



doi • 10.5578/tt.20219817
Tuberk Toraks 2021;69(2):261-268
Geliş Tarihi/Received: 25.05.2021 • Kabul Ediliş Tarihi/Accepted: 02.06.2021

DERLEME
REVIEW

GINA 2019 - astımda basamak 1 ve 2 tedavisi: Değişiklikler ve nedenleri

Ali CENGİZ(ID)
Sevim BAVBEK(ID)

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı,
Alerji ve Klinik İmmünoloji Bilim Dalı, Ankara, Türkiye
Division of Allergy and Clinical Immunology, Department of Chest Diseases,
Ankara University Faculty of Medicine, Ankara, Turkey

ÖZ

GINA 2019 - astımda basamak 1 ve 2 tedavisi: Değişiklikler ve nedenleri

Astım, kronik hava yolu inflamasyonu ile karakterize heterojen bir akciğer hastalığıdır. Önceki yıllarda hafif astım semptomları olan hastaların gereğinde kısa etkili β 2-agonistlerle (SABA) iyi şekilde tedavi edilebileceği öneriliyordu. GINA, 2019 yılında köklü bir değişiklik yaparak SABA'ların hafif astımlı hastalarda monoterapi olarak kullanılmamasını, bunun yerine semptomları rahatlatmak ve kontrol etmek amacıyla gereğinde düşük doz inhale kortikosteroid (IKS)-formoterol veya "her SABA alındığında ek olarak düşük doz IKS" tedavilerini önerdi. Bu önerilerin ortaya çıkmasında SABA'ların aşırı kullanımına bağlı ağır astım atakları ve astımla ilişkili ölüm riskinin arttığını gösteren çalışmalar rol oynadı. Bu yazıda GINA 2019'da basamak 1 ve 2 tedavi değişiklikleri, bu değişikliklerin yapılma sebepleri ve yapılan değişiklikleri destekleyen çalışmalar anlatılacaktır.

Anahtar kelimeler: GINA 2019; hafif astım; kısa etkili β 2-agonist; kurtarıcı ve idame tedavi (KİT)

ABSTRACT

GINA 2019 - step 1 and 2 treatment in asthma: Updates with reasons behind

Asthma is a heterogeneous lung disease characterized by chronic airway inflammation. It was suggested that patients with mild asthma symptoms could be managed with as-needed short-acting β 2-agonists (SABA) in previous years. In 2019, GINA made a radical change and recommended that SABA should not be used as monotherapy in patients with mild asthma, but instead as-needed low-dose inhaled corticosteroid (ICS)-formoterol or "additional low-dose ICS taken whenever SABA is taken" treatments should be commenced to relieve and control symptoms. The approach emerged in the light of the studies that indicate the increased risk of severe exacerbation and asthma-related death due to overuse of SABA. The present article aimed to enlighten the updates in GINA 2019 step 1 and 2 treatment, the grounds for these updates with the supportive studies.

Key words: GINA 2019; mild asthma; short-acting β 2-agonists; SMART (symbicort® maintenance and reliever therapy) treatments

Makale atfı: Cengiz A, Bavbek S. GINA 2019 - astımda basamak 1 ve 2 tedavisi: Değişiklikler ve nedenleri. Tuberk Toraks 2021;69(2):261-268.

Yazışma Adresi (Address for Correspondence)

Dr. Sevim BAVBEK
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı,
Alerji ve Klinik İmmünoloji Bilim Dalı,
ANKARA - TÜRKİYE
e-mail: bavbek@medicine.ankara.edu.tr

©Telif Hakkı 2021 Tüberküloz ve Toraks. Makale metnine www.tuberkuloraks.org web adresinden ulaşılabilir.

Giriş

Astım, kronik hava yolu inflamasyonu ile karakterize heterojen bir akciğer hastalığıdır. Küresel olarak önemli düzeyde morbidite ve mortaliteye neden olur (1). Genel olarak, astımlı hastaların %50 ila 75'inin hafif astımlı olduğu kabul edilir (2-4). 2019 yılında, Global Initiative for Asthma (GINA), 1. ve 2. basamak (hafif) astımın yönetimi için yeni bir öneride bulundu. Yayınlanan rehberde monoterapi olarak kısa etkili β_2 -agonistlerin (SABA) hafif astımlı hastalarda kullanılmaması, bunun yerine 1. basamakta semptomları rahatlatmak ve kontrol etmek amacıyla gereğinde düşük doz inhale kortikosteroid (IKS)-formoterol veya "her SABA alındığında ek olarak düşük doz IKS" tedavileri önerildi. İkinci basamakta ise günlük "düşük doz IKS + gereğinde SABA" kontrol edici tedavi önerisi korundu ve bununla birlikte yine ilk tercih olarak kullanılabilir idame ve rahatlatıcı "gereğinde düşük doz IKS-formoterol (FORM) kombinasyonu" eklendi (5). Kısa etkili β_2 -agonistler 50 yıldır astım tedavisinde ilk seçenek olarak önerilmişlerdi ve bu önerinin değişmesi de uzun yıllar süren bir çaba ve emek sonucu olmuştur. Bu yazıda 2019 GINA rehberinde ilk kez yer alan bu önemli değişikliğe götüren nedenler ve yeni tedavi seçeneğinin etkisini ortaya koyan çalışmalar anlatılacaktır.

