

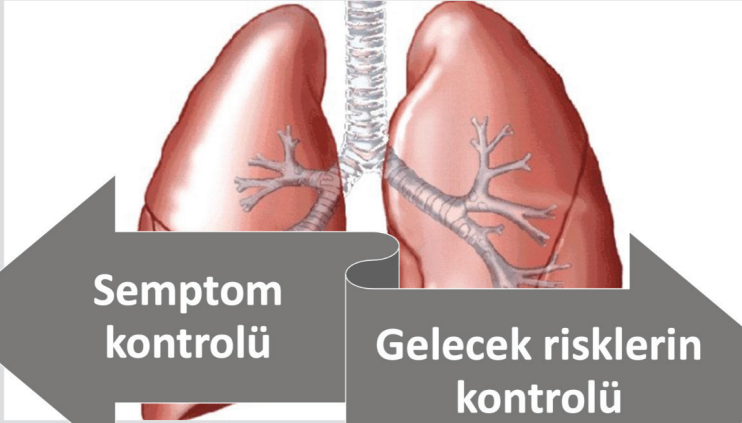
Astım Tanı ve Tedavi Rehberi

Astımın Kronik Tedavisi

Basamak Tedavisi

2022 Güncellemesi

Astımda tam kontrol zamanı



Editör

Prof. Dr. Gülfem E. ÇELİK

Editör Yardımcısı

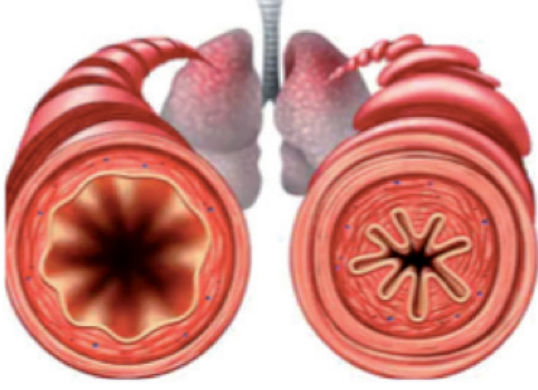
Doç. Dr. Ömür AYDIN



Türkiye Ulusal Allerji ve
Klinik İmmünoloji Derneği



TÜRK TORAKS DERNEĞİ



Astım Tanı ve Tedavi Rehberi

Astımın Kronik Tedavisi

Basamak Tedavisi

2022 Güncellemesi

Editör

Prof. Dr. Gülfem E. ÇELİK

Editör Yardımcısı

Doç. Dr. Ömür AYDIN

Ankara, 2022



**Türkiye Ulusal Allerji ve
Klinik İmmünoloji Derneği**



TÜRK TORAKS DERNEĞİ

Astım Tanı ve Tedavi Rehberi

Astımın Kronik Tedavisi - Basamak Tedavisi 2022 Güncellemesi

ISBN: 978-605-74980-9-0



Türkiye Ulusal Allerji ve Klinik İmmünoloji Derneği

Mustafa Kemal Mh. 2124 Sk.
Yaşam İş Merkezi No:16/3
Söğütözü-Çankaya, ANKARA
Tel : (312) 219 66 31
Faks : (312) 219 66 57
E-posta : sekreter@aid.org.tr
Web : <https://www.aid.org.tr/>



Türk Toraks Derneği

Turan Güneş Bulvarı, Koyunlu Sitesi
No: 175/19 Oran-Çankaya, ANKARA
Tel : (312) 490 40 50
E-posta : toraks@toraks.org.tr
Web : <https://www.toraks.org.tr>

Yazışma adresi:

Prof. Dr. Gülfem E. Çelik

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Göğüs Hastalıkları AD, İmmünoloji ve Allerji BD
Dikimevi-ANKARA
Tel : 05326542231
E-posta : gulfemcelik@gmail.com

