChroinin M, Greenstone I, Lasserson TJ. Addition of long-acting beta2-agonists to inhaled steroids versus higher dose inhaled steroids in adults and children with persistent asthma. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2010, Issue 4. Art. No.: CD005533. doi: 10.1002/14651858.CD005533.
6. Ducharme FM, NiChroinin M, Greenstone I, Lasserson TJ. Addition of long-acting beta2-agonists to inhaled corticosteroids versus same dose inhaled corticosteroids for chronic asthma in adults and children. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2010, Issue 5. Art. No.: CD005535. doi: 10.1002/14651858.CD005535.
7. Thomas M, von Ziegenweid J, Lee AJ, Price D. High-dose inhaled corticosteroids versus add-on long-acting b-agonists in asthma: an observational study. *J Allergy Clin Immunol* 2009; 123: 116-21.
8. Seale JP, Jenkins C, Wood-Baker R, Neville AM, on behalf of the Asthma Management Advisory Board. Benefits of fixed-dose combination therapy with inhaled corticosteroids and long-acting bronchodilators as initial maintenance therapy in the management of asthma. *Respirology* 2009; 14: 224-9.
9. Renzi PM, Howard LA, Ortega HG, Ahmad FF, Chapman KR. Low-dose fluticasone propionate with and without salmeterol in steroid-naïve patients with mild, uncontrolled asthma. *Respir Med* 2010; 104: 510-7.
10. O'Byrne PM, Barnes PJ, Rodriguez-Roisin R, Runnerstrom E, Sandstrom T, Svensson K, et al. Low dose inhaled budesonide and formoterol in mild persistent asthma: the OPTIMA Randomized Trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164: 1392-7.
11. Barnes NC, Jacques L, Goldfrad C, Batema ED. Initiation of maintenance treatment with salmeterol/fluticasone propionate 50/100 µg bd versus fluticasone propionate 100 µg bd alone in patients with persistent asthma: integrated analysis of four randomised trials. *Respir Med* 2007; 101: 2358-65.
12. Tattersfield AE. Current issues with β2-adrenoceptor agonists. Historical background. *Clin Rev Allergy Immunol* 2006; 31: 107-17.
13. Nelson HS, Weiss ST, Bleecker ER, Yancey SW, Dorinsky PM; SMART Study Group. The Salmeterol Multicenter Asthma Research Trial: a comparison of usual pharmacotherapy for asthma or usual pharmacotherapy plus salmeterol. *Chest* 2006; 129: 15-26.
14. Castle W, Fuller R, Hall J, Palmer J. Serevent nationwide surveillance study: comparison of salmeterol with salbutamol in asthmatic patients who require regular bronchodilator treatment. *BMJ* 1993; 306: 1034-7.
15. Wolfe J, Laforce C, Friedman B, Sokol W, Till D, Della Cioppa G, et al. Formoterol, 24 microg bid, and serious asthma exacerbations: similar rates compared with formoterol, 12 microg bid, with and without extra doses taken on demand, and placebo. *Chest* 2006; 129: 27-38.
16. Chatenoud L, Malvezzi M, Pitrelli A, La Vecchia C, Bamfi F. Asthma mortality and long-acting beta2-agonists in five major European countries, 1994-2004. *J Asthma* 2009; 46: 546-51.
17. DiSantostefano RL, Davis KJ, Yancey S, Crim C. Ecologic analysis of asthma-related events and dispensing of inhaled corticosteroid-and salmeterol-containing products. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2008; 100: 558-65.
18. Cates CJ, Cates MJ, Lasserson TJ. Regular treatment with formoterol for chronic asthma: serious adverse events. *Cochrane Database Syst Rev* 2008;(4):CD006923. doi: 10.1002/14651858.CD006923.
19. Levenson M. Long-acting beta-agonists and adverse asthma events meta-analysis: statistical briefing package for joint meeting of the Pulmonary-Allergy Drugs Advisory Committee, Drug Safety and Risk Management Advisory Committee, and Pediatric Advisory Committee on December 10-11, 2008 (Accessed March 27, 2009, at <http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/08/briefing/2008-4398b1-01-FDA.pdf>).
