



doi • 10.5578/tt.7154

Tuberk Toraks 2014;62(1):51-67

Geliş Tarihi/Received: 01.01.2014 • Kabul Ediliş Tarihi/Accepted: 28.01.2014

KISA RAPOR  
SHORT REPORT

## Ağır Astım Tedavisi: Uzman Görüşü

Haluk TÜRKTAŞ<sup>1</sup>  
Sevim BAVBEK<sup>2</sup>  
Gülfem ÇELİK<sup>2</sup>  
Tunçalp DEMİR<sup>3</sup>  
Bilun GEMİCİOĞLU<sup>3</sup>  
Hakan GÜNEN<sup>4</sup>  
Esen KIYAN<sup>5</sup>  
Dilşad MÜNGAN<sup>2</sup>  
İpek Kivilcim OĞUZÜLGEN<sup>1</sup>  
Mehmet POLATLI<sup>6</sup>  
Sevgi SARYAL<sup>7</sup>  
Abdullah SAYINER<sup>8</sup>  
Elif ŞEN<sup>7</sup>  
Nurhayat YILDIRIM<sup>3</sup>  
Fusun YILDIZ<sup>9</sup>  
Arzu YORGANCIOĞLU<sup>10</sup>

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

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

<sup>2</sup> Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, İmmünoloji Allerji Bilim Dalı, Ankara, Türkiye

<sup>2</sup> Division of Immunology Allergy, Department of Chest Diseases, Faculty of Medicine, Ankara University, Ankara, Turkey

<sup>3</sup> İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

<sup>3</sup> Department of Chest Diseases, Faculty of Cerrahpasa Medicine, Istanbul University, Istanbul, Turkey

<sup>4</sup> Sağlık Bakanlığı Süreyyapaşa Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göğüs Hastalıkları Kliniği, İstanbul, Türkiye

<sup>4</sup> Clinic of Chest Diseases, Ministry of Health Sureyyapasa Training and Research Hospital, Istanbul, Turkey

<sup>5</sup> İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

<sup>5</sup> Department of Chest Diseases, Faculty of Istanbul Medicine, Istanbul University, Istanbul, Turkey

<sup>6</sup> Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Aydın, Türkiye

<sup>6</sup> Department of Chest Diseases, Faculty of Medicine, Adnan Menderes University, Aydın, Turkey

<sup>7</sup> Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

<sup>7</sup> Department of Chest Diseases, Faculty of Medicine, Ankara University, Ankara, Turkey

<sup>8</sup> Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

<sup>8</sup> Department of Chest Diseases, Faculty of Medicine, Ege University, Izmir, Turkey

<sup>9</sup> Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Kocaeli, Türkiye

<sup>9</sup> Department of Chest Diseases, Faculty of Medicine, Kocaeli University, Kocaeli, Turkey

<sup>10</sup> Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Manisa, Türkiye

<sup>10</sup> Department of Chest Diseases, Faculty of Medicine, Celal Bayar University, Manisa, Turkey

### ÖZET

#### Ağır Astım Tedavisi: Uzman Görüşü

Ağır astım tüm astımlı hasta popülasyonunun yaklaşık %10'unu oluşturur. Astım kontrolünün sorun olduğu bu grup hastalarda acil servis başvuruları, hastane yatışları, iş-güç kayıpları yüksek oranlarda görülür. Dolayısıyla tedavi maliyetleri çok yüksektir ve tüm

#### Yazışma Adresi (Address for Correspondence)

Dr. Haluk TÜRKTAŞ

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Beşevler, ANKARA-TURKEY

e-mail: halukturktas@gmail.com



astım maliyetinin %50'si bu grup için harcanmaktadır. Genellikle yüksek doz inhaler steroid ve uzun etkili beta-2 agonist kombinasyonu ile kontrol altına alınamayan bu grup hastalarda farklı tedavi seçenekleri denenmektedir. Bu kısa raporda güncel literatür verileri derlenerek standart tedaviye dirençli ağır astımlı hastalarda tedavi seçenekleri ülkemiz koşulları da göz önüne alınarak tartışılmış ve günlük klinik pratik için önerilerde bulunulmuştur.

**Anahtar kelimeler:** Ağır astım; tedaviye dirençli astım; uzman görüşü

## SUMMARY

### Treatment of Severe Asthma: Expert Opinion

Severe asthmatics account 10% of the all asthmatic population. Those asthmatics whose disease is inadequately controlled account for up to half of the cost for asthma, because they have more emergency room visits, more hospital admission and greater absenteeism from work. New therapeutic options were tried in those patients whose asthma was uncontrolled with standart high dose inhaled corticosteroid and long acting beta-2 agonsit combination therapy. In this paper taking into account the conditions of our country, current literature was reviewed and treatment options was discussed and graded recommendations are made for daily clinical practice in patients with severe treatment-refractory asthma.

**Key words:** Severe asthma; treatment-refractory; expert opinion

## YÖNTEM

Tedaviye dirençli ağır astım tedavisi konusunda yapılmış bilimsel çalışmalar taranmış, elde edilen yayınlar erişkin astımı ve kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH) konularında uzman olan 16 kişilik panelist grup tarafından kanıt kalitesi açısından değerlendirilmiş ve GRADE (Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation) (1) sistematığı çerçevesinde tedavide kullanılan her bir ilaç veya yöntemin kanıt düzeyi, etki ve yan etkileri ile maliyeti de göz önüne alınarak ülkemiz koşullarında kullanılıp kullanılmayacağı konusunda oylama yapılmıştır. Oylama sonucuna göre de "pozitif" ya da "negatif" ve "kuvvetli" ya da "zayıf olarak" önerilerde bulunulmuştur (Tablo 1).

### Kanıtların Kalitesi

**Yüksek:** İyi planlanmış ve yürütülmüş randomize klinik çalışmalardan elde edilen sonuçlar.

**Orta:** Az sayıda hasta içeren, daha düşük kalitede randomize klinik çalışmalardan elde edilen sonuçlar.

**Düşük:** Gözlemsel çalışmalardan (Kohort ve olgu kontrol) elde edilen sonuçlar.

**Çok düşük:** Olgu serisi, uzman görüşü.

### Kanıtların Değerlendirilmesi

**Yüksek:** Bundan sonra yapılacak çalışmaların bu konudaki görüşümüzü değiştirme olasılığı çok düşüktür.

**Orta:** Bundan sonra yapılacak çalışmaların bu konudaki görüşümüze önemli etkisi olabilir, hatta görüşümüzü değiştirebilir.

**Düşük:** Bundan sonra yapılacak çalışmaların bu konudaki görüşümüze önemli etkisi olacaktır ve görüşümüzü değiştirme olasılığı çok yüksektir.

**Çok düşük:** Halen var olan bu konudaki görüşümüz çok yetersizdir, görüş oluşturabilmek için daha çok çalışmaya gereksinim vardır.

### Öneriler

**Kuvvetli öneri:** Hastaların büyük çoğunluğu önerilen yöntem ya da tedavinin yapılmasını ister, sadece küçük bir azınlık istemez. Bu öneriler sağlık politikaları, geri ödemeler vb. için yol gösterici olur.

**Zayıf öneri:** Yeterli derecede bilgilendirilirse bu durumdaki kişilerin çoğunluğu önerilen yöntem ya da tedavinin yapılmasını ister, ancak bir çoğu da istemeyebilir. Hastanın kendi kararını verebilmesi için ayrıntılı bilgi vererek hastaya yardımcı olmak gerekir. Bu önerilerin yol gösterici olabilmesi için daha çok tartışma ve veriye gereksinim duyulur.

**Pozitif öneri:** Kuvvetli ya da zayıf olarak söz konusu tedavi veya işlemin yapılmasını önerir.

**Negatif öneri:** Kuvvetli ya da zayıf olarak söz konusu tedavi veya işlemin yapılmamasını önerir.

## AĞIR ASTIM

### Ağır Astım Tanımı (2)

Günümüzde "ağır astım" yüksek doz inhaler steroid ile birlikte ikinci bir kontrol edici ilaç (Uzun etkili beta-agonist, lökotrien reseptör antagonisti veya teofilin) ve/veya önceki yıla göre > %50'den fazla kullanılan oral steroide rağmen kontrol edilemeyen astım olarak tanımlanır.

Tablo 1. Oylama sonucuna göre öneri ve yorumlar

Tedavi	Kanıt düzeyi	Oylama sonucu	Öneri düzeyi	Öneri ve yorum
Lökotrien reseptör antagonisiti	Düşük	Evet: 14 Hayır: 0 Çekimser: 1	Kuvvetli pozitif	Tedaviye dirençli ağır astımlı hastalarda inhaler steroid, uzun etkili beta agonist kombinasyonuna LTRA eklenmesini araştıran çalışma yoktur ancak hafif orta ağırlıktaki astımlılarda yapılan çalışma sonuçlarından çıkarımlar yapılabilir. Özellikle aspirinle indüklenen astımlı hastalarda önerilir.
Teofilin	Düşük	Evet: 15 Hayır: 0 Çekimser: 0	Zayıf pozitif	Tedaviye dirençli ağır astımlı hastalarda inhaler steroid, uzun etkili beta-agonist kombinasyonuna teofilin eklenmesini araştıran çalışma yoktur. Sigara içen veya steroide direnç düşünülen hastalarda öncelikle önerilir.
Tiotropium	Düşük	Evet: 12 Hayır: 1 Çekimser: 2	Kuvvetli pozitif	Dördüncü basamak ve daha ağır astımlı hastalarda, özellikle sigara öyküsü olan olgularda standart tedaviye ek olarak önerilir. Kardiyak sorunları olan hastalarda dikkatli takip gerekir.
SMART	Yüksek	Evet: 16 Hayır: 0 Çekimser: 0	Kuvvetli pozitif	Özellikle sık semptom ve sık atağı olan, inhaler steroide iyi yanıt veren eozinofilik, atopik astımlı hastalarda önerilir.
Anti-IgE	Yüksek	Evet: 16 Hayır: 0 Çekimser: 0	Kuvvetli pozitif	Düzenli yüksek doz inhaler steroid ve uzun etkili beta-agonist kombinasyon tedavisine rağmen kontrol altına alınamayan, 12 yaş ve üzeri, perennial allerjisi olan, total IgE düzeyi 30 IU/mL ile 1500 IU/mL arasında olan ağır allerjik astımlı hastalarda önerilir. Tedavi maliyetinin yüksek olması dikkate alınmalıdır.
Obezite tedavisi	Orta	Evet: 16 Hayır: 0 Çekimser: 0	Kuvvetli pozitif	Kilo vermek için öncelikle diyet, egzersiz, ilaçlar vb. medikal yöntemlerin uygulanması önerilir. Bu yöntemler ile kilo veremeyen morbid obez hastalarda bariatrik cerrahi önerilir. Obezite ile birlikte sık görülen GÖR, OSAS gibi komorbiditeler de tedavi edilmelidir.
Anti-TNF- $\alpha$	Orta	Evet: 0 Hayır: 14 Çekimser: 0	Kuvvetli negatif	Etkinliğinin belirsiz olması, yan etkilerinin fazla ve ciddi olması ve maliyetinin yüksek olması nedeniyle önerilmez.
Bronşiyal termoplasti	Düşük	Evet: 0 Hayır: 11 Çekimser: 3	Kuvvetli Negatif	Etkinliğine dair yeterli veri olmaması, maliyetinin yüksek olması, hangi grup hastaların cevap verdiğinin henüz belli olmaması, sadece büyük hava yollarının tedavi edilmesi nedeniyle önerilmez. Ancak devam eden çalışmaların sonuçları yönlendirici olacaktır.
Makrolid antibiyotikler	Düşük	Evet: 6 Hayır: 4 Çekimser: 2	Zayıf negatif	Noneozinofilik (nötrofilik) inflamasyonu gösterilen astımlı hastalarda atipik mikroorganizmaların solunum yolu sekresyonlarından izole edildiği olgular ve sık infeksiyon kökenli atak geçiren hastalarda denenebilir. Ancak uzun süreli tedavi söz konusu olduğundan makrolidlere direnç gelişimi, kardiyo ve ototoksik yan etkiler göz önünde bulundurulmalıdır.