Astım ve Tedavi Prensipleri

Astım; hışıltı, nefes darlığı, öksürük, göğüste sıkışıklık hissi gibi semptomların varlığı, bunların sıklığı ve yoğunluğunun aynı hastada zaman içinde değişken olması ile karakterize bir hastalıktır. Semptomlar, değişken ekspiratuvar hava akımı kısıtlanması ile ilişkilidir. Semptomların ve ekspiratuvar hava akımı kısıtlanmasının zaman içindeki değişkenliği astımın tipik ve tanımlayıcı özelliği olup astımın diğer hava yolu hastalıklarından ayırımında önemlidir. Hava yolu obstrüksiyonunun en önemli sebebi, eozinofil, nötrofil, lenfosit ve makrofaj gibi hücrelerin rol aldığı hava yolunda gelişen "kronik inflamasyon"dur (6).

GINA, uluslararası alanda astımda en fazla kullanılan tanı ve tedavi rehberi olma özelliğini taşır. GINA'nın astımda geleneksel tedavi yaklaşımı "basamak yaklaşımı"dır. Basamak tedavisi; astım kontrol düzeyine göre tedavinin düzenlendiği ve kontrolü sağlayacak tedaviyi hedefleyen bir yöntemdir. Kontrol altında olmayan hastalarda ilaç doz ve çeşidinin artırılması (basamak çıkmak), iyi kontrol sağlanan hastalarda ise ilaç doz ve çeşidinin azaltılması (basamak inmek) şeklinde uygulanır. Bu tedavi yaklaşımında basamak-

lar dinamiklidir. Takipteki değerlendirmeye göre basamakta aşağı ya da yukarı hareket edilerek tedaviler güncellenir (7). Basamak 1 ve 2 tedavisi alan olgular hafif astım olarak değerlendirilir. Basamak 1, astım semptomu maksimum ayda bir kez olan ve atak riski olmayan hastaları; basamak 2 ise astım semptomu ayda iki veya daha fazla ancak günlük olmayan hastaları kapsar (6).

Astım tedavisinin amacı "günlük semptom kontrolü sağlamak" ve hastalık ile ilişkili ortaya çıkacak "gelecek riskleri önlemek"tir. Semptom kontrolü gündüz ve gece semptomlarının sıklığına, aktivite kısıtlanması olup olmadığına ve kurtarıcı ilaç kullanım sıklığına göre değerlendirilir. Semptom kontrolünün yetersiz olması, astım atak riskinin en önemli belirleyicilerindedir. Gelecek risklerin değerlendirilmesi; astım atakları, persistan hava akımı kısıtlanması ve ilaç yan etkileri için risk olup olmadığının belirlenmesidir. Bir önceki yıl atak öyküsü olması, tedavi uyumsuzluğu, inhaler ilaçların doğru kullanılmaması, yüksek doz kurtarıcı ilaç kullanımı olması (ayda ≥ 1 kutu) sigara içimi ve solunum fonksiyonlarının düşük olması gibi faktörler astım atak riskini artırır (6,8).

Astım tedavisinde kullanılan ilaçlar "kontrol edici ilaçlar" ve "semptom giderici" ilaçlar olarak iki gruba ayrılır. "Kontrol edici ilaçlar", genellikle antiinflamatuar etkileri sayesinde astımın kontrol altında tutulmasını sağlayan, her gün ve uzun süre kullanılan ilaçlardır. "Semptom gidericiler" ise, hızlı etki başlangıcı ile bronkokonstriksiyonu geri döndürerek semptomları gideren ve gerektiğinde kullanılan ilaçlardır (5-7). Kontrol edici ilaçlar; IKS, IKS ve uzun etkili β_2 -agonist (LABA) sabit doz kombinasyonu, antilökotrienler (lökotrien reseptör antagonisti)dir. Semptom giderici ilaçlar; SABA, kısa etkili inhale antikolinergik (SABA ile birlikte), düşük doz IKS-FORM sabit doz kombinasyonu, sistemik steroid, magnezium sülfat ve kısa etkili teofilindir (6).

Astım Tedavisinde Kullanılan SABA'ların Tarihçesi

Kısa etkili β_2 -agonistler, hızlı başlangıçlı bronkodilatörlerdir. Adrenoreseptör (AR) agonistlerinin kullanımı, Çin tıbbında solunum semptomlarının tedavisinde efedrin içeren ma huang (Ephedra equisetina) özütlerinin kullanıldığı MÖ 3000 yılına kadar uzanmaktadır (9). Yirminci yüzyılın başında, non-selektif α - ve β -AR agonisti özelliği olan epinefrin, klinik uygulamaya girmiş ve akut astım tedavisi için subkutan yolla uygulanmıştır (10). Epinefrin, oldukça etkili olmasına rağmen kardiyovasküler sistemdeki α ve

β -AR'ler üzerindeki etkisine bağlı olarak ciddi yan etkilere neden olmuştur. İzoprenalın ve metaproterenol, yalnızca β -AR ile etkileşime giren ancak subtiplerine selektif olmayan AR agonistleridir (11). β 1- ve β 2-AR'lere non-selektif oldukları için uygulanmaları kardiyak yan etkiler nedeniyle kısıtlı olmuştur (12). Selektif β 2-AR agonistler salbutamol, terbutalin, fenoterolün geliştirilmesi ve 1950'li yıllarda ölçülü doz inhalerlerin (ÖDİ) ortaya çıkışı, SABA'ların modern çağını başlatmıştır (13). Akut bronkospazmın giderilmesindeki yüksek etkinlikleri bu ilaçların popülaritesine neden olmuş ve uzun yıllardır astım tedavisinde SABA monoterapisi 1. ve 2. basamak tedavi seçeneği olarak rehberlerde yer almıştır.

