

BÖLÜM 16

ALERJİK ASTİM VE TEDAVİSİ

Abdullah ŞİMŞEK¹

TANIM

Astım, farklı ülkelerde nüfusun %1-18'ini etkileyen yaygın, kronik bir solunum yolu hastalığıdır. Astım, değişken hırıltı, nefes darlığı, göğüste sıkışma ve/veya öksürük semptomları ve değişken ekspiratuar hava akımı sınırlaması ile karakterizedir. Hastalar, yaşamı tehdit edebilen ve hastalara ve topluma önemli bir yük olan astımın epizodik alevlenmelerini yaşayabilir. Bunlar genellikle egzersiz, alerjen veya tahriş edici maddelere maruz kalma, havadaki değişiklik veya viral solunum yolu enfeksiyonları gibi faktörler tarafından tetiklenir (1). Astım genellikle doğrudan veya dolaylı uyaranlara karşı hava yolu aşırı duyarlılığı ve kronik hava yolu iltihabı ile ilişkilidir. Semptom epizodları, genellikle kendiliğinden veya hızlı etkili bir bronkodilatör gibi uygun astım tedavisi ile geri döndürülebilen, yaygın fakat değişken hava akımı obstrüksiyonu ile ilişkilidir (2).

PATOFİZYOLOJİ VE ETİYOLOJİ

Astım, diğer atopik durumlar için tipik olan T yardımcı hücre tip-2 (Th2) bağışıklık tepkileri ile ilişkilidir. Astım tetikleyicileri, alerjik (örn. ev tozu akarları, hamamböceği kalıntısı, hayvan tüyü, küf ve polenler) ve alerjik olmayan (örn. viral enfeksiyonlar, tütün dumanına maruz kalma, soğuk hava, egzersiz) uyaranları içerebilir ve bunlar kronik hava yolu inflamasyonuna yol açan olayları başlatır. Hava yollarındaki yüksek Th2 hücreleri seviyeleri, interlökin (IL)-4, IL-5, IL-9 ve IL-13 dahil olmak üzere spesifik sitokinleri serbest bırakır ve eozinofilik inflamasyonu ve immünooglobulin E (IgE) üretimini destekler. IgE üretimi, astımın karakteristik semptomlarına yol açan bronkospazm (hava yollarındaki düz kasın kasılması), ödem ve artmış mukus salgılanmasına neden olan histamin ve sisteinil lökotrienler gibi inflamatuvar mediatörlerin salınımını tetikler (2,3).

¹ Uzm. Dr., Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Bursa Yüksek İhtisas Hastanesi, Göğüs Hastalıkları Kliniği, abduhahsimsek1@yahoo.com.tr



alevlenmelerinin tedavisinde intravenöz aminofilin ve teofilin kullanılmamalıdır (1). Şiddetli astım alevlenmeleri olan erişkinlerde, aminofilin ile ilave tedavi, tek başına SABA ile karşılaştırıldığında sonuçları daha iyi değildir (1).

Magnezyum: Astım alevlenmelerinde rutin kullanım için intravenöz magnezyum sülfat önerilmez; bununla birlikte, bazı hastalarda hastaneye yatışları azaltır bunlar; başvuru sırasında FEV1 <%25-30 olan yetişkinler, ilk tedaviye yanıt vermeyen ve kalıcı hipoksemisi olan yetişkinler ve çocuklar; ve saatlik tedaviden sonra FEV1'i %60'a ulaşamayan çocuklar (Kanıt A).

Helyum oksijen tedavisi: Helyum-oksijeni hava-oksijen ile karşılaştıran çalışmalar, bu müdahalenin rutin bakımda bir rolü olmadığını düşündürmektedir (Kanıt B), ancak standart tedaviye yanıt vermeyen hastalar için düşünülebilir.

Lökotrien reseptör antagonistleri: Akut astımda oral veya intravenöz LTRA'ların rolünü destekleyen sınırlı kanıt vardır.

İKS-LABA kombinasyonları: Bir çalışma, acil serviste prednizolon alan hastalarda yüksek doz budesonid-formoterolün SABA'ya benzer etkinlik ve güvenlik profiline sahip olduğunu göstermiştir, ancak daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

Antibiyotikler: Akciğer enfeksiyonunu gösteren güçlü bulgular (örneğin ateş veya pürülan balgam veya radyografik pnömoni kanıtı) olmadıkça, akut astım alevlenmelerinin tedavisinde antibiyotiklerin rutin kullanımı önerilmez.