LTRA: Lökotrien reseptör antagonisti, SMART: İdame tedavisi ve semptom giderici olarak tek inhaler tedavi yöntemi, GÖR: Gastroözefageal reflü, OSAS: Obstrüktif uyku apne sendromu.

Burada yüksek doz inhaler steroid olarak kastedilen flutikazon propionat > 1000 µg veya buna eşdeğer diğer inhaler steroid dozlarıdır. Kontrol edilemeyen astım ise aşağıdaki kriterlerden herhangi birinin varlığı olarak kabul edilmektedir:

- **Yetersiz semptom kontrolü:** ACQ > 1.5 veya ACT < 19 (veya NAEPP kılavuzuna göre "not well controlled" olması).
- **Sık atak:** Bir önceki yıl iki veya daha fazla sistemik steroid tedavisi almış olması (her birinde üç günden fazla).
- **Ağır atak:** Bir önceki yıl en az bir kez hastane yatışı, yoğun bakım ünitesine yatış veya mekanik ventilasyon gereksinimi olması.
- **Persistan hava akımı kısıtlaması:** Prebronkodilatör FEV<sub>1</sub>'in beklenenin %80'in altında olması.

Yukarıda tanımı yapılan ağır astımlı hastalar genellikle iki başlık altında sınıflandırılırlar; sorunlu astım ve tedaviye dirençli astım.

## Ağır Astım Sınıflaması (2)

### 1. Sorunlu astım:

- Yanlış tanı,
- Hasta uyumsuzluğu,
- Tedavi edilmemiş komorbiditeler,
- En az üç ay bir astım uzmanı tarafından tedavi ve takip edilmemiş olması.

### 2. Tedaviye dirençli astım:

Yüksek doz standart tedaviye rağmen,

- Kontrol altına alınamamış veya,
- Ancak yüksek doz tedavi ile kontrolü devam ettirilebilen.

Standart tedaviyle kontrol altına alınamayan hastalarda "tedaviye dirençli astım" demeden önce mutlaka astım kontrolünü güçleştiren nedenler gözden geçirilmelidir. Astımda kontrolsüzlüğün en önemli nedeni hastaların ilaçlarını yeterli ve doğru kullanmamlarıdır. Hastalar ilaç kullanımı konusunda tekrar tekrar eğitilmeli ve ilaçlarını doğru ve düzenli kullanmalarını sağlanmalıdır. Burada önemli bir nokta hastanın astım tedavisine yanıt verebilmesi için hastalığının astım olması gerekir. Dolayısıyla tedaviye yanıt vermeyen hastalarda vokal kord disfonksiyonu, bronşi-

yolit, bronşektazi, pulmoner konjesyon, endobronşiyal obstrüksiyonlar, KOAH gibi astımla karışabilen diğer hastalıklar dışlanmalıdır. Ayrıca, astıma eşlik eden ve astım kontrolünü güçleştiren rinit, gastroözofageal reflü, mantar infeksiyonları, ilaçlar, allerjik bronkopulmoner aspergillozis (ABPA), vaskülitler gibi hastalıklar da saptanıp tedavi edilmelidir. Son olarak da tedaviye dirençli astım demeden önce hastanın bir astım merkezinde en az üç ay boyunca konunun uzmanı hekimler tarafından takip ve tedavi edilmeleri gerekmektedir.

Tüm bu yapılanlara rağmen hasta yüksek doz standart astım tedavisiyle kontrol altına alınamıyorsa ya da ancak yüksek doz tedaviyle kontrol devam ettirilebiliyor ve ilaç dozları azaltılamıyorsa bu grup hastalara da "tedaviye dirençli astım" denmektedir.

## Tedaviye Dirençli Ağır Astım Tedavisi

Uluslararası astım tanı ve tedavi kılavuzları ağır astım tedavisinde ilk seçenek ilaçların inhaler steroid ve uzun etkili beta-agonist kombinasyonu olduğunu vurgulamaktadır. Hasta uyumunun daha yüksek olması ve inhaler steroidsiz tek başına uzun etkili beta-2 agonist kullanımının önlenmesi için her iki ilacın fiks kombinasyonlarının kullanılması önerilmektedir. Astımlı hastaların büyük çoğunluğu inhaler steroid uzun etkili beta-agonist kombinasyon tedavisine iyi yanıt verir. Ağır astımlı hastalarda steroid duyarlılığı azalmış olabilir. Yüksek doz inhaler steroide yanıt alınamayan bir grup hastada sistemik steroide daha iyi yanıt alınabilir. Ancak obezite, sigara kullanımı, noneozinofilik inflamasyonun varlığı steroide olan yanıtın azalmasına neden olur.

Bu derlemede tedaviye dirençli astımlı hastalarda güncel tedavi seçenekleri tartışılacak ve GRADE sistematiği çerçevesinde önerilerde bulunulacaktır. Kontrolsüz astımın en önemli nedeni olan "sorunlu hastalar" konusundaki öneriler bu yazının kapsamı dışında tutulmuştur.

Ayrıntılı literatür taramalarında standart tedaviye dirençli astım tedavisi konusunda yapılmış çok az sayıda kanıt düzeyi yüksek, randomize klinik çalışma bulunabilmiştir. Dolayısıyla birçok öneri hafif ve orta ağırlıktaki astımlı hastaların tedavi çalışmalarından elde edilen sonuçlara göre indirekt olarak yapılmıştır.

Standart tedaviye dirençli astım tedavisi kesin sınırlarla ayrılmamakla birlikte iki başlık altında toparlanabilir: Nonfenotipik tedavi ve fenotipik tedavi. Nonfenotipik tedavi, hastalığın özelliklerine bakıl-

maksızın standart tedaviye yanıt vermeyen tüm ağır astımlı hastalarda denenebilecek tedavi seçenekleridir. Fenotipik tedavi ise bazı özellikleri olan hasta alt gruplarında daha iyi yanıt alınması beklenen tedavilerdir. Lökotrien antagonistleri, teofilin, tiotropium nonfenotipik tedavi için, allerjik astımlı hastada anti-IgE, obez hastada kilo verme, persistan eozinofilisi ve ağır atakları olan hastada anti-IL-5'te fenotipik tedavi için örnek ilaçlar olarak kabul edilebilir.

Astım tedavisinin temel hedefi astımın kontrol altına alınmasıdır. Astım kontrolü klinik kontrolün sağlanması ve gelecek risklerin önlenmesi anlamına gelmektedir. Verilen tedaviyle günler haftalar içerisinde hastanın semptomlarında azalma, solunum fonksiyonlarında düzelme, kurtarıcı ilaç kullanımında azalmalar olur, buna klinik kontrol denir. Klinik kontrolün sağlanması hastanın yaşam kalitesini artırır. Uygun tedaviyle uzun dönemde, aylar, yıllar içerisinde riskler de azalır. Burada risk denince kastedilen astım atakları, solunum fonksiyon kayıpları, ilaç yan etkileri ve astımın instabilitesidir. Astımda gelecek riskler hastalığın prognozunu belirler. Gelecek risklerin azalmaması kötü prognoz göstergesidir. Genelde klinik kontrol ile gelecek riskler arasında bir ilişki vardır. Bir hastada uygun tedaviyle yeterli klinik kontrol sağlanırsa gelecek riskler de azalır. Yani bir hasta ne kadar az semptomatikse, solunum fonksiyon testleri ne kadar normale o kadar az atak görülürken, ne kadar çok semptomu varsa o kadar sık atak görülmektedir. Bu doğrudan ilişki nedeniyle tedavi kılavuzları astım tedavisinin ayarlanmasını klinik kontrole göre yapılmasını önerirler. Ancak bazı hastalarda semptomlar ile ataklar arasındaki bu ilişki her zaman olmayabilir. Az semptomu olan hastalarda sık ağır ataklar, çok semptomu olan hastalarda nadir ataklar görülebilir. Dolayısıyla bu grup hastalarda kılavuzların önerdiği standart tedavilerle iyi yanıtlar alınmayabilir. Bu grup hastalara "fenotipik astım kümeleri" denir. Semptom ve atak ilişkisine göre ağır astımlılar üç kümede toplanabilir; sık semptom sık atak, semptom predominant (sık semptom seyrek atak) ve atak predominant (seyrek semptom sık atak) (3). Bu üç kümedeki astımlı hastaların temel özellikleri Şekil 1'de özetlenmiştir. Her bir küme farklı özellikleri olan astımlı hastaları kapsamakla birlikte her zaman bu kümelerdeki hastaların birbirlerinden kesin sınırlarla ayrılması mümkün değildir ve sıklıkla örtüşmeler görülebilmektedir. Standart tedaviye dirençli ağır astımlı hastalarda fenotipik kümesel yaklaşımlar hastalarda daha rasyonel tedavi seçimini

ve tedaviye daha iyi yanıt alınmasını sağlayabilmektedir. Farklı ağır astım fenotiplerinde tedavi seçenekleri de Şekil 2'de özetlenmiştir.

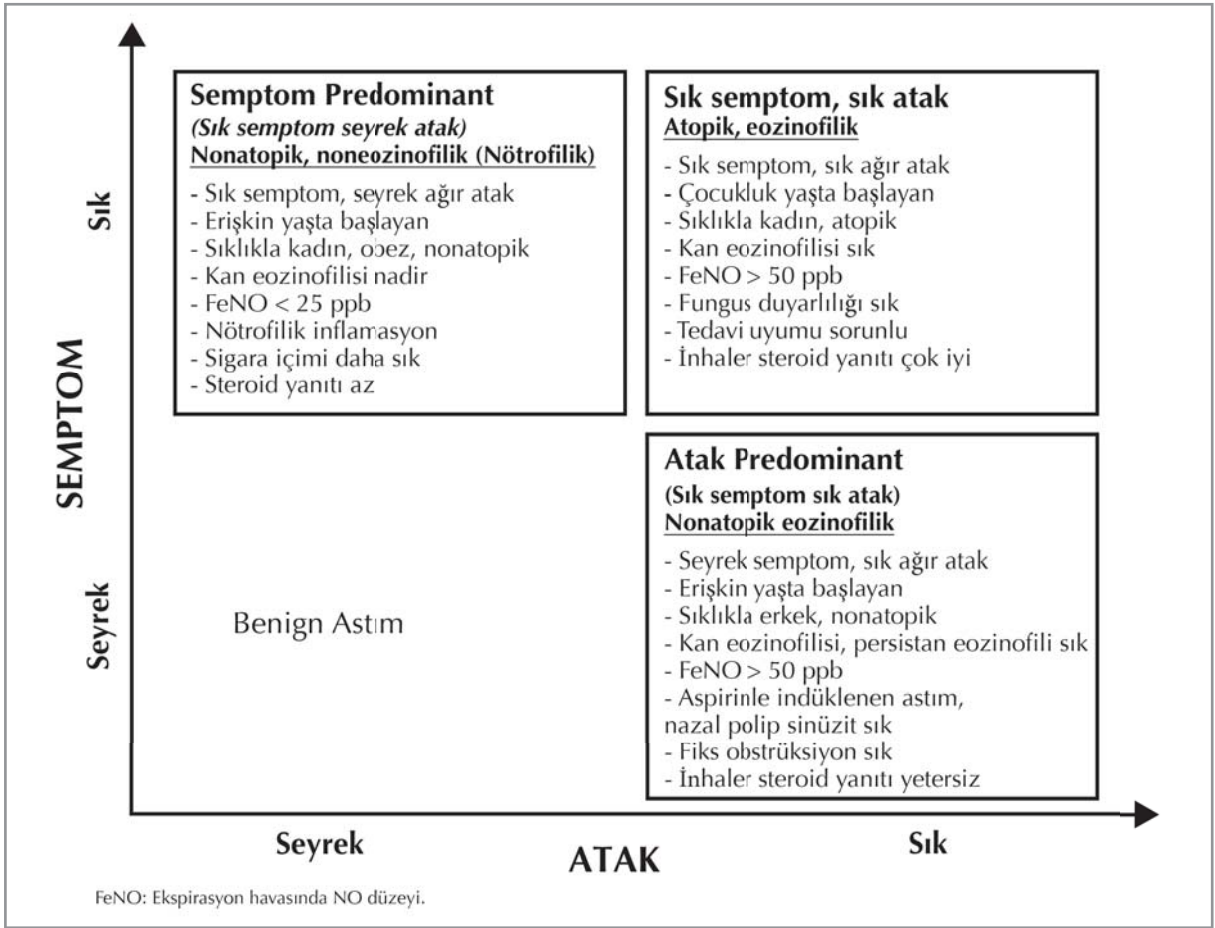
**Sık semptom sık atak:** Erken yaşta başlayan, atopi öyküsü olan, kadın ağırlıklı hastalardır. Genellikle ailede astım, atopi öyküsü vardır. Sık semptom görülür ve semptomlarla birlikte solunum fonksiyon testlerinde ciddi azalmalar vardır. Balgam ve periferik kan eozinofilisi vardır ve buna paralel olarak ekspirasyon havasında NO düzeyleri (FeNO) yüksektir. Ev hayvanı besleme, bu grupta sıktır. İnhaler steroid tedavisine çok iyi yanıt verirler ancak tedavi uyumunda sorunlar olduğu için kontrolsüz astım oranları, acil servis başvuruları, hastane yatışları oldukça sık görülür.