Astımda SABA Monoterapisi ile İlişkili Sorunlar

Kısa etkili β 2-agonistlerler hava yolu düz kasları üzerinde bulunan β 2-adrenerjik reseptörleri uyararak bronkodilatasyon sağlarlar (6). Gereğinde SABA kullanımı astım semptomlarının hızlı bir şekilde giderilmesini sağlarken, altta yatan inflamatuvar sürece etki etmez ve hastayı ataklardan korumaz (14). Buna karşılık, hafif astımlı hastalarda da IKS'ler hava yolu inflamasyonunu etkili bir şekilde azaltır, astım kontrolünü iyileştirir ve astım atak riskini azaltır (6). Astımı olan tüm hastalar, iyi semptom kontrolüne sahip olsalar bile altta yatan hastalığın şiddetine bakılmaksızın atak riski altındadır. Astım atak risk faktörleri arasında yüksek doz SABA kullanımı, çevresel maruziyetler (sigara, hava kirliliği veya alerjenler), önceki yıl atak öyküsü ve tedaviye zayıf uyum yer alır (6). Astımda SABA'ların, tek başına gereğinde kullanımı yüksek atak riski ve akciğerde fonksiyon kaybıyla, düzenli kullanımı astım kaynaklı ölümlerde, alerjik yanıt ve havayolu inflamasyonunda artışla karakterizedir (5). SABA'ların fazla kullanımı (yılda ≥ 3 kutu) ağır atak ve astımla ilişkili ölüm riskini (yılda ≥ 12 kutu) artırmaktadır (7).

Çok potent bir SABA olan fenoterolün düzenli kullanımı nedeniyle 1980'lerde Yeni Zelanda da astıma bağlı ölümlerin ciddi şekilde arttığı görülmüştür (15). Aynı çalışmada, fenoterol kullanımının azaltılması ile ölüm oranlarının 12 ay içinde üçte iki oranında azaldığı görülmüştür. 1990'ların başında Kanada sağlık sistemi verileri kullanılarak yapılan bir çalışmada, astım kaynaklı mortalite ve morbidite riskinde artış, özellikle fenoterol olmak üzere inhale β 2-agonistlerin düzenli kullanımı ile ilişkilendirilmiştir. Kullanılan SABA inhaler kutu sayısı ile artan ölüm oranı arasında doğrudan bir ilişki olduğu ve her bir SABA inhaler

kutu artışı için, ölüm oranının 2,6 kat arttığı gösterilmiştir (16). 1997'de yapılan bir çalışmada, SABA kullanımının artmış hospitalizasyon riski ile ilişkili olduğu gösterildi (17). IKS kullanan grupta hospitalizasyon riski görece düşüktü. Günde ≥ 8 SABA inhalasyonu ve idame tedavisi olarak IKS kullanan hasta grubunda, sadece SABA kullanan hastalara kıyasla atak riskinde yaklaşık %75 azalma olduğu görüldü.

Başka bir çalışmada; önceki yıl fenoterol, salbutamol ve oral kortikosteroid (OKS) kullanımı ile ani astım ölümleri ve astıma bağlı son iki yılda hastaneye yatış sayısı arasındaki ilişki değerlendirilmiş ve ayda $\geq 1,4$ kutu SABA kullanılması durumunda ölüm riskinin belirgin bir şekilde arttığı ortaya konulmuştur (18). 2000 yılında yayınlanan bir çalışmada düşük doz IKS kullanımının astımdan ani ölüm riskini azalttığı bildirildi (19). Astım ilişkili ölüm oranının, bir önceki yıl kullanılan her ilave IKS kutusuyla %21 oranında azaldığı ve IKS'yi bırakan hastalarda ölüm oranının, tedavinin kesilmesinden sonraki ilk üç ay içinde hızla arttığı gösterildi.

Bir diğer SABA terbutalinin kullanımının, ilacın bronkodilatör etkisine tolerans gelişmesine yol açtığı ve bu tedavinin kesilmesinin ribaunt bronkokonstriksiyona neden olduğu gösterildi (20). Aynı yıl yayınlanan bir başka çalışmada, yüksek doz terbutalin monoterapisinin, plasebo grubuna kıyasla bronşlarda eozinofil infiltrasyonunu artırdığı ancak budesonid (BUD) ile eş zamanlı aynı dozda terbutalinin kullanımının başlangıçtaki eozinofiliyi azalttığı gösterildi (21). Bu çalışmalar SABA monoterapisi ile ilişkili advers reaksiyonların patomekanizmasına ilişkin bilgi sağlamış ve SABA monoterapisinin kullanımına karşı uyarıda bulunmuştur.

2012 yılında iki büyük veri tabanına dayanılarak yapılan bir değerlendirme, önceki yıl içinde ≥ 3 kutu SABA kullanımının astım atak riskini artırdığını ortaya koydu. Ek olarak her bir kutu SABA kullanımının astım atak riskinde sırasıyla çocuklarda %8-14 ve yetişkinlerde %14-18 oranında artışa neden olduğu bulundu (14).