EDİTÖR

Prof. Dr. Gülfem E. ÇELİK

EDİTÖR YARDIMCISI

Doç. Dr. Ömür AYDIN

YAZARLAR*

Ayşe Baççioğlu	Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları AD, İmmünoloji ve Allerji BD, Kırıkkale
Sevim Bavbek	Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları AD, İmmünoloji ve Allerji BD, Ankara
Ebru Damadoğlu	Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları AD, İmmünoloji ve Allerji BD, Ankara
Dane Ediger	Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları AD, İmmünoloji ve Allerji BD; Bursa
Ferda Öner Erkeköl	Türkiye Ulusal Allerji ve Klinik İmmünoloji Derneği Astım Çalışma Grubu Başkanı Ankara Medicana Hastanesi, Ankara
Bilun Gemicioğlu	İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları AD, İstanbul
Rana Işık	Türk Toraks Derneği Astım Çalışma Grubu Başkanı Amerikan Hastanesi, İstanbul
Gül Karakaya	Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları AD, İmmünoloji ve Allerji BD, Ankara
A. Füsün Kalpaklıoğlu	Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları AD, İmmünoloji ve Allerji BD, Kırıkkale
A. Fuat Kalyoncu	Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları AD, İmmünoloji ve Allerji BD, Ankara
Metin Keren	Sağlık Bilimleri Üniversitesi Süreyyapaşa Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Allerji Kliniği, İstanbul
V Dilşad Mungan	Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları AD, İmmünoloji ve Allerji BD, Ankara
İ. Kıvılcım Oğuzölgen	Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları AD, Ankara
Seçil Kepil Özdemir	Sağlık Bilimleri Üniversitesi Dr. Suat Seren Göğüs Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Allerji ve İmmünoloji, İzmir
Füsün Yıldız	Uluslararası Kıbrıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları AD, Lefkoşe
İnsu Yılmaz	Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları AD, İmmünoloji ve Allerji BD, Kayseri
Arzu Yorgancıoğlu	Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları AD, Manisa

*Yazar isimleri soyadı harf sırasına göre dizilmiştir.

Görüşler doğrultusunda makale editör tarafından yazılmış ve tüm yazarlar makale versiyonlarının geliştirilmesinde ve önerilerin oluşturulmasında eşit katkıda bulunmuşlardır.

İÇİNDEKİLER

KISALTMALAR.....	1
ÖZET / SUMMARY.....	2
GİRİŞ.....	4
BÖLÜMLER	
BÖLÜM 1: YAPILAN DEĞİŞİKLİKLER	6
İçerikte yapılan değişiklikler	6
Tablo ve şekillerde yapılan düzenlemeler	8
BÖLÜM 2: ASTIM TEDAVİSİNİN AMACI.....	9
BÖLÜM 3: ASTIM TEDAVİSİNİN TEMEL İLKELERİ	10
BÖLÜM 4: İLAÇ TEDAVİSİNİN TEMEL İLKELERİ	12
Kullanılan ilaçlar	12
Tedavi yöntemi [basamak tedavisi]	12
Kontrol edicilerin seçimi	13
Semptom gidericilerin seçimi	14
Ek tedavilerin kullanılması.....	15
Basamak tedavisinde yollar	16
BÖLÜM 5: İLAÇ TEDAVİSİNİN BAŞLANMASI.....	17
BÖLÜM 6: TEDAVİNİN İZLENMESİ	21
Takip zamanı	21
Takipte yapılan değerlendirmeler	22
Tedavinin tekrar gözden geçirilmesi	23
BÖLÜM 7: ÖZEL DURUMLAR	30
Birinci basamak sağlık hizmetinde görev alan hekimler için astım tedavisi ve yönetimi.....	30
Ağır astım nedeniyle sevk.....	30
Öksürük varyant astım	33
BÖLÜM 8: SONUÇ VE ÖNERİLER.....	34

KISALTMALAR

AKO	Astım KOAH overlap
AİK	Anti-inflamatuar kurtarıcı
BDP	Beklometazon dipropiyonat
BUD	Budesonid
EGPA	Eozinofilik granüloatozis polianjitis
FEV1	Zorlu ekspirasyonun 1. saniyesinde atılan hava volümü
FOR	Formoterol
GÖR	Gastroözofagial reflü
HES	Hipereozinofilik sendrom
İKS	İnhale kortikosteroid
KİT	Kurtarıcı ve idame tedavi
KOAH	Kronik obstrüktif akciğer hastalığı
LABA	Uzun etkili inhale beta2 agonist
LAMA	Uzun etkili antimuskarinik ilaç
LTRA	Lökotrien reseptör antagonisti
OKS	Oral kortikosteroid
RKÇ	Randomize kontrollü çalışma
SABA	Kısa etkili inhale beta2 agonist
SKİT	Subkutan immünoterapi
SLİT	Sublingual immünoterapi
SFT	Solunum fonksiyon testi