Sık semptom ve sık ağır atakları olan bu kümedeki hastaların tedavisinde temel sorun inhaler steroidlerin yetersiz dozda verilmesi veya hastaların inhaler steroidlerini düzenli kullanmamalarıdır. Tedavide temel olan, hastaların tedaviye uyumunu sağlamaktır. İdame tedavisi ve semptom giderici olarak inhaler steroid- Formeterol fiks kombinasyonlarının kullanılması (SMART) inhaler steroid açığını kapayacağı için bu grup hastalarda iyi sonuçlar vermektedir. Allerjen duyarlanmasının sık görüldüğü bu grup hastalarda anti-IgE tedavisi de diğer bir seçenektir. Bu kümedeki hastalarda hava yolu inflamasyonu tipik olarak Th2 lenfosit aracılıklıdır, dolayısıyla anti-IL-13, anti-IL-4 gibi Th2 yolağına yönelik biyolojik ajanlar gelecekte tedavi protokollerine girecektir. Ayrıca, bu kümedeki hastalarda fungus infeksiyonları da sık görülür. Antifungal ilaçlar sadece kanıtlanmış ABPA'sı olan hastalarda kullanılmalıdır, bunun dışında rutin olarak kullanılmamalıdır.

**Semptom predominant:** Solunum fonksiyon testleri ile uyumlu ya da uyumsuz sık semptomu olan ancak nadir ağır atakları olan hastaların kümesidir. Genellikle ileri yaşta başlayan, postmenopozal obez kadın hastaların bulunduğu gruptur. Sigara içimi bu grupta daha yüksek orandadır. Balgam ve periferik kanda eozinofili sık görülmez. Nötrofilik hava yolu inflamasyonu daha ön plandadır. FeNO düşüktür. Dolayısıyla inhaler ya da sistemik steroide iyi yanıt vermezler.

Semptom predominant astım kümesindeki hastalarda hava yolu inflamasyonunun noneozinofilik olması nedeniyle steroide yanıt çok iyi olmayabilir, bu nedenle kontrol altına alınamayan bu grup hastalarda steroid dozunu artırmamak gerekir. Ağır ataklar





Şekil 1. Ağır astım kümeleri.

seyrek ve semptom sık olduğu için daha çok semptomaya yönelik tedaviler ön plana çıkmaktadır. Bu gruptaki obez hastalarda öncelikli hedef hastanın kilo vermesini sağlamaktır. Sık infeksiyon öyküsü olanlarda makrolid antibiyotikler, standart tedaviyle kontrol altına alınamayan hastalarda bronşiyal termoplasti denenebilir.

**Atak predominant:** Bu kümedeki hastaların en önemli özellikleri sık semptom olmaksızın ağır ataklarla seyretmesidir. Genellikle ileri yaşlarda başlayan, eozinofilik ve nonatopik erkek hastalar bu gruptadır. Yüksek doz inhaler, hatta sistemik steroid tedavisine rağmen periferik kanda ya da balgamda eozinofili devam eder. Aspirin duyarlılığının, nazal polip ve kronik sinüzitin en sık görüldüğü hastalar bu gruptadır. Küçük hava yolu tutulumu ve fiks hava yolu obstrüksiyonu da bu grup hastalarda sıktır.

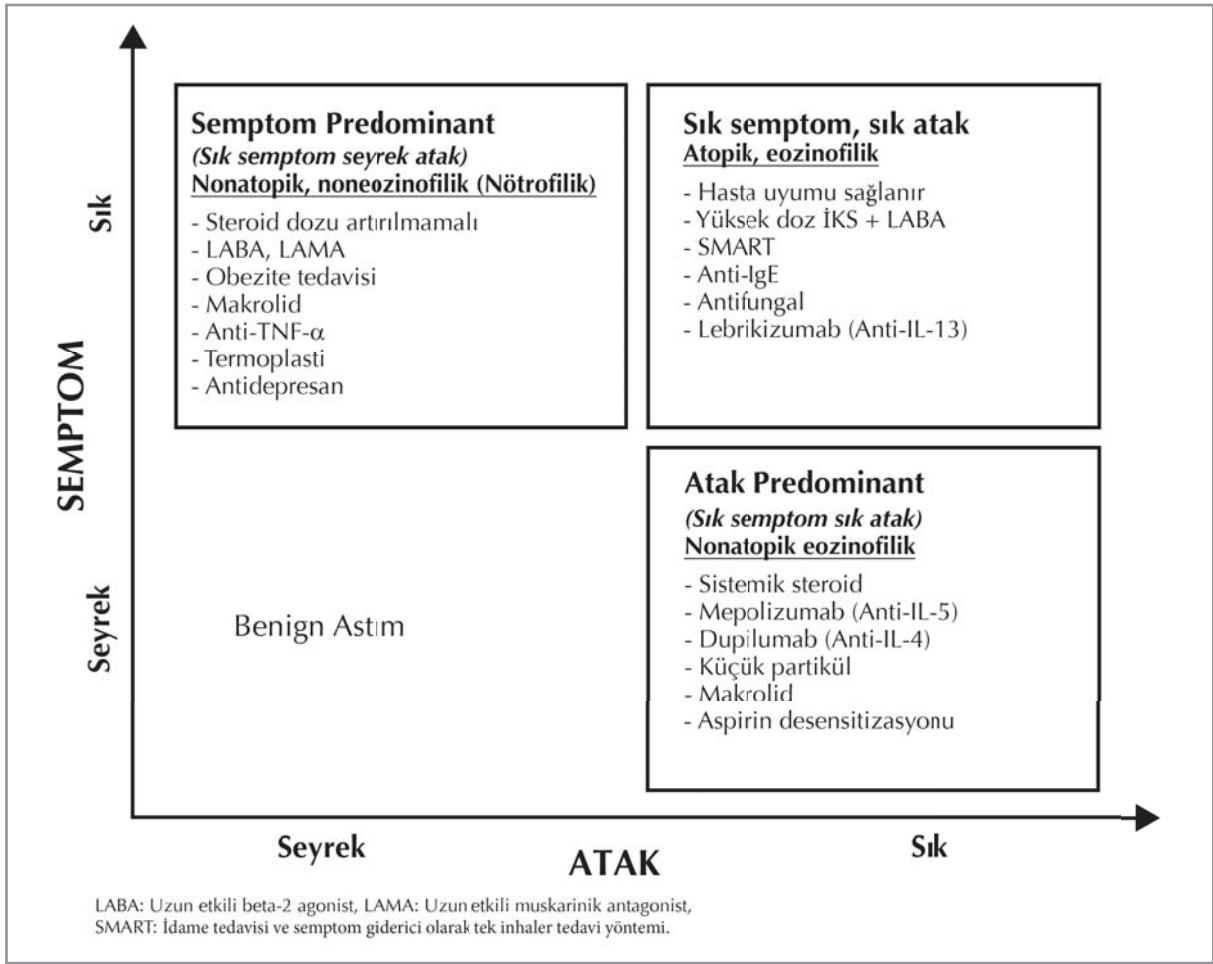
Yüksek doz inhaler steroide iyi yanıt vermeyen, sık atak ve persistan eozinofili ile giden bu grup hastalar-

da parenteral depo steroid ile yanıt alındığını gösteren çalışmalar vardır. Eozinofilik inflamasyonu tedavi eden anti-IL-5 gibi biyolojik ajanlar ümit vadetmektedir ancak henüz klinik kullanıma sunulmamıştır. Analjezik intoleransının yüksek oranda görüldüğü bu grup hastada aspirin desensitizasyonu da önemli bir tedavi seçeneği olabilir.

Günümüzde tedaviye dirençli ağır astımlı hasta grupları ve bu gruptaki tedavi seçenekleri hakkında genel bilgiler verildikten sonra sözü edilen her bir tedavi için kanıt düzeyleri, panelistlerin görüşleri, öneriler ve yorumlar belirtilecektir.

**Soru: Tedaviye dirençli ağır astımlı hastalarda lökotrien reseptör antagonistleri (LTRA) kullanılmalı mı?**

Tedaviye dirençli ağır astımlı hastalarda inhaler steroid, uzun etkili beta-agonist kombinasyonuna LTRA eklenmesini araştıran yayınlanmış çalışma bulunmamıştır. Ancak orta, ağır astımlı hastalarda inhaler



Şekil 2. Ağır astım kümelerinde tedavi seçenekleri.

steroide LTRA eklenmesiyle yapılan birkaç çalışmada klinik ek yarar sağlandığı gösterilmiştir (4). İnhaler steroide uzun etkili beta-2 agonist ya da LTRA eklenmesini araştıran çalışmalarda uzun etkili beta-agonistler daha etkin bulunmuştur (5,6). Aspirin duyarlı astımlı hastalarda inhaler steroide LTRA eklenmesinin daha iyi astım kontrolü sağladığını gösteren çalışmalar vardır (7,8).

**Öneri ve yorum:** Tedaviye dirençli ağır astımlı hastalarda inhaler steroid, uzun etkili beta-2 agonist kombinasyonuna LTRA eklenmesini araştıran çalışma yoktur, ancak hafif orta ağırlıktaki astımlılarda yapılan çalışma sonuçlarından çıkarımlar yapılabilir. Dolayısıyla "kanıt düzeyi düşüktür". Tüm kılavuzlarda ilk üç basamakta inhaler steroide alternatif ikinci seçenek ilaç olarak kabul edilen LTRA'ların ağır astım hastalarda ek tedavide kullanılması "kuvvetli

pozitif" olarak kabul edilmiştir. Panel üyelerinin 14'ü evet, biri çekimser oy kullanmıştır. Özellikle aspirinle indüklenen astımlı hastalarda önerilebilir.

#### **Soru: Tedaviye dirençli ağır astımlı hastalarda teofilin kullanılmalı mı?**

Tedaviye dirençli ağır astımlı hastalarda inhaler steroid, uzun etkili beta-2 agonist kombinasyonuna teofilin eklenmesini araştıran yayınlanmış çalışma bulunmamıştır. Orta ağırlıktaki astımlı hastalarda inhaler steroide teofilin eklenmesinin daha iyi astım kontrolü sağladığını gösteren çalışmalar vardır (9,10). Sigara içen astımlı hastalarda düşük doz inhaler steroide teofilin eklenmesiyle daha iyi astım kontrolü sağlanmıştır (11). Bu da sigaranın neden olduğu HDAC süpresyonuna bağlı steroide duyarlılığındaki azalmanın teofilin tarafından ortadan kaldırılmasıyla açıklanabilmektedir (12).