2016'da Birleşik Krallık'ta 35.000'den fazla astımlı hasta üzerinde yapılan bir başka çalışma, yılda ≥ 3 kutu reçete edilen SABA ile astım nedeniyle hastaneye yatış riski arasında doğrudan bir ilişki olduğunu gösterdi (22).

Genel olarak astım atakları hastaneye yatış, solunum fonksiyonlarında artan düşüş, yaşam kalitesinde

bozulma ve ölüm dahil olmak üzere önemli bir hastalık yükü oluşturur (23). Ayrıca, acil servis başvurusu veya hastaneye yatış gerektiren atakları olan astım hastaları, demografik, klinik faktörler, astım şiddeti ve astım kontrolünden bağımsız olarak gelecekteki ataklar için yüksek risk altındadır (24). Hafif astımı olan hastalarda da ataklar önemlidir. 2007'de yapılan bir çalışmada hafif astımı olan hastaların oldukça sık (hasta başına yılda 0.12 ile 0.77 arasında değişen sıklıkta) ağır ataklar yaşadıkları gözlemlendi (3). Ayrıca bu çalışmada acil servis başvurusu gerektiren atakların %30 ila 40'ı hafif astımlı hastalarda görülmüştü.

SABA monoterapisinin bir diğer kötü sonucu şiddetli atak riski olan hastaların genelde kısa süreli OKS kullanımıyla tedavi edilmesidir (25). OKS'lerin kullanılmasıyla bu ilaçların yan etkileriyle ilişkili ciddi endişeler ortaya çıkar. Bu yan etkiler; artan herpes zoster riski, kardiyovasküler olaylar, tip 2 diyabet, kemik patolojileri ve kırıklar, katarakt, obezite ve hipertansiyonu içerir. OKS kullanımı ile ortaya çıkacak yan etki riski, tek bir kürdeki maksimum dozdan çok kümülatif doz ile ilişkilidir. Yılda 1-3 kez OKS alan hastalarda yan etki riski %4 artarken, >4 alan hastalarda risk %29 artmıştır. Önceki 10 yıl içerisinde herhangi bir üç yıl boyunca >4 OKS reçetesi alan hastaların, OKS reçetesi almayan hastalara göre 1,73 kat daha fazla yan etki riskine sahip olduğu gösterilmiştir (26).

Hafif Astımda Tedavi Uyumu

Astım tedavi basamaklarının tümünde amaç düzenli kontrol edici tedaviler ile altta yatan inflamasyonun tedavi edilmesidir. Hafif astımda semptomların sıklığının az olması veya rahatsız edici olmaması nedeniyle, hastaların kontrol edici ilaçlarına, özellikle de IKS' ye uyumu genellikle iyi değildir (27-29). Hafif astımlı hastalarda, SABA'lar kullanıldığında ortaya çıkan hızlı rahatlatıcı algısı, ilaçların etkilerinin hemen algılanamadığı kontrol edicilerle karşılaştırıldığında, SABA'ların aşırı kullanımına sebep olabilir. Astımda çocuklarda yaklaşık %50 ve yetişkinlerde %30-70 (yaşa, cinsiyete, etnik kökene ve ülkeye bağlı olarak) oranında zayıf hasta uyumu gözlenmiştir (30). Öte yandan iyi uyum, daha az atak ve daha iyi klinik sonuçlarla ilişkilidir.

Kısa etkili β_2 -agonistlerin aşırı kullanımı yapılan bir dizi çalışma ile ortaya koyulmuştur. Birleşik Krallık'ta 2012'de astımdan ölen 192 hastanın gözden geçirildiği bir çalışmada SABA aşırı kullanımı olduğu açıkta; bu hastaların %39'u yılda 12 kutu SABA ve %4'ü yılda 50 kutu SABA alıyordu (31).

2006-2017 yılları arasında Birleşik Krallık, Almanya, İspanya, İtalya ve İsveç verileri elektronik hasta kayıtları ve reçetelerinin tarandığı ve bir milyondan fazla hastanın yer aldığı bir çalışmada her ülkenin farklı sağlık hizmetleri ve geri ödeme politikalarına rağmen, SABA aşırı kullanımının (yılda en az ≥ 3 kutu) yaygın olduğu bulunmuştur (32).