20. Cates CJ, Cates MJ. Regular treatment with salmeterol for chronic asthma: serious adverse events. *Cochrane Database Syst Rev* 2008;(3):CD006363. doi:10.1002/14651858.CD006363.
21. Salpeter SR, Buckley NS, Ormiston TM, Salpeter EE. Meta-analysis: effect of long-acting beta-agonists on severe asthma exacerbations and asthma-related deaths. *Ann Intern Med* 2006; 144: 904-12.

22. Bateman E, Nelson H, Bousquet J, Kral K, Sutton L, Ortega H, et al. Meta-analysis: effects of adding salmeterol to inhaled corticosteroids on serious asthma-related events. *Ann Intern Med* 2008; 149: 33-42.
23. Cates CJ, Lasserson TJ, Jaeschke R. Regular treatment with formoterol and inhaled steroids for chronic asthma: serious adverse events. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;(2):CD006924. doi: 10.1002/14651858.CD006924.pub2.
24. Cates CJ, Lasserson TJ, Jaeschke R. Regular treatment with salmeterol and inhaled steroids for chronic asthma: serious adverse events. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;(3):CD006922. doi: 10.1002/14651858.CD006922.
25. Ni Chroinin M, Greenstone I, Lasserson TJ, Ducharme FM. Addition of inhaled long-acting beta2-agonists to inhaled steroids as first line therapy for persistent asthma in steroid-naïve adults and children. *Cochrane Database Syst Rev* 2009 Oct 7;(4):CD005307. doi: 10.1002/14651858.CD005307.
26. Jaeschke R, O'Byrne PM, Mejza F, Nair P, Lesniak W, Brozek J, et al. The safety of long-acting beta-agonists among patients with asthma using inhaled corticosteroids: systematic review and meta-analysis. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 178: 1009-16.
27. Rodrigo GJ, Moral VP, Marcos LG, Castro-Rodriguez JA. Safety of regular use of long-acting beta agonists as monotherapy or added to inhaled corticosteroids in asthma. A systematic review. *Pulm Pharmacol Ther* 2009; 22: 9-19.
28. Salpeter SR, Wall AJ, Buckley NS. Long-acting beta-agonists with and without inhaled corticosteroids and catastrophic asthma events. *Am J Med* 2010; 123: 322-8.
29. Weatherall M, Wijesinghe M, Perrin K, Harwood M, Beasley R. Meta-analysis of the risk of mortality with salmeterol and the effect of concomitant inhaled corticosteroid therapy. *Thorax* 2010; 65: 39-43.
30. Sears MR. The addition of long-acting beta-agonists to inhaled corticosteroids in asthma. *Curr Opin Pulm Med* 2011; 17: 23-8.
31. Rodrigo GJ, Castro-Rodriguez JA. Safety of long-acting {beta} agonists for the treatment of asthma: clearing the air. *Thorax* 2011 [Epub ahead of print].
32. Szeftler SJ, Whelan GJ, Leung DYM. "Black box" warning: wake-up call or overreaction? *J Allergy Clin Immunol* 2006; 117: 26-9.
33. Lemanske RF, Busse WW. The US Food and Drug Administration and long-acting  $\beta$ 2-agonists: the importance of striking the right balance between risks and benefits of therapy? *J Allergy Clin Immunol* 2010; 126: 449-52.
34. Lazarus SC, Boushey HA, Fahy JV, Chinchilli VM, Lemanske RF Jr, Sorkness CA, et al; Asthma Clinical Research Network for the National Heart, Lung, and Blood Institute. Long-acting beta2-agonist monotherapy vs continued therapy with inhaled corticosteroids in patients with persistent asthma: a randomized controlled trial. *JAMA* 2001; 285: 2583-93.
35. Lemanske RF Jr, Sorkness CA, Mauger EA, Lazarus SC, Boushey HA, Fahy JV, et al; Asthma Clinical Research Network for the National Heart, Lung, and Blood Institute. Inhaled corticosteroid reduction and elimination in patients with persistent asthma receiving salmeterol: a randomized controlled trial. *JAMA* 2001; 285: 2594-603.