**Öneri ve yorum:** Tedaviye dirençli ağır astımlı hastalarda inhaler steroid, uzun etkili beta-2 agonist kombinasyonuna teofilin eklenmesini araştıran çalışma yoktur. Dolayısıyla "kanıt düzeyi düşüktür". Orta, ağır astımlılarda yapılan çalışma sonuçlarından çıkarımlar yapılabilir. Panel üyelerinin 15'inin evet oyu ile "zayıf pozitif" olarak önerilmiştir. Sigara içen veya steroidle direnç düşünülen hastalarda öncelikle önerilir.

### **Soru: Tedaviye dirençli ağır astımlı hastalarda tiotropium kullanılmalı mı?**

Astım ataklarında rutin kullanılan kısa etki antikolinerjiklerden (ipratropium bromide) sonra, düz kas kontraksiyonunu ve mukus sekresyonunu inhibe eden, uzun etkili antikolinerjikler (tiotropium bromide) KOAH tedavisinde yıllardır yerini almıştır (13). İpratropium bromide'in astım ataklarında kısa etkili beta-agonistlere ek olarak kullanılmasının ek bronkodilastasyon sağladığı bilinmektedir. Uzun etkili antagonistlerin astım idame tedavisinde kullanımına dair randomize kontrollü çalışmalar ise son birkaç yıl içinde yayınlanmaya başlamıştır.

2010 yılında "Asthma Clinical Research Network (ACRN)" tarafından yürütülen, düşük doz inhaler steroidle kontrol altında olmayan astımlı hastalara eklenen tiotropiumun etkilerinin araştırıldığı çalışma 210 astımlı hastada yürütülmüştür. Bu çalışmada inhaler steroid dozunun iki katına çıkarılmasının etkisi, tedaviye salmeterol veya tiotropium eklenmesiyle karşılaştırılmıştır. Bir yıl sonunda PEF, FEV<sub>1</sub>, astımın kontrol altında olduğu günler ve gündüz semptomlarına bakılarak, tedaviye eklenen tiotropiumun inhaler steroid dozunun iki katına çıkarılmasından üstün, salmeterole göre benzer etkinliği olduğu gösterilmiştir (14).

Orta ağır astımlılardaki ilk çalışma ise Bateman ve arkadaşları tarafından yapılmıştır. Beta-2 adrenerjik reseptör gen polimorfizmi olan (B16 Arg/Arg), inhaler steroidle kontrol altında olmayan orta ağır astımlılarda tiotropiumla, plasebodan üstün, salmeterole benzer solunum fonksiyon testi düzelmeleri görülmüş, her üç grupta da benzer oranda istenmeyen etki görülmüş, tiotropiumun basamak artırmada salmeterole alternatif olabileceği sonucuna varılmıştır (3-15). Sonraki yıllarda ise daha ağır astımlı hastalardaki yeri değerlendirilmiştir.

Ortalama FEV<sub>1</sub> değerleri %58 olan, en az iki kontrol edici astım tedavisi kullanan kontrolsüz ağır astımda tiotropiumun iki farklı dozunun (5-10 mcg) değerlendirildiği diğer bir randomize çalışmada ise her iki

dozun da plaseboya göre anlamlı olarak solunum fonksiyon testlerini düzelttiği, astım ilişkili sağlık durumu ve semptomlar açısından ise gruplar arası fark olmadığı gösterilmiştir (16).

Standart kombinasyon tedavisi kontrol altına alınmayan astımlılarda tiotropiumun etkinliğinin değerlendirildiği en geniş çalışmada, ortalama FEV<sub>1</sub> değeri %54 olan 912 astımlı hastada, inhaler steroid ve salmeterol kombinasyonuna eklenen tiotropiumun plaseboya göre bir yıl sonunda yan etki riskini artırmadan sistemik steroid gerektiren astım ataklarını azalttığı, solunum fonksiyon testlerini iyileştirdiği gözlenmiştir (17).

Hangi astımlı olguların tiotropiuma daha iyi yanıt verdiğini araştıran çalışmalarda, düşük FEV<sub>1</sub> değeri olanların, FEV<sub>1</sub>/FVC oranı düşük hastaların, genç olguların, erkeklerin, geçmişte pasif veya aktif sigara öyküsü olanların, beta-agonist ile reverzibilitesi daha fazla olanların, amfizemi olan astımlıların tiotropiuma daha iyi yanıt verdikleri gösterilmiştir (16-19).

Altı randomize kontrollü çalışmada 1648 kontrolsüz astımlı hastada tiotropiumun etkilerinin değerlendirildiği meta-analizde ise tiotropiumun yan etki oranında artışa neden olmadan plaseboya göre solunum fonksiyonlarını anlamlı düzelttiği, kurtarıcı ilaç gereksinimi azalttığı ancak gece semptomlarına etkisi olmadığı gösterilmiştir (20).

**Öneri ve yorum:** Tedaviye dirençli ağır astımlı hastalarda tiotropiumun kullanımı konusundaki çalışma ve olgu sayısının kısıtlı olması nedeniyle "kanıt düzeyi düşük" bulunmuştur. Yapılan oylamada 12 kişi "evet", bir kişi "hayır", iki kişi de "çekimser" oy kullanmıştır. Dördüncü basamak ve daha ağır astımlı hastalarda, özellikle sigara öyküsü olan olgularda standart tedaviye ek olarak kullanılması "kuvvetli pozitif" olarak önerilir. Güvenlik açısından astımlı hastalarda çalışma sayısı az olduğundan kesin yorum yapılamamakla birlikte KOAH'lı hastalarda yapılan kapsamlı güvenlik çalışmaları dikkate alındığında kardiyak sorunları olan hastalarda dikkatli takip önerilir.

### **Soru: Tedaviye dirençli ağır astımlı hastalarda inhaler steroid, formoterol fiks kombinasyonu ilaçlar idame tedavisi ve kurtarıcı olarak (SMART) kullanılmalı mı?**

Inhaler steroid + formoterol fiks kombinasyonunun düzenli sabah akşam idame tedavisi ve aynı zamanda bu kombinasyonun astım semptomları olduğu zaman semptom giderici olarak kullanılması yönte-



mine "Single Inhaler for Maintenance and Reliever Therapy (SMART)" konsepti denir. Astım atakları genellikle atak öncesi semptomlarda artışları takiben ortaya çıkar, yani artmış semptomlar gelecek atağın habercisidir. Bu tedavi konsepti atak öncesi artan semptomları hızlı etkili bir beta-agonist olan formoterol ile giderirken, bu arada artan dozlarda inhaler steroid vererek gelecek atakların önlenmesi mantığına dayanır. Budesonid ve formoterol fiks kombinasyonu yapılmış, on binlerce hastayı içeren SMART çalışmaları vardır (21-27). Tüm bu çalışmalarda inhaler steroid + uzun etkili beta-agonist kombinasyonu idame tedavisi ve kısa etkili beta-agonistin semptom giderici olarak kullanıldığı standart tedavi yöntemleriyle karşılaştırıldığında astım ataklarında SMART ile anlamlı azalmaların olduğu gösterilmiştir. Benzer şekilde beklometazon ve formoterol fiks kombinasyonu ile de standart tedaviye göre ataklar azalmış bulunmaktadır (28). Ayrıca, yapılan çalışmalarda özellikle artmış semptomlarla birlikte sık ağır atakları olan hastalarda SMART ile ataklarda önemli azalmaların olduğu gösterilmiştir (29,30).

**Öneri ve yorum:** Standart tedaviye göre SMART ile astım ataklarında anlamlı azalmalar sağlandığı konusunda "kanıt düzeyi yüksek" yayınlar bulunmaktadır. Özellikle sık semptom ve sık atak kümesindeki, inhaler steroide iyi yanıt veren eozinofilik, atopik astımlı hastalarda "kuvvetli pozitif" olarak önerilir. Panel üyelerinin hepsi bu yönde "evet" oyu kullanmıştır.

#### **Soru: Tedaviye dirençli ağır astımlı hastalarda anti-IgE kullanılmalı mı?**

Bir monoklonal antikör olan omalizumab, dolaşımdaki serbest IgE'yi bağlar ve IgE'nin yüksek ve düşük afiniteli reseptörlere bağlanmasını önleyerek antiinflamatuar etkinlik gösterir (31).

Çok merkezli, randomize kontrollü çalışmalar, gözlemsel çalışmalar ve gerçek yaşam verilerinde anlamlı olarak acil başvurularını, atak oranlarını ve oral steroid gereksinimini azalttığı gösterilmiştir (32-39). Astım kontrolünün omalizumab başlanan olgularda ilk altı ay içinde düzeldiği ve altı yıla kadar korunduğunu gösteren gözlemsel çalışmalar vardır (37,38). Semptomların düzeldiğini, kurtarıcı gereksiniminin azaldığını ve FEV<sub>1</sub> değerlerini anlamlı düzelmeler, yaşam kalitesinde anlamlı artışların olduğunu gösteren çalışmalar çoğunluktadır (32,36-39). Omalizumab tedavisine yanıt genellikle tedavinin 16. haftasından itibaren değerlendirilir ancak bazı hastalarda yanıt daha geç ortaya çıkabilmektedir (40). Tedaviye iyi

yanıt veren hasta oranları %50 ile %90 arasında değişmektedir, ancak önceden hangi hastanın daha iyi yanıt vereceğini ön görmek mümkün olmamaktadır (33,35,39).

İlave oral steroid kullanan olgularda da atak düzeylerini kullanmayan olgulardan daha fazla azaltılabildiği gösterilmiştir (41). Sistemik steroidin omalizumab kullanımı sonrasında kesilebildiği ve azaltılabildiği olgular çoğunlukta olmakla birlikte kanıt düzeyi zayıftır (42).

Omalizumab kullanımına bağlı olarak enjeksiyon yerindeki cilt reaksiyonları plaseboya göre daha yüksek bulunmuştur. Binde iki olarak bildirilen anafilaksi dışında kanser, parazitoz, kardiyovasküler, serebrovasküler olaylar vb. gibi ciddi yan etkiler plasebodan farksız bulunmuştur.

Omalizumabın hastane yatışları ve acil başvurularını azaltarak sağlık harcamalarında azalma sağladığını gösteren çalışmalar vardır (43). Ancak maliyet analizleri anti-IgE tedavisinin yüksek maliyetli bir tedavi yöntemi olduğunu göstermektedir (33).

**Öneri ve yorum:** Ağır allerjik astımlı hastalarda anti-IgE tedavisi çalışmalarının "kanıt düzeyi yüksektir". Ağır allerjik astımlı hastalarda anti-IgE tedavisinin kullanılması yönünde panelistlerin tamamı (16 kişi) evet oyu kullanmıştır. Düzenli yüksek doz inhaler steroid ve uzun etkili beta-agonist kombinasyon tedavisine rağmen kontrol altında alınamayan, 12 yaş ve üzeri, perennial allerjisi olan, total IgE düzeyi 30 IU/mL ile 1500 IU/mL arasında olan allerjik astımlı hastalarda kullanılması "kuvvetli pozitif" olarak önerilir, ancak tedavi maliyetinin yüksek olması da dikkate alınmalıdır.

#### **Soru: Tedaviye dirençli obez, ağır astımlı hastalarda medikal ya da cerrahi kilo verme yöntemleri uygulanmalı mı?**

Obezite ve astım halk sağlığı üzerine önemli etkileri olan hastalıklardır. Son yıllarda her iki hastalığın prevalansında paralellik gösteren artışların görölmesi, epidemiyolojik olarak aralarında bir ilişki olabileceğini düşündürmüştür. Beden kitle indeksi (BKİ)'nin 30'un üzerinde olmasının astım riskini 2.7 kat artırdığı yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (44). BKİ artışının astıma neden olması konusunda akciğer mekanikleri, immünolojik, genetik, epigenetik, cinsiyet ve hormonal, komorbiditeler, oksidatif stres, inflamasyon, adipokinler, çevresel ve davranışsal ortak faktörler gibi pek çok mekanizma rol oynamaktadır (45).