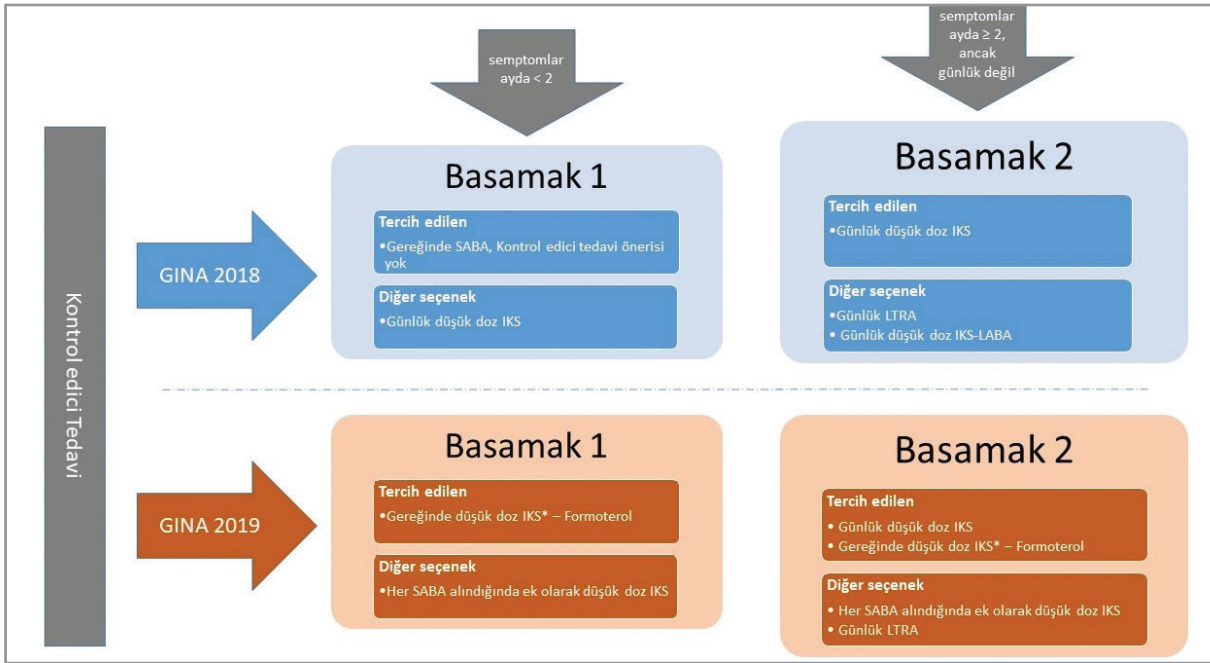
GINA Rehberinde SABA Kullanım Önerilerinin Zaman İçinde Değişimi

GINA 1995'ten 2019'a kadar hafif astımı olan hastalarda hava yolu inflamasyonuna dair ciddi kanıtlara rağmen, SABA monoterapisini öneriyordu. Yıllar içindeki tek değişiklik tedavinin ilk basamağında önerilen maksimum SABA inhalasyon sayısı olmuştur. 1995'te haftada bir inhalasyondan 2006'da haftada iki inhalasyona ve 2014'te ise ayda ikiden az inhalasyon kullanılması önerilmişti. 2002 yılında, hızlı etki başlangıçlı bir LABA olan, FORM yalnızca idame IKS alan hastalarda semptom giderici ilaç olarak önerildi. 2014 yılında, FORM ile sabit doz bir IKS kombinasyonu (BUD ve beklometazon dipropionate: BDP), bu tür ilaçları idame tedavisi olarak alan hastalarda tedavinin 3. basamağında semptom giderici ilaç olarak önerildi (5). Ancak 2019 itibarıyla, SABA monoterapisinin ağır atak ve astıma bağlı ölüm riskini artırdığı, hastaneye yatışlar, artmış hava yolu inflamasyonu ile ilişkisi ortaya koyulduktan sonra GINA basamak 1 ve 2'de tedavi değişikliğine gitti. GINA 2019 basamak 1'de; semptom giderici ve kontrol edici tedavi olarak gereğinde düşük doz IKS-FORM veya "her SABA alındığında ek olarak düşük doz IKS"yi önerdi. Basamak 2'de ise iki tercih edilen "kontrol edici" seçeneği sunuldu. Bunlar günlük düşük doz IKS + gereğinde SABA ve gereğinde düşük doz IKS-FORM'dur (Şekil 1).

GINA Basamak 1 ve 2'de Tedavi Değişikliğine Götüren Çalışmalar

Hem idame hem de semptom giderici tedavi olarak hızlı başlangıçlı FORM ile bir IKS'nin (BUD) kullanımı, orta ve şiddetli astımı olan hastalarda kapsamlı bir şekilde çalışılmıştır. Bu yaklaşımın uygulanmasının gerekçesi, bir rahatlatıcı olarak kullanıldığında, hızlı etkili bronkodilatör FORM'un semptomları iyileştirmesi, ancak aynı zamanda altta yatan inflamasyonun IKS ile tedavi edilmesiydi (33).

Bu yaklaşım başlangıçta hafif astımı olan hastalarda tek bir inhallerden semptom giderici olarak SABA (salbutamol) ve IKS (BDP) kullanılarak denenmiştir.



Şekil 1. GINA 2018 ve 2019'da basamak 1-2 tedavi değişiklikleri.

SABA: Kısa etkili β 2-agonist, IKS: İnhaled kortikosteroid, LTRA: Lökotrien reseptör antagonisti, LABA: Uzun etkili β 2-agonist, * Budesonid içeren kombinasyonlar.

2007'de BEST çalışmasının yayınlanan sonuçlarında; hafif astımlı hastalarda, gereğinde tek inhalerden BDP-salbutamol (250/100 μ g) kullanımının düzenli olarak inhale BDP (günde iki kez 250 μ g) kullanımı kadar etkili olduğu; sabah PEF değerlerini iyileştirmede ve atakların önlenmesinde gereğinde SABA'dan daha etkili olduğu gösterildi (34).

Sonraki çalışmalarda, hafif astımda gereğinde BUD ve FORM (BUD/FORM) içeren kombinasyon inhalerler kullanılmıştır. 2014'te yayınlanan bir çalışma gereğinde kombine BUD/FORM'un (200/6 μ g) daha düşük total steroide rağmen, egzersize bağlı bronkokonstriksiyonu, düzenli BUD (400 μ g/gün) + gereğinde terbutalin ile aynı oranda azaltarak astım kontrolünü iyileştirdiğini gösterdi. Bu tedavilerin her ikisi de gereğinde terbutalin monoterapisinden üstündü (35).