Sakinleştiriciler: Anksiyolitik ve hipnotik ilaçların solunum baskılayıcı etkisi nedeniyle astım alevlenmelerinde sedasyondan kesinlikle kaçınılmalıdır. Bu ilaçların kullanımı ile önlenebilir astım ölümleri arasında bir ilişki bildirilmiştir.

Non-invaziv ventilasyon (NIV): NIV'nin astımdaki rolüne ilişkin kanıtlar zayıftır. NIV denenirse hasta yakından izlenmelidir (Kanıt D). Ajite hastalarda denenmemeli ve hastalara NIV almak için sedasyon yapılmamalıdır (Kanıt D).

SONUÇ

Astım heterojen bir hastalıktır. Tedavide fenotipler yol göstericidir. Basamak tipi tedavi tedavi günümüzde de önemini korumaktadır. Vakasına göre immünoterapi ve yeni geliştirilen biyolojik ajanlarla yapılan tedaviler de umut vericidir.

KAYNAKLAR

1. Global Initiative for Asthma (GINA) 2021. Global Strategy For Asthma Management and Prevention (Updated 2021).
2. Global Initiative for Asthma (GINA). Global strategy for asthma management and prevention. Updated 2017. <http://www.ginasthma.org>. Accessed 19 Feb 2017.
3. Lemanske RF, Busse WW. Asthma: clinical expression and molecular mechanisms. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;125:95-102.
4. Bai TR, Vonk JM, Postma DS, Boezen HM. Severe exacerbations predict excess lung function decline in asthma. *Eur Respir J*. 2007;30(3):452-6
5. Subbarao P, Mandhane PJ, Sears MR. Asthma: epidemiology, etiology and risk factors. *CMAJ*. 2009;181:181-90.
6. Bel EH. Clinical phenotypes of asthma. *Curr Opin Pulm Med* 2004;10:44-50.
7. Moore WC, Meyers DA, Wenzel SE, et al. Identification of asthma phenotypes using cluster analysis in the Severe Asthma Research Program. *Am J Respir Crit Care Med* 2010;181:315-23.
8. Wenzel SE. Asthma phenotypes: the evolution from clinical to molecular approaches. *Nature Medicine*. 2012;18:716-25.
9. Quirt J, Hildebrand KJ, Mazza J et al. Asthma. *Allergy Asthma Clin Immunol* 2018, 14 (Suppl 2):50
10. Stein RT, Martinez FD. Asthma phenotypes in childhood: lessons from an epidemiological approach. *Paediatr Respir Rev*. 2004;5(2):155-61
11. Loughheed MD, Lemièrè C, Dell SD, et al. Canadian Thoracic Society asthma management continuum: 2010 consensus summary for children six years of age and over, and adults. *Can Respir J*. 2010;17(1):15-24.
12. Kaplan AG, Balter MS, Bell AD, et al. Diagnosis of asthma in adults. *Can Med Assoc J*. 2009;181:210-20.
13. Kovesi T, Schuh S, Spier S, et al. Achieving control of asthma in preschoolers. *Can Med Assoc J*. 2010;182(4):E172-83.
14. Becker A, Lemièrè C, Bérubé D, et al. Asthma Guidelines Working Group of the Canadian Network For Asthma Care Summary of recommendations from the Canadian asthma consensus guidelines, 2003 and Canadian pedi-