ÖZET / SUMMARY

Astım tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de önemli bir morbidite nedenidir. Hastalığın kronik özelliği yanı sıra bazı hastalarda ilerleyebilmesi tedavide göz önünde bulundurulması gereken noktalar olarak karşımıza çıkmaktadır. Bu makalede 2020 “Astım Tanı ve Tedavi Rehberi” kronik tedavi bölümü güncel gelişmeler doğrultusunda gözden geçirilmiş ve öneriler sunulmuştur. Astım tedavisinde tam kontrol sağlanması kapsamında günlük semptom kontrolü ile hastalığın seyrini olumsuz etkileyecek gelecek risk faktörlerinden hastanın korunması güçlü olarak önerilmiştir. Bu hedeflere ulaşmak için tedavi araçları ilaç tedavisi, hastanın tedaviye uyumunu etkileyecek faktörlerin tespit edilmesi ve buna yönelik önlemlerin alınması ve değiştirilebilir ve müdahale edilebilir risk faktörlerine yönelik stratejilerin uygulanmasını içerir. Güncellemede inflamasyonu kontrol altına alacak inhale kortikosteroid (İKS) bazlı tedavilerin hastalığın erken dönemlerinde başlanması gerektiği yanı sıra tek başına kullanımının mortalite ile ilişkisi gösterilmesi nedeni ile özellikle hafif astımda (Basamak 1-2 tedavi) kısa etkili inhale beta2 agonistlerin (SABA) kesinlikle tek başına kullanılmaması ve her alınması gereken durumda beraberinde mutlaka ilaveten İKS kullanılması gerektiği güçlü bir şekilde önerilmiştir. Basamak tedavisinin “KİT yaklaşımı” ve “sabit doz uygulamaları” olarak iki yolak şeklinde uygulanması önerilmiştir. Basamak 4’te ek tedavilerin (LAMA ve LTRA) İKS/LABA kombinasyonuna ilave edilmesi zayıf olarak önerilirken Basamak 5’te fenotipik tedavi öncesi her iki yolak için fenotipik olmayan tedaviler olan yüksek doz İKS/LABA uygulaması veya İKS/LABA tedaviye LAMA eklenmesi yaklaşımı güçlü olarak önerilmiştir. Uygun hastalarda Basamak 5’te fenotipik tedavilerin başlanması güçlü olarak önerilmiştir. Tedavi almakta olan hastada basamak aşağı ve yukarı hareketlerin her bir yolağın kendi içinde olması önerilmiştir. Tedaviye yanıtızsızlık veya uyumsuzluk durumunda bir yolaktan diğerine geçiş önerilmiştir.

Anahtar kelimeler: Astım, tedavi, KİT, sabit doz uygulamaları, inhale kortikosteroidler, basamak tedavisi, basamak inme, basamak çıkma, ağır astım

Asthma is a significant cause of morbidity in our country as well as all over the world. In addition to the chronicity of the disease, progressive courses in some patients should be considered in treatment strategies. The chronic treatment section of the “Asthma Diagnosis and Treatment Guideline 2020” has been reviewed and recommendations have been presented in line with current developments in this article. Within the scope of gaining complete control in asthma, daily symptom control and prevention of future risk factors that will adversely affect the course of the disease are recommended. In order to achieve these goals, management tools include pharmacological therapy, determining the factors that will affect patient’s adherence to treatment and taking precautions for these factors, additionally applying strategies against modifiable risk factors. Using inhaled corticosteroid (ICS) based medications, which will control inflammation, in early stages of the disease, and never using short-acting inhaled beta2 agonists (SABA) – only treatment alone, as SABA-only treatment has been shown to be associated with mortality, and taking additional ICS whenever SABA is taken are strongly recommended in this update. Stepwise treatment recommendation in this update includes two tracks as “maintenance and reliever therapy (MART)” and “fixed dose applications”. Addition of add-on treatments (LAMA and LTRA) to ICS/LABA combination in Step 4 is recommended weakly, while using high-dose ICS/LABA or add-on LAMA therapy with ICS/LABA, as non-phenotypic approaches, before commencing phenotypic treatment is recommended strongly in both tracks. Commencing phenotypic treatments in Step 5 in eligible patients is recommended strongly. It has been suggested to step up or step down treatment within each track using the same track in patients with ongoing treatment. Switching between tracks has been suggested in case of treatment unresponsiveness or poor adherence.