Symbicort Given As Needed in Mild Asthma (SYGMA) 1 çalışması; GINA basamak 2 tedavi ihtiyacı olan hastaları içeren bir çalışmaydı. SYGMA 1 gereğinde BUD/FORM, gereğinde terbutalin ve günde iki kez BUD idame + gereğinde terbutalini karşılaştırdı. Semptom kontrolünde gereğinde BUD/FORM, gereğinde terbutaline göre üstün, ancak BUD idame tedavisinden daha az etkindi. Gereğinde BUD/FORM (ortalama %83 daha düşük günlük IKS dozu ile)

idame BUD ile benzer ağır atak oranlarına sahipti. Astımla ilişkili yaşam kalitesi (Astım Kontrol Ölçeği-5: ACQ-5) ve akciğer fonksiyonlarında (FEV_1) idame IKS daha üstündü fakat sonuçlardaki bu üstünlük klinik olarak önemli değildi (2).

SYGMA 2'de çalışmadan en az altı ay önce hafif astım tanısı alan ve 2. basamak tedavisine ihtiyaç duyduğu kabul edilen hastalar çalışmaya dahil edildi. Hastalar, günde iki kez plasebo + gereğinde BUD/FORM ve günde iki kez BUD + gereğinde SABA gruplarına ayrıldı. Çalışmanın sonuçlarında gereğinde BUD/FORM, ağır atakları azaltmada idame IKS'ye göre daha etkisiz değildi. Astımla ilişkili yaşam kalitesi ve akciğer fonksiyonu sonuçları SYGMA 1'e benzerdi. (27).

Novel START çalışmasının sonuçları SYGMA 1 ve 2 çalışmalarından elde edilen bulguları desteklemektedir. Novel START çalışmasında hafif astımlı hastalar; gereğinde salbutamol, günde iki kez BUD + gereğinde salbutamol ve gereğinde BUD/FORM olarak randomize edilmiştir. Gereğinde BUD/FORM ile tedavi edilen hastaların gereğinde SABA ile tedavi edilen hastalara kıyasla atak oranları anlamlı derecede düşük (%51 daha az atak), ve günde iki kez idame BUD alan hastalardan önemli ölçüde farklı değildi.

İlginç bir şekilde, SYGMA çalışmalarının aksine, ağır atakların sayısı gereğinde BUD/FORM grubunda diğer iki tedavi koluna kıyasla %66 daha düşüktü. Bununla birlikte BUD idame tedavisi, Astım ACQ-5 ile ölçülen astım semptom kontrolü açısından gereğinde BUD/FORM'dan üstündü (36).

Gereğinde BUD/FORM'un gerçek yaşam verilerinin etkinliğini araştıran PRACTICAL (Personalised Asthma Combination Therapy with an Inhaled Corticosteroid And fast-onset Long acting beta agonist) çalışması hafif-orta astımı olan hastaları içeren bir çalışmaydı. Bu çalışmada gereğinde BUD/FORM ve idame BUD + gereğinde terbutalin karşılaştırıldı. Çalışma sonucunda gereğinde BUD/FORM ağır ataklarda idame BUD'a göre %31'lik bir azalma gösterdi ve ilk ağır атаğa kadar geçen süre gereğinde BUD/FORM kolunda diğerine göre daha uzundu (37). Bu randomize kontrollü çalışma (RKÇ) sonuçları Tablo 1'de özetlendi.

Bu çalışmalar gereğinde BUD/FORM ve idame BUD kullanımının astımla ilgili tüm sonlamın noktalarında

özellikle ağır astım atak riskini azaltmada gereğinde SABA'dan daha üstün olduğunu açıkça göstermiştir. Astım semptom kontrolü açısından bu çalışmalarda günlük düşük doz IKS, gereğinde BUD/FORM'a göre biraz daha üstün olmasına rağmen; düzenli IKS tedavi uyumu basamak 1 ve 2 tedavisi gerektiren hastalarda önemli bir sorundur. Uyumsuz hastalara düzenli IKS reçete edilirse bu hastalar sadece SABA'lara maruz kalabilirler. Ayrıca gereğinde IKS-FORM'un kullanılması, daha düşük doz IKS maruziyeti avantajına da sahiptir. Bu sebeplerden dolayı GINA 2019 basamak 1 tedavisinde SABA monoterapisi önerisi kaldırılmış olup basamak 1 ve 2'de idame ve semptom giderici olarak gereğinde düşük doz IKS-FORM önerisi getirilmiştir. Günlük kullanımda potansiyel olarak benzer şekilde kullanılacak başka IKS-FORM kombinasyonları (BDP-FORM vb.) da olmasına rağmen bugüne kadarki kanıtların tamamı düşük doz BUD/FORM ile olduğundan dolayı GINA basamak 1 ve 2 deki "gereğinde" tedavi seçeneği BUD/FORM sabit doz kombinasyonu ile uygulanmaktadır.