- atric asthma consensus guidelines, 2003. *Can Med Assoc J*. 2005;173(6 Suppl):S1–56
15. Loughheed MD, Lemiere C, Ducharme FM, et al. Canadian Thoracic Society Asthma Clinical Assembly. Canadian Thoracic Society 2012 guideline update: diagnosis and management of asthma in preschoolers, children and adults. *Can Respir J*. 2012;19(2):127–64
 16. Reddel H, Ware S, Marks G, et al. Differences between asthma exacerbations and poor asthma control [erratum in *Lancet* 1999;353:758]. *Lancet* 1999;353:364-9.
 17. Coates AL, Wanger J, Cockcroft DW, et al. ERS technical standard on bronchial challenge testing: general considerations and performance of methacholine challenge tests. *Eur Respir J* 2017;49.
 18. Hallstrand TS, Leuppi JD, Joos G, et al. ERS technical standard on bronchial challenge testing: pathophysiology and methodology of indirect airway challenge testing. *Eur Respir J* 2018;52
 19. Baur X, Sigsgaard T, Aasen TB, et al. Guidelines for the management of work-related asthma.[Erratum appears in *Eur Respir J*. 2012 Jun;39(6):1553]. *Eur Respir J* 2012;39:529-45.
 20. Henneberger PK, Patel JR, de Groene GJ, et al. Workplace interventions for treatment of occupational asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2019;10:CD006308.
 21. Wechsler ME, Kelley JM, Boyd IO, et al. Active albuterol or placebo, sham acupuncture, or no intervention in asthma. *N Engl J Med* 2011;365:119-26.
 22. Castro M, Rubin AS, Laviolette M, et al. 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;181:116-24.
 23. Lazarus SC, Boushey HA, Fahy JV, et al. Long-acting beta2-agonist monotherapy vs continued therapy with inhaled corticosteroids in patients with persistent asthma: a randomized controlled trial. *JAMA* 2001;285:2583-93.
 24. O'Byrne PM, Pedersen S, Lamm CJ, et al. Severe exacerbations and decline in lung function in asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2009;179:19-24.
 25. Reddel HK, Jenkins CR, Marks GB, et al. Optimal asthma control, starting with high doses of inhaled budesonide. *Eur Respir J* 2000;16:226-35.
 26. Petsky HL, Li A, Chang AB. Tailored interventions based on sputum eosinophils versus clinical symptoms for asthma in children and adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2017;8:CD005603.
 27. Chung KF, Wenzel SE, Brozek JL, et al. International ERS/ATS Guidelines on Definition, Evaluation and Treatment of Severe Asthma. *Eur Respir J* 2014;43:343-73
 28. Busse WW, Pedersen S, Pauwels RA, et al. The Inhaled Steroid Treatment As Regular Therapy in Early Asthma (START) study 5-year follow-up: effectiveness of early intervention with budesonide in mild persistent asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2008;121:1167-74.
 29. Selroos O, Pietinalho A, Lofroos AB, Riska H. Effect of early vs late intervention with inhaled corticosteroids in asthma. *Chest* 1995;108:1228-34.
 30. Stanford RH, Shah MB, D'Souza AO, et al. Short-acting β -agonist use and its ability to predict future asthma-related outcomes. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology* 2012;109:403-7.
 31. Wenzel S, Castro M, Corren J, et al. Dupilumab efficacy and safety in adults with uncontrolled persistent asthma despite use of medium-to-high-dose inhaled corticosteroids plus a long-acting β 2agonist: a randomised double-blind placebo-controlled pivotal phase 2b dose-ranging trial. *The Lancet* 2016;388:31-44.
 32. Abramson MJ, Puy RM, Weiner JM. Injection allergen immunotherapy for asthma. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010;8:001186.
 33. Normansell R, Walker S, Milan SJ, et al. Omalizumab for asthma in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;1:CD003559.
 34. Rodrigo GJ, Neffen H. Systematic review on the use of omalizumab for the treatment of asthmatic children and adolescents. *Pediatr Allergy Immunol* 2015;26:551-6.
 35. Haldar P, Brightling CE, Hargadon B, et al. Mepolizumab and exacerbations of refractory eosinophilic asthma. *N Engl J Med* 2009;360:973-84.
 36. Pavord ID, Korn S, Howarth P, et al. Mepolizumab for severe eosinophilic asthma (DREAM): a multicentre, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2012;380:651-9.
 37. Castro M, Zangrilli J, Wechsler ME, et al. Reslizumab for inadequately controlled asthma with elevated blood eosinophil counts: results from two multicentre, parallel, double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trials. *Lancet Respir Med* 2015;3:355-66.
 38. Nair P, Wenzel S, Rabe KF, et al. Oral glucocorticoid-sparing effect of benralizumab in severe asthma. *N Engl J Med* 2017;376:2448-58.
 39. Farne HA, Wilson A, Powell C, et al. Anti-IL5 therapies for asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2017;9:CD010834.