36. Bateman ED, Jacques L, Goldfrad C, Atienza T, Mihaescu T, Duggan M. Asthma control can be maintained when fluticasone propionate/salmeterol in a single inhaler is stepped down. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 117: 563-70.
37. Godard P. Maintaining asthma control in persistent asthma: comparison of three strategies in a 6-month double-blind randomised study. *Respir Med* 2010; 102: 1124-31.
38. Koenig SM. Deterioration in asthma control when subjects receiving fluticasone propionate/salmeterol 100/50 mcg diskus are "stepped-down". *J Asthma* 2008; 45: 681-7.
39. Hagiwara M, Delea TE, Stanford RH, Stempel DA. Stepping down to fluticasone propionate or a lower dose of fluticasone propionate/salmeterol combination in asthma patients recently initiating combination therapy. *Allergy Asthma Proc* 2010; 31: 203-10.
40. Greening AP, Wind P, Northfield M, Shaw G. Added salmeterol versus higher-dose corticosteroid in asthma patients with symptoms on existing inhaled corticosteroid. *Lancet* 1994; 344: 219-24.
41. Woolcock A, Lundback BO, Ringdal N, Jacques LA. Comparison of addition of salmeterol to inhaled steroids with doubling of the dose of inhaled steroids. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 153: 1481-8.
42. Pauwels RA, Löfdahl CG, Postma DS, Tattersfield AE, O'Byrne P, Barnes PJ, et al. Effect of inhaled formoterol and budesonide on exacerbations of asthma. Formoterol and Corticosteroids Establishing Therapy (FACET) International Study Group. *N Engl J Med* 1997; 337: 1405-11.
43. O'Byrne PM, Barnes PJ, Rodriguez-Roisin R, Runnerstrom E, Sandstrom T, Svensson K, et al. Low dose inhaled budesonide and formoterol in mild persistent asthma: the OPTIMA randomized trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164: 1392-7.
44. Nelson HR, Chapman KR, Pyke SD, Johnson M, Pritchard JN. Enhanced synergy between fluticasone propionate and salmeterol inhaled from a single inhaler versus separate inhalers. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 112: 29-36.
45. Greenblatt M, Galpin JS, Hill CI, Feldman C, Green RJ. Comparison of doctor and patient assessments of asthma control. *Respir Med* 2010; 104: 356-61.
46. Huchon G, Magnussen H, Chuchalin A, Dymek L, Bonnet Gonod F, Bousquet J. Lung function and asthma control with beclomethasone and formoterol in a single inhaler. *Respir Med* 2009; 103: 41-9.
47. Brüggerjü B, Ezzat N, Kardos P, Buhl R. Economic evaluation of BDP/formoterol fixed vs two single inhalers in asthma treatment. *Allergy* 2010; 65: 1108-15.
48. Stempela DA, Stoloff SW, Carranza Rosenzweig JR, Stanford RH, Ryskinad KL, Legorretae AP. Adherence to asthma controller medication regimens. *Respir Med* 2010; 104: 356-61.
49. de Blic J, Ogorodova L, Klink R, Sidorenko I, Valiulis A, Hoffman J, et al. Salmeterol/fluticasone propionate vs. double dose fluticasone propionate on lung function and asthma control in children. *Pediatr Allergy Immunol* 2009; 20: 763-71.
50. Ni Chroinin M, Lasserson TJ, Greenstone I, Ducharme FM. Addition of long-acting beta-agonists to inhaled corticosteroids for chronic asthma in children [review]. *Cochrane Database Syst Rev* 2009; Jul 8 (3):CD007949.
51. Lemanske RF Jr, Mauger DT, Sorkness CA, Jackson DJ, Boehmer SJ, Martinez FD, et al; Childhood Asthma Research and Education (CARE) Network of the National Heart, Lung, and Blood Institute. Step-up therapy for children with uncontrolled asthma receiving inhaled corticosteroids. *N Engl J Med* 2010; 362: 975-85.
52. Von Mutius E, Drazen JM. Choosing asthma step-up care. *N Engl J Med* 2010; 362: 1042-3.