Tablo 1. GINA basamak 1 ve 2'de IKS-FORM tedavisini destekleyen çalışmalar

	SYGMA 1	SYGMA 2	Novel START	PRACTICAL
Protokol	Çift kör, çok merkezli, paralel gruplu RKÇ (Faz 3 çalışma)	Çift kör, çok merkezli, paralel gruplu RKÇ (Faz 3 çalışma)	Çok merkezli, açık etiketli, paralel gruplu RKÇ (Faz 3 çalışma)	Çok merkezli, açık etiketli, paralel gruplu RKÇ (Faz 3 çalışma)
Süre	52 hafta	52 hafta	52 hafta	52 hafta
Hasta (n)	3849	4215	668	885
Yaş	≥12	≥12	18-75 yaş	18-75 yaş
Tedavi grupları	1. Plasebo 2x1 + LH BUD/FORM 2. Plasebo 2x1 + LH terbutalin 3. BUD 2x1 + LH terbutalin	1. Plasebo 2x1 + LH BUD/FORM 2. BUD 2x1 + LH terbutalin	1. LH BUD/FORM 2. BUD 2x1 + LH salbutamol 3. LH salbutamol	1. LH BUD/FORM 2. BUD 2x1 + LH terbutalin
Primer sonlanım noktası	İyi kontrollü astım hafta sayısı	Yıllık ağır atak oranı	Yıllık atak oranı	Ağır atak sayısı
Sonuç	Semptom kontrolü; İdame BUD > LH BUD/FORM > LH terbutalin LH BUD/FORM, LH terbutalin'e göre %64 daha az ağır atak	Ağır atakları azaltma; LH BUD/FORM = idame IKS LH BUD/FORM grubunda %75 daha düşük IKS dozu ile benzer sonuç	Yıllık atak oranı; LH BUD/FORM = idame BUD ≤ LH salbutamol Ağır atakların sayısı LH BUD/FORM grubunda %66 daha düşük	Ağır atakları azaltma; LH BUD/FORM > idame BUD
IKS: İnhaled kortikosteroid, RKÇ: Randomize kontrollü çalışma, BUD/FORM: Budesonid/Formoterol, LH: Gereğinde.				

SONUÇ

GINA 2019 rehberinde basamak 1'de SABA monoterapi önerisinin kaldırılması ve yerine basamak 1 ve 2'de semptomlara dayalı gereğinde IKS-FORM tedavisinin kullanılması, son yıllarda astım tedavisindeki en önemli değişikliklerdir. Bu değişikliklerin temel amacı, hafif astımlı hastalarda ağır astım atakları ve astıma bağlı ölüm riskini azaltmaktır. Tedavideki bu değişikliklerin SABA aşırı kullanımı ve IKS kullanım uyumsuzluğuna bağlı sık OKS ihtiyacı, acil servis başvurusu, hastane yatışı gibi olumsuz sonuçları azaltacağı ve idame IKS' ye zayıf uyumu olan hastalarda daha iyi astım kontrolü sağlayacağı açıktır.