Ancak her astımlı BKİ artışından eşit olarak etkilenmemektedir, burada astımın ortaya çıkış yaşının önemi vurgulanmaktadır. Erken ve geç yaşta ortaya çıkan astımlılarda tedavinin farklı planlanması gerekmektedir (46,47). Geç başlangıçlı astımda kilo verme stratejileri daha çok işe yaramaktadır (48,49).

Obeziteye bağlı astım ayrı bir astım fenotipi olarak belirmektedir. Geç yaş, kadın cinsiyet, daha fazla semptom ve hastalık kontrolünün daha zor olduğu, noneozinofilik hava yolu inflamasyonunun görüldüğü ve kontrol edici ilaçlara daha az yanıt veren bir gruptur (50). Semptomların şiddeti var olan inflamasyonla uyumsuzdur.

Obez astımlılarda tedavi yanıtı yetersiz olmaktadır (51). Daha yüksek doz steroid gerekirken bu da yan etkilere yol açmaktadır. Bu nedenle alternatif tedaviler gündeme gelmeli ve hastalara kilo verdirilmelidir. Kilo vermeye hastalık kontrolünde artış bildiren çalışmalar pek çoktur. FEV<sub>1</sub>, FVC gibi solunum fonksiyon parametreleri düzelmekte, semptom ve kortikosteroid kullanımında azalma ve yaşam kalitesinde iyileşmeler belirgin olmaktadır, ayrıca astım kontrol testi ile değerlendirilen hastalık kontrolünde de belirgin düzelmeye görülmektedir (52-54) Obeziteye bağlı gelişen uyku bozuklukları (OSAS), tip II diyabet, metabolik sendrom, gastroözefageal reflü (GÖR) gibi komorbiditeler de mutlaka tedavi edilmelidir (55).

BKİ > 40 olan kişilerde kilo verme denenmeli başarılı olunmaz ise ancak bariatrik cerrahi endikasyonu gündeme gelmelidir (55). Bariatrik cerrahi sonrası hem klinik parametrelerde düzelmeye saptanmakta hem de inflamasyonda belirgin düzelmeye görülmektedir (47,56) Ayrıca, ilaç kullanımında %50'ye yakın azalmayla hastalık maliyetinde de belirgin düşüş görülmektedir (57).

Son yıllarda yayınlanan iki meta-analizde obezite-astım ilişkisi ve tedavisi konusunda randomize kontrollü çalışmaların azlığı ve daha uzun soluklu çalışmalara gereksinim olduğu vurgulanmaktadır (58,59).

**Öneri ve yorum:** Tedaviye dirençli, obez, ağır astımlı hastalarda kilo vermenin astım kontrolüne etkisini araştıran çalışmaların kanıt düzeyi "orta düzeyde" bulunmuştur. Obez hastalarda kilo verme konusunda tüm panelistler ortak görüştedir ve "kuvvetli pozitif" olarak önermektedir. Diyet, egzersiz, ilaçlar vb. yöntemler uygulanmasına rağmen kilo veremeyen hastalarda bariatrik cerrahi önerilir. Obezite ile birlikte sık görülen GÖR, OUAS gibi komorbiditeler de tedavi edilmelidir.

### **Soru: Tedaviye dirençli ağır astımlı hastalarda makrolid antibiyotikler kullanılmalı mı?**

Ağır astım heterojen bir hastalık olup eozinofilik ve noneozinofilik fenotipleri vardır. Noneozinofilik astımda inhaler steroid tedavisine çok iyi yanıt alınmaz. Ağır astımda hastalık süresi genellikle daha uzundur, atopi oranı daha düşüktür ve bu hastalar yüksek doz inhaler kortikosteroid (İKS) + uzun etkili beta-2 agonistler ile tedaviye karşın sıklıkla sistemik steroid tedavisine gereksinim duyarlar. Makrolid antibiyotiklerin antimikrobiyal etkilerinin yanı sıra antiinflamatuvar etkileri vardır. Kronik nötrofilik hava yolu hastalıklarında makrolid kullanımının etkili olduğu bildirilmiştir (60). Kontrolsüz astımlı olgularda almakta oldukları tedaviye ek olarak uzun süreli makrolid kullanımının semptomlarda, yaşam kalitesinde, PEF değerlerinde ve hava yolu aşırı duyarlılığında düzelmeye yol açtığı bir meta-analizde bildirilmiştir (61).

Tedaviye dirençli ağır astımlı hastalarda makrolid antibiyotiklerin uzun süreli olarak tedaviye eklenmesine yönelik birkaç çalışma bulunmaktadır.

Simpson ve arkadaşları, randomize çift-kör plasebo kontrollü çalışmalarında ağır astımlı olguların bir grubuna klaritromisin (2 x 500 mg/gün), diğer grubuna plasebo vermişler ve nötrofilik inflamasyon bulgularını ve klinik parametreleri incelemişlerdir. Sekiz haftalık tedavi sonrası balgam IL-8 ve nötrofil düzeylerinde makrolid grubunda belirgin azalma, aynı grupta yaşam kalitesi ölçeklerinde düzelmeye bulmuşlardır. Ancak çalışma nötrofilik inflamasyon göstergelerini ilk sonlanım noktası olarak aldığından klinik ölçütlerin değerlendirilmesi için yeterince güçlü değildir (62).

Birinci basamakta yürütülen randomize, plasebo kontrollü, çift-kör bir çalışmada ise kontrolsüz astımlı olgular alınmış; bir gruba azitromisin (600 mg/hafta), diğerine plasebo 12 hafta uygulanmış ve bir yıl izlenmişlerdir. Daha ağır astımlı, daha geç başlangıçlı, daha az atopik olan üçüncü bir gruba azitromisin (500 mg/hafta) verilmiş ve bu grup açık olarak takip edilmiştir. Astım semptomlarında, kontrol ve yaşam kalitesi ölçeklerinde birinci ve ikinci grupta düzelmeye olmazken, daha ağır astımlı olgularda bu parametrelerde anlamlı iyileşme gözlenmiş ve bu düzelmeye bir yıllık izlem süresince devam etmiştir (63).

Brusselle ve arkadaşları, randomize, çift-kör, plasebo kontrollü, paralel grup, çok merkezli bir çalışma yürütmüşler ve yüksek doz İKS + uzun etkili beta-2

agonist kullanmasına karşın son bir yılda en az iki astım atağı ve/veya solunum yolu enfeksiyonu öyküsü olan astımlı hastaları çalışmaya almışlardır. Aktif gruba 26 hafta boyunca, haftada 3 gün 250 mg azitromisin uygulanmış ve öncelikli olarak astım atağı ve solunum yolu enfeksiyonu sıklığı araştırılmıştır. Bunlara ek olarak solunum fonksiyon testi (SFT), astım kontrolü, yaşam kalitesi ve güvenlik değerlendirilmiştir. Sonuç olarak ağır astımlılarda tedaviye eklenen altı aylık makrolid tedavisinin atak ve alt solunum yolu enfeksiyonu sıklığını azaltmadığı görülmüştür. Ancak noneozinofilik astımlı alt grupta makrolidler ile atak sıklığında belirgin azalma sağlanmıştır. Genel olarak azitromisin uzun süreli kullanımda iyi tolere edilmiştir (64).

**Öneri ve yorum:** Tedaviye dirençli ağır astımlı hastalarda tedaviye uzun süreli makrolid antibiyotiklerin eklenmesinin etkinliği ile ilgili kanıtlar yetersizdir, "kanıt düzeyi düşüktür". Panel üyelerinden altısı evet, dördü hayır, ikisi çekimser oy kullanmış ve "zayıf negatif öneri" olarak kabul edilmiştir. Noneozinofilik/nötrofilik olgularda, atipik mikroorganizmaların solunum yolu sekresyonlarından izole edildiği olgular ve sık enfeksiyon kökenli atak geçirenler geçiren hastalarda denenebilir. Ancak uzun süreli tedavi söz konusu olduğundan makrolidlere direnç gelişimi, kardiy ve ototoksik yan etkiler göz önünde bulundurulmalıdır.

#### **Soru: Tedaviye dirençli ağır astımlı hastalarda TNF- $\alpha$ antagonistleri kullanılmalı mı?**

Sağlıklı bireylere inhale rekombinant TNF- $\alpha$  verilmesi bronş hiperreaktivitesine ve hava yollarında nötrofiliye neden olmuştur (65). Astımlı hastalarda yapılan gözlemsel çalışmalar TNF- $\alpha$  mRNA ve protein düzeylerinin bu hastaların hava yollarında artmış olduğunu göstermiştir (66). Howard ve arkadaşları hafif ve ağır astımlılarda yaptığı bir çalışmada, TNF- $\alpha$ , TNF- $\alpha$  protein ve mRNA ekspresyonunun ağır astımlıların BAL sıvılarında ve bronşiyal biyopsilerinde arttığını gözlemlemiş, yine flow sitometre ile periferik kanda artmış bulunan m TNF- $\alpha$  ve TNF- $\alpha$  reseptör 1 sadece ağır hastalıkta tespit edilmiştir. TNF- $\alpha$ 'nın upregülasyonu ağır refrakter astımın bir özelliği olduğu düşünülerek ağır astımda ve özellikle nötrofilik inflamasyonla giden fenotiplerde anti-TNF- $\alpha$  tedavilerine yanıt alınabileceği düşünülmüştür (67).

Etanercept ile ağır astımlılarda yapılan iki plasebo kontrollü çalışmadan biri olan Berry ve arkadaşlarının çalışmasında BHR ve FEV<sub>1</sub>, düzeyleri ve astım kontrol anketinde düzelmeler saptanırken, Morjoria ve arkadaşlarının çalışmasında sadece astım kontrol

testinde anlamlı düzelmeler bulunmuş, diğer parametreler plasebodan farksız olarak gözlenmiştir (68,69). Holgate ve arkadaşları 132 orta-ağır astımlı hastaya plasebo kontrollü olarak yaptıkları faz II çalışmada 12 hafta süreyle etanercept (25 mg sc) ve plasebo kullanmışlardır. İzlenen veriler, beklenen prebronkodilatör FEV<sub>1</sub> yüzdesi, astım kontrol anketi, astım atakları ve bronş hiperreaktivitesi olup sonuçlar plasebo ile karşılaştırıldığında farklılık saptanmamıştır. Çalışma süresince etanercept iyi tolere edilmiş ama astımlı hastalarda çok önemli bir yarar sağlanamamıştır. Araştırmacılar bu yüzden de astım tedavisinde yerinin olup olmayacağını açıklık kazanmadığını bildirmişlerdir (70).

En fazla hasta katılımlı bir çalışmada 309 kontrol altında olmayan (yüksek doz İKS ve uzun etkili beta-2 agoniste rağmen ve yılda iki veya daha fazla atak geçiren) ağır astımlı hasta 52 hafta süreyle golimumab alan 3 grup (50, 100 ve 200 mg sc golimumab) veya plasebo alan 1 gruba ayrılmış, güvenlik açısından da izlem 72 hafta sürdürülmüştür. Primer sonlanım olarak beklenen FEV<sub>1</sub> prebronkodilatör yüzdesinde bazale göre değişim ve ağır atakların sıklığı incelenmiştir. 24. haftada birçok hasta başta enfeksiyonlar, malignansi (8 kişi) ve 1 ölüm olmak üzere ciddi yan etkiler nedeniyle çalışmadan ayrılmış ve çalışma bu haftada sonlandırılmıştır. Primer sonlanım açısından aktif tedavi ve plasebo grupları arasında farklılık bulunmamıştır (71).