40. Castro M, Corren J, Pavord ID, et al. Dupilumab efficacy and safety in moderate-to-severe uncontrolled asthma. *The New England journal of medicine* 2018;378:2486-96.
41. Zayed Y, Kheiri B, Banifadel M, et al. Dupilumab safety and efficacy in uncontrolled asthma: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *J Asthma* 2018;1-10.
42. Chung KF, Wenzel SE, Brozek JL, et al. International ERS/ATS Guidelines on Definition, Evaluation and Treatment of Severe Asthma. *Eur Respir J* 2014;43:343-73.
43. Chupp G, Laviolette M, Cohn L, et al. Long-term outcomes of bronchial thermoplasty in subjects with severe asthma: a comparison of 3-year follow-up results from two prospective multicentre studies. *Eur Respir J* 2017;50.
44. FitzGerald JM, Boulet LP, Follows RM. The CONCEPT trial: a 1-year, multicenter, randomized, double-blind, double-dummy comparison of a stable dosing regimen of salmeterol/fluticasone propionate with an adjustable maintenance dosing regimen of formoterol/budesonide in adults with persistent asthma. *Clin Ther* 2005;27:393-406.
45. Rank MA, Hagan JB, Park MA, et al. The risk of asthma exacerbation after stopping low-dose inhaled corticosteroids: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Allergy Clin Immunol* 2013;131:724-9
46. Rice JL, Diette GB, Suarez-Cuervo C, et al. Allergen-specific immunotherapy in the treatment of pediatric asthma: A systematic review. *Pediatrics* 2018;141
47. Lin SY, Erekosima N, Kim JM, et al. Sublingual immunotherapy for the treatment of allergic rhinoconjunctivitis and asthma: a systematic review. *JAMA* 2013;309:1278-88.
48. Di Bona D, Frisenda F, Albanesi M, et al. Efficacy and safety of allergen immunotherapy in patients with allergy to molds: A systematic review. *Clin Exp Allergy* 2018;48:1391-401.
49. Beasley R, Holliday M, Reddel HK, et al. Controlled trial of budesonide-formoterol as needed for mild asthma. *N Engl J Med* 2019;380:2020-30.
50. Xu K, Deng Z, Li D, et al. Efficacy of add-on sublingual immunotherapy for adults with asthma: A meta-analysis and systematic review. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2018;121:186-94.
51. Calamita Z, Saconato H, Pela AB, et al. Efficacy of sublingual immunotherapy in asthma: systematic review of randomized-clinical trials using the Cochrane Collaboration method. *Allergy* 2006;61:1162-72.
52. Normansell R, Kew KM, Bridgman A. Sublingual immunotherapy for asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2015.
53. Fortescue R, Kew KM, Leung MST. Sublingual immunotherapy for asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2020;9:CD011293.
54. Mosbech H, Deckelmann R, de Blay F, et al. Standardized quality (SQ) house dust mite sublingual immunotherapy tablet (ALK) reduces inhaled corticosteroid use while maintaining asthma control: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Allergy Clin Immunol* 2014;134:568-75.e7..
55. Marogna M, Spadolini I, Massolo A, et al. Long-term comparison of sublingual immunotherapy vs inhaled budesonide in patients with mild persistent asthma due to grass pollen. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2009;102:69-75
56. Gotzsche PC, Johansen HK. House dust mite control measures for asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2008:CD001187.
57. Leas BF, D'Anci KE, Apter AJ, et al. Effectiveness of indoor allergen reduction in asthma management: A systematic review. *J Allergy Clin Immunol* 2018;141:1854-69.
58. O'Byrne PM, FitzGerald JM, Bateman ED, et al. Inhaled combined budesonide-formoterol as needed in mild asthma. *N Engl J Med* 2018;378:1865-76.
59. Bateman ED, Reddel HK, O'Byrne PM, et al. As-needed budesonide-formoterol versus maintenance budesonide in mild asthma. *N Engl J Med* 2018;378:1877-87.
60. O'Byrne PM, FitzGerald JM, Bateman ED, et al. Effect of a single day of increased as-needed budesonide-formoterol use on short-term risk of severe exacerbations in patients with mild asthma: a post-hoc analysis of the SYGMA 1 study. *Lancet Respir Med* 2021;9:149-58.
61. Craig SS, Dalziel SR, Powell CV, et al. Interventions for escalation of therapy for acute exacerbations of asthma in children: an overview of Cochrane Reviews. *Cochrane Database Syst Rev* 2020;8:CD012977.
62. Türk Toraks Derneği Astım tanı ve tedavi rehberi 2016 güncellemesi. *Turkish Thoracic Journal*: 2016:17
63. Türk Toraks Derneği Astım Tanı ve Tedavi Rehberi 2020 güncellemesi.