KAYNAKLAR

1. Global Initiative for Asthma. Global strategy for asthma management and prevention. 2018. Available from: www.ginasthma.org (Accessed 13 Apr 2019).
2. O'Byrne PM, FitzGerald JM, Bateman ED, Barnes PJ, Zhong N, Keen C, et al. Inhaled combined budesonide-formoterol as needed in mild asthma. *N Engl J Med* 2018; 378(20): 1865-76.
3. Dusser D, Montani D, Chanez P, de Blic J, Delacourt C, Deschildre A, et al. Mild asthma: an expert review on epidemiology, clinical characteristics and treatment recommendations. *Allergy* 2007; 62(6): 591-604.
4. Bavbek S, Çelik G, Ediger D, Mungan D, Sin B, Demirel YS et al. Severity and associated risk factors in adult asthma patients in Turkey. *Ann Allerg Asthma Immunol* 2000; 85(2): 134-9.
5. Global Initiative for Asthma. Global strategy for asthma management and prevention. 2019. (Accessed 10 July 2019). Available from: www.ginasthma.org
6. Astım Tanı ve Tedavi Rehberi 2020 Güncellemesi. Available from: www.aid.org.tr/
7. Global Strategy for Asthma Management and Prevention 2020 available from: www.ginasthma.org.
8. Bateman ED, Reddel HK, Eriksson G, Peterson S, Ostlund O, Sears MR, et al. Overall asthma control: the relationship between current control and future risk. *J Allergy Clin Immunol* 2010; 125: 600-8; 608.e1-6.
9. Sears MR, Lötvall J. Past, present and future-beta2-adrenoceptor agonists in asthma management. *Respir Med* 2005; 99: 152-70.
10. Bullowa JG, Kaplan DM. On the hypodermic use of adrenalin chloride in the treatment of asthmatic attacks. *Med News* 1903; 83: 787-90.
11. Herberg D, Sessner HH. First experiences with the adrenaline derivative Alupent in bronchospastic states. *Dtsch Med Wochenschr* 1961; 86: 1133-5.
12. Pavasini R, Spitaleri G, Marcantoni L, Campo G, Ferrari R. β -blockers across the cardiovascular continuum: cardioprotection and cardioselectivity. *Hot Top Cardiol* 2014; 9: 7-28.
13. Telegraph. Available from: <https://www.telegraph.co.uk/news/obituaries/finance-obituaries/8897458/Sir-David-Jack.html> (Accessed 20 Jan 2020).
14. Stanford RH, Shah MB, D'Souza AO, Dhamane AD, Schatz M. Short-acting β -agonist use and its ability to predict future asthma-related outcomes. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2012; 109: 403-7.
15. Crane J, Flatt A, Jackson R, Ball M, Pearce N, Burgess C, et al. Prescribed fenoterol and death from asthma in New Zealand, 1981-1983: Case-control study. *Lancet* 1989; 1: 917-22.
16. Spitzer WO, Suissa S, Ernst P, Horwitz RI, Habbick B, Cockcroft D, et al. The use of beta-agonists and the risk of death and near death from asthma. *N Engl J Med* 1992; 326: 501-6.
17. Donahue JG, Weiss ST, Livingston JM, Goetsch MA, Greineder DK, Platt R. Inhaled steroids and the risk of hospitalization for asthma. *JAMA* 1997; 277: 887-91.
18. Suissa S, Ernst P, Boivin JF, Horwitz RI, Habbick B, Cockcroft D, et al. A cohort analysis of excess mortality in asthma and the use of inhaled beta-agonists. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 149(3): 604-10.
19. Suissa S, Ernst P, Benayoun S, Baltzan M, Cai B. Low-dose inhaled corticosteroids and the prevention of death from asthma. *N Engl J Med* 2000; 343: 332-6.
20. Hancox RJ, Cowan JO, Flannery EM, Herbison GP, McLachlan CR, Taylor DR. Bronchodilator tolerance and rebound bronchoconstriction during regular inhaled beta-agonist treatment. *Respir Med* 2000; 94: 767-71.
21. Aldridge RE, Hancox RJ, Robin Taylor D, Cowan JO, Winn MC, Frampton CM, et al. Effects of terbutaline and budesonide on sputum cells and bronchial hyperresponsiveness in asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161: 1459-64.
22. Hull SA, McKibben S, Homer K, Taylor SJ, Pike K, Griffiths C. Asthma prescribing, ethnicity and risk of hospital admission: An analysis of 35,864 linked primary and secondary care records in East London. *NPJ Prim Care Respir Med* 2016; 26.
23. Papi A, Brightling C, Pedersen SE, Reddel HK. Asthma. *Lancet* 2018; 391(10122): 783-800.
24. Miller MK, Lee JH, Miller DP, Wenzel SE, Group TS. Recent asthma exacerbations: a key predictor of future exacerbations. *Respir Med* 2007; 101(3): 481-9.
25. Cole S, Seale C, Griffiths C. "The blue one takes a battering" why do young adults with asthma overuse bronchodilator inhalers? A qualitative study. *BMJ Open* 2013; 3.

26. Sadatsafavi M, Rousseau R, Chen W, Zhang W, Lynd L, FitzGerald JM. The preventable burden of productivity loss due to suboptimal asthma control: A population-based study. *Chest* 2014; 145: 787-93.
27. Bateman ED et al. As-needed budesonide-formoterol versus maintenance budesonide in mild asthma. *N Engl J Med* 2018; 378(20): 1877-87.
28. Barnes CB, Ulrik CS. Asthma and adherence to inhaled corticosteroids: current status and future perspectives. *Respir Care* 2015; 60(3): 455-68.
29. Beasley R, Weatherall M, Shirtcliffe P, Hancox R, Reddel HK. Combination corticosteroid/beta-agonist inhaler as reliever therapy: a solution for intermittent and mild asthma? *J Allergy Clin Immunol* 2014; 133(1):39-41.
30. Engelkes M, Janssens HM, Jongste JC, de Sturkenboom MCJM, Verhamme KMC. Medication adherence and the risk of severe asthma exacerbations: A systematic review. *Eur Respir J* 2015; 45: 396-407.
31. Royal College of Physicians. Why Asthma Still Kills. RCP London. Available from: <https://www.rcplondon.ac.uk/projects/outputs/why-asthma-still-kills>
32. Janson C, Menzies-Gow A, Nan C. SABINA: An Overview of Short-Acting β 2-Agonist Use in Asthma in European Countries. *Adv Ther* 2020; 37: 1124-35.
33. Sobieraj DM. Association of inhaled corticosteroids and long-acting beta-agonists as controller and quick relief therapy with exacerbations and symptom control in persistent asthma: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2018; 319: 1485-96.
34. Papi A, Canonica GW, Maestrelli P, Paggiaro P, Olivieri D, Pozzi E, et al. Rescue use of beclomethasone and albuterol in a single inhaler for mild asthma. *N Engl J Med* 2007; 356: 2040-52.
35. Lazarinis N, Jorgensen L, Ekstrom T, Bjermer L, Dahlen B, Pullerits T, et al. Combination of budesonide/formoterol on demand improves asthma control by reducing exercise-induced bronchoconstriction. *Thorax* 2014; 69: 130-6.
36. Beasley R, Holliday M, Reddel HK, Braithwaite I, Ebmeier S, Hancox RJ, et al; Novel START Study Team. Controlled trial of budesonide-formoterol as needed for mild asthma. *N Engl J Med* 2019; 380: 2020-30.
37. Hardy J, Baggott C, Fingleton J, Reddel HK, Hancox RJ, Harwood M, Corin A, Sparks J, Hall D, Sabbagh D, Mane S, Vohlidkova A, Martindale J, Williams M, Shirtcliffe P, Holliday M, Weatherall M, Beasley R; PRACTICAL study. *Lancet* 2019; 14; 394(10202):919-.