**Öneri ve yorum:** Tedaviye dirençli ağır astımlı hastalarda anti-TNF- $\alpha$  kullanımı konusundaki çalışma ve olgu sayısının kısıtlı olması nedeniyle "kanıt düzeyi orta" bulunmuştur. Yapılan oylamada oylamaya katılan 14 kişi de kullanılmaması yönünde oy (hayır) kullanmıştır. Etkinliğinin belirsiz olması, ciddi yan etkilerinin fazla olması ve maliyetinin yüksek olması nedeniyle "kuvvetli negatif" olarak önerilmektedir.

#### **Soru: Tedaviye dirençli ağır astımlı hastalarda bronşiyal termoplasti uygulanmalı mı?**

Astımlı hastalarda hava yolu düz kas artışı remodelingin bir parçasıdır. Ağır astımdan ölen hastaların doku örneklerinde hava yolu düz kas hücrelerinde belirgin hipertrofi ve hiperplazi gözlenmiştir. Bu kas kitlesi hipersekreteruar, hiperkontraktil ve hiperproliferatif olma ile karakterli özel bir fenotip gösterir. Astımda artmış hava yolu düz kası hem bazal bir bronkokonstriksiyon yaratmakta hem de tetikleyicilere abartılı yanıtlar ile günlük astım yakınmaları veya astım ataklarına yol açmaktadır. Bu nedenle hava yolu düz kas kitlesinin azaltılmasının, obstrüksiyonu ve hava yolu remodelingini azaltarak hastalığın kont-



rolü üzerinde etkili olacağı varsayılabilir. Bronşiyal termoplasti direkt olarak hava yolu düz kaslarını hedeflemiş ilk nonfarmakolojik tedavi seçeneğidir. Termal enerji ile hava yolu düz kas kitlesi azaltılarak ağır astımda hastalığın kontrol altına alınması amaçlanmaktadır (72). Köpeklerde ve akciğer kanserli hastalarda yapılan ilk çalışmalarda bu kas kitlesinin önemli oranda azaltılabildiği ve bunun bronş hiperreaktivitesinde azalmayla birlikte olduğu gösterilmiştir (73,74). Arkasından hafif-orta astımlı hastalarda yapılan pilot çalışmada bronşiyal termoplastinin erken ve geç dönemde güvenli olduğu ve de sabah/akşam PEF değerleri, semptomsuz gün sayısı ve bronş hiperreaktivitesi düzelmeye ile birlikte olduğu görülmüştür (75). Bronşiyal termoplasti ile ilgili esas veriler bundan sonra yapılan üç randomize kontrollü çalışma ile elde edilmiştir (76-78).

İlk randomize kontrollü çalışma, orta-ağır astımlı 112 hastada yapılmıştır. Çalışmaya İKS ile birlikte uzun etkili beta-2 agonist kullanan ve uzun etkili beta-2 agonist kesilmesiyle astım kontrolü bozulan hastalar alınmıştır. Hastaların bir kısmı bronşiyal termoplasti almış, diğer grup İKS veya İKS + uzun etkili beta-2 agonist tedavisine devam etmişler. Bir yıllık izlem sonunda primer sonlanma noktası olan hafif ataklar 3. ve 12 ayda bronşiyal termoplasti alan grupta anlamlı azalmış. Sekonder sonlanma noktaları olan sabah PEF, semptomsuz günler, kurtarıcı ilaç kullanımı, astım yaşam kalitesi ve astım kontrol anketlerinde bronşiyal termoplasti alan grupta anlamlı düzelmeler olmuş, FEV ve metakolin bronş hiperreaktivitesinde de değişiklik olmamış (76).

İkinci RKC, 34 ağır astımlı hastada bronşiyal termoplastinin güvenlik ve etkinliğini değerlendirmiş. Hastaların yüksek doz İKS, uzun etkili beta-2 agonist ve yarısının sistemik kortikosteroid aldığı bu çalışmada bronşiyal termoplasti yapılan hastalarda; astım yaşam kalitesi ve astım kontrol anketlerinde, kurtarıcı ilaç kullanımında ve pre-bronkodilatör FEV<sub>1</sub> değerinde anlamlı düzelmeler olmuş, ancak sabah/akşam PEF, semptomsuz günler, semptom skorları, bronş hiperreaktivitesi ve post-bronkodilatör FEV<sub>1</sub> değişmemiş (77).

Son randomize kontrollü çalışma, ilk plasebo kontrollü çalışma olarak özel bir öneme sahiptir. Çok merkezli olan bu çalışmaya toplam 288 hasta alınmış ve bronşiyal termoplasti alan hastaların %79'u, plasebo yapılanların ise %64'ünde astım yaşam kalitesi skorlarında anlamlı düzelmeler olmuş. Plasebo alan-

larda da yaşam kalitesinde düzelmelerin olması ilginçtir. Tedavi sonrası bir yıllık izlemde ise ağır atak, astım nedeni acil başvuruları ve hospitalizasyonlar bronşiyal termoplasti grubundaki plaseboya göre anlamlı olarak az görülmüş (78). Bu üç çalışmada, bronşiyal termoplasti yapılan hastalarda erken dönemlerinde hospitalizasyon gerektiren solunumsal sorunlar olmuş ancak bir yıllık izlemde güvenlik verileri açısından fark görülmemiştir. Ayrıca, iki randomize kontrollü çalışmanın 5 yıllık izlemlerinde güvenlik ve etkinliğin sürdüğü bildirilmiştir (79,80). Ancak çalışmanın plasebo ayağındaki hastaların izlemi erken sonlandırılmıştır.

Sonuç olarak ağır astımlılardaki az sayıdaki çalışma, bronşiyal termoplasti ile bronş hiperreaktivitesi ve FEV<sub>1</sub> değişiklik olmadığını ancak yaşam kalitesi, ağır atak, acil başvurusu, okul ve işe gidilemeyen günlerde azalma olduğunu göstermiştir. Ancak bu çalışmalara alınma kriterlerinin çok kısıtlayıcı olması bronşiyal termoplastinin hangi ağır astım fenotipi için uygun olduğunu belirlemeyi zorlaştırmaktadır. Tedaviye yanıtı belirleyen faktörler bilinmemektedir. Hastalarda erken dönemde hospitalizasyona gidebilecek kadar ciddi solunumsal yan etkiler olmakla birlikte bronşiyal termoplastinin risk/yarar oranı hakkında veri yoktur (81,82). Yürütülmekte olan ve termoplastiye daha iyi yanıt veren hasta grubunun klinik, fizyolojik, biyolojik ve görüntüleme yöntemleri ile belirlenmesini araştıran (NCT01185275), bronkoskopik biyopsiler ile termoplastiye klinik ve histolojik (inflamasyon) yanıtı (NCT01974921) belirleyecek olan ve bronkoskopik biyopsiler ile termoplasti öncesi ve sonrası bronş düz kas yüzey alanının ölçülmesini araştıran (NCT01777360) çalışmalar tamamlanıp sonuçları yayımlandıktan sonra bronşiyal termoplastinin astım tedavisindeki yeri daha anlaşılır olacaktır.

**Öneri ve yorum:** Tedaviye dirençli ağır astımlı hastalarda bronşiyal termoplasti konusundaki çalışma sayısının az olması, çalışma sonuçlarının birbirleri ile uyumlu olmaması nedeniyle "kanıt düzeyi düşük" bulunmuştur. Yapılan oylamada 11 kişi hayır ve 3 kişi çekimser oy kullanmıştır. Etkinliğinin belirsiz olması, hasta seçim kriterlerinin net olmaması, astımın ağırlıklı olarak küçük hava yolu hastalığı olmasının karşın termoplasti ile sadece büyük hava yollarının etkilenmesi ve maliyetinin çok yüksek olması nedeniyle "kuvvetli negatif" olarak önerilmiştir. Devam etmekte olan çalışma sonuçlarının yayınlanması termoplastinin astım tedavisindeki yerini belirleyecektir.

## AĞIR ASTIMDA YENİ TEDAVİLER

Son yıllarda tedaviye dirençli ağır astımlı hastaların tedavisinde patogeneze önemli roller üstlenen sitokinler, kemokinler ve mediatörleri hedef alan çalışmalarında ciddi gelişmeler kaydedilmiştir (Tablo 2). Deneysel çalışmalarda kullanılan bu biyolojik ajanların çok yakın gelecekte klinik kullanıma sunulması beklenmektedir.

Günümüzde tedaviye dirençli ağır astımlı hastaların tedavisinde kullanılan biyolojik ajanlar arasında en çok sayıda hastayı kapsayan ve çalışma sayısı en yüksek olan molekül bir IL-5 antagonisti olan mepolizumabdır. IL-5, eozinofillerin kemik iliğinde matürasyonuna, bronş mukozasına göçüne, burada aktive olmasına ve yaşam süresinin uzamasına neden olur. Eozinofilik inflamasyonda rol oynayan en önemli sitokin IL-5'tir. Mepolizumab ile yapılan ilk çalışmalarda balgam ve periferik kan eozinofillerinde çok anlamlı düşmeler olmasına karşın klinik parametrelerde düzelmelerin olmadığı gözlenmiştir (83,84). Daha sonra yapılan çalışmalarda yüksek doz inhaler steroid kombinasyon tedavisi ve oral steroidlere rağmen sık atağı ve persistan eozinofilisi olan steroid bağımlı ağır astımlı hastalarda tedaviye mepolizumab eklenmesiyle ataklarda anlamlı azalmaların olduğu gözlenmiştir (85,86). Çok merkezli diğer bir çalışmada ise sık atağı olan eozinofilik astımlı hastalarda mepolizumabın semptomlar, yaşam kalitesi ve solunum fonksiyonlarında belirgin bir düzelmeye yapmaksızın astım ataklarında anlamlı azalmalara neden olduğu gösterilmiştir (87). Diğer bir IL-5 antagonisti olan reslizumab ile yapılan bir çalışmada yaşam kalitesi ve FEV<sub>1</sub>'de düzelmeler saptanmıştır (88). Tüm bu çalışmaların sonuçları yüksek doz inhaler ya da oral steroid tedavisine rağmen periferik kan ve balgamda

eozinofil sayısı yüksek devam eden (persistan eozinofili) ve sık atakları olan (atak predominant) astım fenotipinin anti-IL-5 tedavisi için aday hastalar olacağını göstermektedir.

Hedef alınan diğer iki sitokin ise IL-4 ve IL-13'tür. Her iki sitokin de temel olarak Th2 lenfosit kaynaklıdır ve IgE yapımı (atopi) ile remodellingde önemli roller oynarlar. Th2 aracılıklı inflamasyonun klinik göstergeleri periferik kan ve balgamda eozinofili olması, serum IgE, ekspirasyon havasında NO ve serum periostin yüksekliğidir. Bir IL-13 antagonisti olan lebrizumab ile yapılan çalışmada FEV<sub>1</sub>'de anlamlı artışların olduğu, serum periostin düzeyi yüksek olan hastalarda bu artışın çok daha belirgin olduğu gösterilmiştir (89). Diğer bir IL-13 antagonisti olan tralokinumab çalışmasında FEV<sub>1</sub>'de istatistiksel anlamlı olmayan artış, beta-agonist kullanımında anlamlı azalma sağlanmıştır, bu düzelmeler balgam IL-13 düzeyi yüksek olanlarda daha belirgin olmuştur (90). Bu çalışmalar Th2 aracılıklı inflamasyonun rol oynadığı astım fenotiplerinde anti-IL-13'ün gelecekte bir tedavi seçeneği olabileceğini göstermektedir.

Yüksek doz inhaler steroid uzun etkili beta-agonist kombinasyon tedavisi alan, eozinofilik astımlı hastalarda bir IL-4 reseptör antagonisti olan dupilumab ile yapılan 12 haftalık bir çalışmada çok önemli sonuçlar elde edilmiştir (91). Yüz dört hastanın yarısında aldıkları tedaviye dupilumab, diğer yarısında ise plasebo eklenmiş ve çalışmanın dördüncü haftasında tüm hastalarda uzun etkili beta-agonist, 6-9. haftalar arasında ise inhaler steroid azaltılarak kesilmiş ve 9-12. haftalar arasında hastaların sadece plasebo veya dupilumab alması sağlamıştır. Her iki grupta 12 hafta boyunca atak oranlarına bakıldığında plasebo grubundaki 52 hastanın 23'ünde, dupilumab grubun-

Tablo 2. Ağır astımda yeni tedaviler

Hedef alınan sitokin	Antagonist molekül	Daha iyi yanıt beklenen astım fenotipleri
Anti-IL-5	Mepolizumab Reslizumab Benralizumab	Sık ağır atak ve steroid tedavisine rağmen persistan eozinofilisi olan hastalar
Anti-IL-13	Lebrizumab Tralokinumab	Th2 aracılıklı inflamasyonu olan hastalar (Bu hastaların klinik özellikleri: Balgam ve kan eozinofilisi, serum IgE yüksekliği, ekspirasyon havasında NO yüksekliği ve serum periostin yüksekliğidir)
Anti-IL-4		
Anti-IL-4 Reseptör	Dupilumab	
Anti-IL-8 CXCR2 antagonistleri Anti-LTB4		Nötrofilik inflamasyonu ve steroid insensitivitesi olan hastalar



da ise 52 hastanın 3'ünde atak görülmüştür. Dupilumab ile atak oranlarında %87 azalma saptanmıştır. Yeni çalışmalar ile bu ilginç sonuçlar tekrar araştırılmaktadır. Çalışmalardan olumlu sonuçlar çıkması durumunda eozinofilik astımda yeni bir tedavi klinik kullanıma girecektir.

Eozinofilik astım fenotiplerinde olduğu gibi, nötrofilik astım fenotiplerinde de nötrofilik inflamasyon mediatörlerine yönelik çalışmalar yapılmaktadır. Nötrofil göçünde rol oynayan kemokinlere karşı sentez edilen bir antagonist ile ağır astımlı hastalarda balgam nötrofil sayılarında düşüş ve hafif ataklarda kısmi azalmalar saptanmıştır (92).

Sonuç olarak; tedaviye dirençli astım tedavisi göğüs hastalıkları uzmanları için önemli bir sorundur. Ülkemiz koşullarında bu sorunun çözümünde yardımcı olabilmek, sık sorulan sorulara yanıt bulabilmek amacıyla bu yazı hazırlanmıştır.

## ÇIKAR ÇATIŞMASI

Bildirilmemiştir.

## KAYNAKLAR

1. Schünemann HJ, Jaeschke R, Cook DJ, Bria WF, El-Solh AA, Ernst A, et al. An official ATS statement: grading the quality of evidence and strength of recommendations in ATS guidelines and recommendations. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;174(5):605-14.
2. Chung KF, Wenzel SE, Brozek JL, Bush A, Castro M, Sterk PJ, et al. International ERS/ATS guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma. *Eur Respir J* 2014;43(2):343-73.
3. Chung KF. New treatments for severe treatment-resistant asthma: targeting the right patient. *Lancet Respir Med* 2013;1:84-90.
4. Virchow JC Jr, Prasse A, Naya I, Summerton L, Harris A. Zafirlukast improves asthma control in patients receiving high-dose inhaled corticosteroids. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162(2 Pt 1):578-85.
5. Ducharme FM, Lasserson TJ, Cates CJ. Long-acting beta2-agonists versus antileukotrienes as add-on therapy to inhaled corticosteroids for chronic asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2006(4):CD003137.
6. Lemanske RF Jr, Mauger DT, Sorkness CA, Jackson DJ, Boehmer SJ, Martinez FD, et al. Step-up therapy for children with uncontrolled asthma receiving inhaled corticosteroids. *N Engl J Med* 2010;362(11):975-85.
7. Dahlén B, Nizankowska E, Szczeklik A, Zetterström O, Bochenek G, Kumlin M, et al. Benefits from adding the 5-lipoxygenase inhibitor zileuton to conventional therapy in aspirin-intolerant asthmatics. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157(4 Pt 1):1187-94.
8. Dahlén SE, Malmström K, Nizankowska E, Dahlén B, Kuna P, Kowalski M, et al. Improvement of aspirin-intolerant asthma by montelukast, a leukotriene antagonist: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;165(1):9-14.
9. Evans DJ, Taylor DA, Zetterstrom O, Chung KF, O'Connor BJ, Barnes PJ. A comparison of low-dose inhaled budesonide plus theophylline and high-dose inhaled budesonide for moderate asthma. *N Engl J Med* 1997;337(20):1412-8.
10. Ukena D, Harnest U, Sakalauskas R, Magyar P, Vetter N, Steffen H, et al. Comparison of addition of theophylline to inhaled steroid with doubling of the dose of inhaled steroid in asthma. *Eur Respir J* 1997;10(12):2754-60.
11. Spears M, Donnelly I, Jolly L, Brannigan M, Ito K, McSharry C, et al. Effect of low-dose theophylline plus beclomethasone on lung function in smokers with asthma: a pilot study. *Eur Respir J* 2009;33(5):1010-7.
12. Barnes PJ. Theophylline. *Am J Respir Crit Care Med* 2013;188:901-6.
13. Guyer AC, Long AA. Long-acting anticholinergics in the treatment of asthma. *Curr Opin Allergy Immunol* 2013;13:392-98.
14. Peters SP, Kunselman SJ, Icitovic N, Moore WC, Pascual R, Ameredes BT, et al. Tiotropium bromide step-up therapy for adults with uncontrolled asthma. *N Engl J Med* 2010;363(18):1715-26.
15. Bateman ED, Kornmann O, Schmidt P, Pivovarova A, Engel M, Fabbri LM. Tiotropium is noninferior to salmeterol in maintaining improved lung function in B16-Arg/Arg patients with asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2011;128(2):315-22.
16. Kerstjens HA, Disse B, Schröder-Babo W, Bantje TA, Gahlemann M, Sigmund R, et al. Tiotropium improves lung function in patients with severe uncontrolled asthma: a randomized controlled trial. *J Allergy Clin Immunol* 2011;128(2):308-14.
17. Kerstjens HA, Engel M, Dahl R, Paggiaro P, Beck E, Vandewalker M, et al. Tiotropium in asthma poorly controlled with standard combination therapy. *N Engl J Med* 2012;367(13):1198-207.
18. Yoshida M, Nakano T, Fukuyama S, Matsumoto T, Eguchi M, Moriwaki A, et al. Effects of tiotropium on lung function in severe asthmatics with or without emphysematous changes. *Pulm Pharmacol Ther* 2013;26(2):159-66.
19. Peters SP, Bleecker ER, Kunselman SJ, Icitovic N, Moore WC, Pascual R, et al. Predictors of response to tiotropium versus salmeterol in asthmatic adults. *J Allergy Clin Immunol* 2013;132(5):1068-74.

20. Tian JW, Chen JW, Chen R, Chen X. Tiotropium versus placebo for inadequately controlled asthma: a meta-analysis. *Respir Care* 2013 [Epub ahead of print].
21. Rabe KF, Atienza T, Magyar P, Larsson P, Jorup C, Laloo UG. Effect of budesonide in combination with formoterol for reliever therapy in asthma exacerbations: a randomised controlled, double-blind study. *Lancet* 2006;368(9537):744-53.
22. Rabe KF, Pizzichini E, Ställberg B, Romero S, Balanzat AM, Atienza T, et al. Budesonide/formoterol in a single inhaler for maintenance and relief in mild-to-moderate asthma: a randomized, double-blind trial. *Chest* 2006;129(2):246-56.
23. Scicchitano R, Aalbers R, Ukena D, Manjra A, Fouquert L, Centanni S, et al. Efficacy and safety of budesonide/formoterol single inhaler therapy versus a higher dose of budesonide in moderate to severe asthma. *Curr Med Res Opin* 2004;20(9):1403-18.
24. O'Byrne PM, Bisgaard H, Godard PP, Pistolesi M, Palmqvist M, Zhu Y, et al. Budesonide/formoterol combination therapy as both maintenance and reliever medication in asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;171(2):129-36.
25. Kuna P, Peters MJ, Manjra AI, Jorup C, Naya IP, Martínez-Jiménez NE, et al. Effect of budesonide/formoterol maintenance and reliever therapy on asthma exacerbations. *Int J Clin Pract* 2007;61(5):725-36.
26. Bousquet J, Boulet LP, Peters MJ, Magnussen H, Quirarte J, Martínez-Aguilar NE, et al. Budesonide/formoterol for maintenance and relief in uncontrolled asthma vs. high-dose salmeterol/fluticasone. *Respir Med* 2007;101(12):2437-46.
27. Vogelmeier C, D'Urzo A, Pauwels R, Merino JM, Jaspal M, Boutet S, et al. Budesonide/formoterol maintenance and reliever therapy: an effective asthma treatment option? *Eur Respir J* 2005;26(5):819-28.
28. Papi A, Corradi M, Pigeon-Francisco C, Baronio R, Siergiejko Z, Petruzzelli S, et al. Beclometasone-formoterol as maintenance and reliever treatment in patients with asthma: a double-blind, randomised controlled trial. *Lancet Respir Med* 2013;1(1):23-31.
29. Patel M, Pilcher J, Pritchard A, Perrin K, Travers J, Shaw D, et al. Efficacy and safety of maintenance and reliever combination budesonide-formoterol inhaler in patients with asthma at risk of severe exacerbations: a randomised controlled trial. *Lancet Respir Med* 2013;1(1):32-42.
30. Buhl R, Kuna P, Peters MJ, Andersson TL, Naya IP, Peterson S, et al. The effect of budesonide/formoterol maintenance and reliever therapy on the risk of severe asthma exacerbations following episodes of high reliever use: an exploratory analysis of two randomised, controlled studies with comparisons to standard therapy. *Respir Res* 2012;20:13:59.
31. Holgate S, Casale T, Wenzel S, Bousquet J, Deniz Y, Reisner C. The anti-inflammatory effects of omalizumab confirm the central role of IgE in allergic inflammation. *J Allergy Clin Immunol* 2005;115(3):459-65.
32. Rodrigo GJ, Neffen H, Castro-Rodriguez JA. Efficacy and safety of subcutaneous omalizumab vs. placebo as add-on therapy to corticosteroids for children and adults with asthma: a systematic review. *Chest* 2011;139(1):28-35.
33. Norman G, Faria R, Paton F, Llewellyn A, Fox D, Palmer S, et al. Omalizumab for the treatment of severe persistent allergic asthma: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess* 2013;17(52):1-342.
34. Bousquet J, Cabrera P, Berkman N, Buhl R, Holgate S, Wenzel S, et al. The effect of treatment with omalizumab, an anti-IgE antibody, on asthma exacerbations and emergency medical visits in patients with severe persistent asthma. *Allergy* 2005;60(3):302-8.
35. Molimard M, de Blay F, Didier A, Le Gros V. Effectiveness of omalizumab (Xolair) in the first patients treated in real-life practice in France. *Respir Med* 2008;102(1):71-6.
36. Özgür ES, Özge C, İlvan A, Naycı SA. Assessment of long-term omalizumab treatment in patients with severe allergic asthma long-term omalizumab treatment in severe asthma. *J Asthma*. 2013;50(6):687-94.
37. Korn S, Thielen A, Seyfried S, Taube C, Kornmann O, Buhl R. Omalizumab in patients with severe persistent allergic asthma in a real-life setting in Germany. *Respir Med* 2009;103(11):1725-31.
38. Storms W, Bowdish MS, Farrar JR. Omalizumab and asthma control in patients with moderate-to-severe allergic asthma: a 6-year pragmatic data review. *Allergy Asthma Proc.* 2012;33(2):172-7
39. Schumann C, Kropf C, Wibmer T, Rüdiger S, Stoiber KM, Thielen A, et al. Omalizumab in patients with severe asthma: the XCLUSIVE study. *Clin Respir J* 2012;6(4):215-27.
40. Bousquet J, Siergiejko Z, Swiebocka E, Humbert M, Rabe KF, Smith N, et al. Persistency of response to omalizumab therapy in severe allergic (IgE-mediated) asthma. *Allergy* 2011;66(5):671-8.
41. Hanania NA, Alpan O, Hamilos DL, Condemi JJ, Reyes-Rivera I, Zhu J, et al. Omalizumab in severe allergic asthma inadequately controlled with standard therapy: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2011;154(9):573-82.
42. de Llano LP, Vennera Mdel C, Álvarez FJ, Medina JF, Borderías L, Pellicer C, et al. Effects of omalizumab in non-atopic asthma: results from a Spanish multicenter registry. *J Asthma* 2013;50(3):296-301.
43. Menzella F, Facciolo N, Piro R, Formisano D, Roggeri A, Simonazzi A, et al. Clinical and pharmacoeconomic aspects of omalizumab: a 4-year follow-up. *Ther Adv Respir Dis* 2012;6(2):87-95.

44. Camargo CA Jr, Weiss ST, Zhang S, Willett WC, Speizer FE. Prospective study of body mass index, weight change, and risk of adult-onset asthma in women. *Arch Intern Med* 1999; 22;159(21):2582-8.
45. Zarga A, Ulrik CS. Obesity and asthma: a coincidence or a causal relationship? A systematic review *Respiratory Medicine* 2013;1:14.
46. Holguin F, Bleecker ER, Busse WW, Calhoun WJ, Castro M, Erzurum SC, et al. Obesity and asthma: an association modified by age of asthma onset. *J Allergy Clin Immunol* 2011;127(6):1486-93.
47. Sideleva O, Black K, Dixon AE. Effects of obesity and weight loss on airway physiology and inflammation in asthma. *Pulm Pharmacol Ther* 2013;26(4):455-8.
48. Dixon AE, Clerisme-Beaty EM, Sugar EA, Cohen RI, Lang JE, Brown ED, et al. Effects of obstructive sleep apnea and gastroesophageal reflux disease on asthma control in obesity. *J Asthma* 2011;48(7):707-13.
49. Chung KF, Wenzel SE, Brozek JL, Bush A, Castro M, Sterk PJ, et al. International ERS/ATS guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma. *Eur Respir J* 2014;43(2):343-73.
50. Haldar P, Pavord ID, Shaw DE, Berry MA, Thomas M, Brightling CE, et al. Cluster analysis and clinical asthma phenotypes. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;178(3):218-24.
51. Novosad S, Khan S, Wolfe B, Khan A. Role of obesity in asthma control, the Obesity-Asthma Phenotype *Journal of Allergy* 2013, Article ID 538642.
52. Juel CT, Ali Z, Nilas L, Ulrik CS. Asthma and obesity: does weight loss improve asthma control? a systematic review *J Asthma Allergy* 2012;5:21-6.
53. Maniscalco M, Zedda A, Faraone S, Cerbone MR, Cristiano S, Giardiello C, et al. Weight loss and asthma control in severely obese asthmatic females. *Respir Med* 2008;102(1):102-8.
54. Stenius-Aarniala B, Poussa T, Kvarnström J, Grönlund EL, Ylikahri M, Mustajoki P. Immediate and long term effects of weight reduction in obese people with asthma: randomised controlled study. *BMJ* 2000;320(7238):827-32.
55. Baruwa P, Sarmah KJ. Obesity and asthma. *Lung India* 2013;30(1):38-46.
56. Reddy RC, Baptist AP, Fan Z, Carlin AM, Birkmeyer NJ. The effects of bariatric surgery on asthma severity. *Obes Surg* 2011;21(2):200-6.
57. Sikka N, Wegienka G, Havstad S, Genaw J, Carlin AM, Zoratti E. Respiratory medication prescriptions before and after bariatric surgery. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2010;104(4):326-30.
58. Adeniyi FB, Young TE. Weight loss interventions for chronic asthma. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012 Jul 11;7:CD009339
59. Moreira A, Bonini M, Garcia-Larsen V, Bonini S, Del Giacco SR, Agache I, et al. Weight loss interventions in asthma: EAACI evidence-based clinical practice guideline (part I). *Allergy* 2013;68(4):425-39.
60. Brusselle GG, Joos G. Is there a role for macrolides in severe asthma? *Curr Opin Pulm Med* 2014; 20: 95-102
61. Reiter J, Demirel N, Mendy A, Gasana J, Vieira ER, Colin AA, et al. Macrolides for the long-term management of asthma--a meta-analysis of randomized clinical trials. *Allergy* 2013;68(8):1040-9.
62. Simpson JL, Powell H, Boyle MJ, Scott RJ, Gibson PG. Clarithromycin targets neutrophilic airway inflammation in refractory asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;177(2):148-55.
63. Hahn DL, Grasmick M, Hetzel S, Yale S; AZMATICs (AZithroMycin-Asthma Trial In Community Settings) Study Group. Azithromycin for bronchial asthma in adults: an effectiveness trial. *J Am Board Fam Med* 2012;25(4):442-59.
64. Brusselle GG, Vanderstichele C, Jordens P, Deman R, Slabbynck H, Ringoet V, et al. Azithromycin for prevention of exacerbations in severe asthma (AZISAST): a multicentre randomised double-blind placebo-controlled trial. *Thorax* 2013 Apr;68(4):322-9.
65. Thomas PS, Yates DH, Barnes PJ. Tumor necrosis factor-alpha increases airway responsiveness and sputum neutrophilia in normal human subjects. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;152:76-80.
66. Ying S, Robinson DS, Varney V, Meng Q, Tsiocopoulos A, Moqbel R, et al. TNF-alpha mRNA expression in allergic inflammation. *Clin Exp Allergy* 1991;21(6):745-50.
67. Howarth PH, Babu KS, Arshad HS, Lau L, Buckley M, McConnell W, et al. Tumour necrosis factor (TNFalpha) as a novel therapeutic target in symptomatic corticosteroid dependent asthma. *Thorax* 2005 Dec;60(12):1012-8.
68. Berry MA, Hargadon B, Shelley M, Parker D, Shaw DE, Green RH, et al. Evidence of a role of tumor necrosis factor alpha in refractory asthma. *N Engl J Med* 2006;354(7):697-708.
69. Morjaria JB, Chauhan AJ, Babu KS, Polosa R, Davies DE, Holgate ST. The role of a soluble TNFalpha receptor fusion protein (etanercept) in corticosteroid refractory asthma: a double blind, randomised, placebo controlled trial. *Thorax* 2008;63(7):584-91.
70. Holgate ST, Noonan M, Chanez P, Busse W, Dupont L, Pavord I, et al. Efficacy and safety of etanercept in moderate-to-severe asthma: a randomised, controlled trial. *Eur Respir J* 2011;37(6):1352-9.



71. Wenzel SE, Barnes PJ, Bleecker ER, Bousquet J, Busse W, Dahlén SE, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of tumor necrosis factor- $\alpha$  blockade in severe persistent asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2009;179(7):549-58.
72. James AL, Elliot JG, Jones RL, Carroll ML, Mauad T, Bai TR, et al. Airway smooth muscle hypertrophy and hyperplasia in asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2012;185(10):1058-64.
73. Danek CJ, Lombard CM, Dungworth DL, Cox PG, Miller JD, Biggs MJ, et al. Reduction in airway hyperresponsiveness to methacholine by the application of RF energy in dogs. *J Appl Physiol* (1985) 2004;97(5):1946-53.
74. Miller JD, Cox G, Vincic L, Lombard CM, Loomas BE, Danek CJ. A prospective feasibility study of bronchial thermoplasty in the human airway. *Chest* 2005;127(6):1999-2006.
75. Cox G, Miller JD, McWilliams A, Fitzgerald JM, Lam S. Bronchial thermoplasty for asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;173(9):965-9.
76. Cox G, Thomson NC, Rubin AS, Niven RM, Corris PA, Siersted HC, et al.; AIR Trial Study Group. Asthma control during the year after bronchial thermoplasty. *N Engl J Med* 2007;356(13):1327-37.
77. Pavord ID, Cox G, Thomson NC, Rubin AS, Corris PA, Niven RM, et al.; RISA Trial Study Group. Safety and efficacy of bronchial thermoplasty in symptomatic, severe asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;176(12):1185-91.
78. Castro M, Rubin AS, Laviolette M, Fiterman J, De Andrade Lima M, Shah PL, et al.; AIR2 Trial Study Group. Effectiveness and safety of bronchial thermoplasty in the treatment of severe asthma: a multicenter, randomized, double-blind, sham-controlled clinical trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2010;181(2):116-24.
79. Thomson NC, Rubin AS, Niven RM, Corris PA, Siersted HC, Olivenstein R, et al.; AIR Trial Study Group. Long-term (5 year) safety of bronchial thermoplasty: Asthma Intervention Research (AIR) trial. *BMC Pulm Med* 2011;11:8.
80. Wechsler ME, Laviolette M, Rubin AS, Fiterman J, Lapa e Silva JR, Shah PL, et al.; Asthma Intervention Research 2 Trial Study Group. Bronchial thermoplasty: Long-term safety and effectiveness in patients with severe persistent asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2013;132(6):1295-302.
81. Wahidi MM, Kraft M. Bronchial thermoplasty for severe asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2012;185(1):709-14.
82. Sheshadri A, Castro M, Chen A. Bronchial thermoplasty: a novel therapy for severe asthma. *Clin Chest Med* 2013; 34:437-44.
83. Leckie MJ, ten Brinke A, Khan J, Diamant Z, O'Connor BJ, Walls CM, et al. Effects of an interleukin-5 blocking monoclonal antibody on eosinophils, airway hyper-responsiveness, and the late asthmatic response. *Lancet* 2000;356(9248):2144-8.
84. Flood-Page P, Swenson C, Faiferman I, Matthews J, Williams M, Brannick L, et al.; International Mepolizumab Study Group. A study to evaluate safety and efficacy of mepolizumab in patients with moderate persistent asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;176(11):1062-71.
85. Haldar P, Brightling CE, Hargadon B, Gupta S, Monteiro W, Sousa A, et al. Mepolizumab and exacerbations of refractory eosinophilic asthma. *N Engl J Med* 2009;360(10):973-84.
86. Nair P, Pizzichini MM, Kjarsgaard M, Inman MD, Efthimiadis A, Pizzichini E, et al. Mepolizumab for prednisone-dependent asthma with sputum eosinophilia. *N Engl J Med* 2009;360(10):985-93.
87. Pavord ID, Korn S, Howarth P, Bleecker ER, Buhl R, Keene ON, et al. Mepolizumab for severe eosinophilic asthma (DREAM): a multicentre, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2012;380(9842):651-9.
88. Castro M, Mathur S, Hargreave F, Boulet LP, Xie F, Young J, et al.; Res-5-0010 Study Group. Reslizumab for poorly controlled, eosinophilic asthma: a randomized, placebo-controlled study. *Am J Respir Crit Care Med* 2011;184(10):1125-32.
89. Corren J, Lemanske RF, Hanania NA, Korenblat PE, Parsey MV, Arron JR, et al. Lebrikizumab treatment in adults with asthma. *N Engl J Med* 2011;365(12):1088-98.
90. Piper E, Brightling C, Niven R, Oh C, Faggioni R, Poon K, et al. A phase II placebo-controlled study of tralokinumab in moderate-to-severe asthma. *Eur Respir J* 2013;41(2):330-8.
91. Wenzel S, Ford L, Pearlman D, Spector S, Sher L, Skobieranda F, et al. Dupilumab in persistent asthma with elevated eosinophil levels. *N Engl J Med* 2013;368(26):2455-66.
92. Nair P, Gaga M, Zervas E, Alagha K, Hargreave FE, O'Byrne PM, et al.; Study Investigators. Safety and efficacy of a CXCR2 antagonist in patients with severe asthma and sputum neutrophils: a randomized, placebo-controlled clinical trial. *Clin Exp Allergy* 2012;42(7):1097-103.