Keywords: Asthma, treatment, MART, fixed dose applications, inhaled corticosteroids, stepwise treatment, step down, step up, severe asthma

Astım Tanı ve
Tedavi Rehberi
2022
Güncellemesi

Astımın Kronik Tedavisi Basamak Tedavisi

GİRİŞ

Son güncellemesi 2020 yılı Aralık ayında yapılan ve Türk Toraks Derneği (TTD) ve Türkiye Ulusal Allerji ve Klinik İmmünoloji (AİD) derneklerinin himayesinde gerçekleşen “Astım Tanı ve Tedavi Rehberi”nin güncel gelişmeler doğrultusunda yeniden gözden geçirilmesi gereği doğmuştur. Bu kapsamda her iki dernek başkanının onayı sonrası ön çalışmaları yapmak üzere 2020 “Astım Tanı ve Tedavi Rehberi” yazar grubu içinden bir çalıştay grubu oluşturulmuş ve bu grup ile zoom platformunda bir çalıştay yapılması planlanmıştır.

Çalışmalar rehberin 2020 güncellemesi editörü koordinasyonunda gerçekleşmiştir. İlk çalışma olarak her iki derneğin çalışma grubu başkanlarının güncel gelişmeleri hazırlanmaları istenmiş ve çalıştay öncesinde Türk Toraks Derneği Astım Çalışma Grubu Başkanı “Basamak 3-4 tedavide güncel gelişmeler”, AİD Astım Çalışma Grubu Başkanı ise “Basamak 1-2 tedavide güncel gelişmeler” i hazırlamış ve bu içeriklere yönelik video kaydı oluşturmuşlardır. 18 Mart 2022’de gerçekleşen ilk çalıştay öncesi tüm katılımcılara ilgili videolar iletilmiş ve katılımcıların toplantı öncesi videoları izlemeleri istenmiştir. Katılımcılara ayrıca toplantı öncesi bir önceki rehberde basamak tedavisinde halihazırda mevcut olan bölüm, öneriler tablosu ve ilgili tablo/şekiller gönderilmiştir. Çalıştay katılımcılarına ayrıca tartışılacak sorular ve bununla ilgili yeni olarak düzenlenmiş şekiller gönderilmiştir. Toplantıda basamak tedavileri güncel veriler doğrultusunda tartışılmıştır. Tartışmalar videoya kayıt edilmiş ve ayrıca not alınmıştır.

Daha sonra rehber editörü tarafından ilk toplantıda tartışılan görüşleri içeren doküman hazırlanmış ve katılımcılara gözden geçirmeleri için gönderilmiştir (versiyon 1). Gelen görüşler sonrasında düzenlemelerin tamamlanmasını takiben metnin 1. versiyonu tamamlanmış ve tartışılmak üzere zoom platformundan 2. Oturum yapılmıştır. İkinci oturumda, güncellenenin birinci versiyonu tartışılmıştır. Daha sonra bu tartışmalar doğrultusunda metin yeniden düzenlenmiş (versiyon 2) ve yazarlar ile paylaşılarak tekrar görüşleri alınmıştır. Son görüşler doğrultusunda versiyon 3 oluşturulmuştur. Daha sonra öneriler ve yazarlar tarafından metinde tartışmalı bulunan konular tüm yazarların görüşünü almak için Google forms da hazırlanmıştır.

Önerilerin oluşturulması

Öneriler oluşturulurken ilgili mevcut kanıtlar, ülkemizdeki mevcut durum, sağlık mevzuatı, ülkemize ait veriler ve katılımcıların klinik deneyimleri göz önüne alınmıştır.

Öneriler; GRADE (*Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation*) yöntemine göre ele oluşturulmuştur [1]. Öneriler için kanıtlar için Kanıtların Kalitesinde GINA A, B, C ve D kriterleri uygulanmıştır [2].

Kanıtların değerlendirilmesi

A tipi kanıt: İyi bir metodoloji ile çok sayıda hastada gerçekleştirilmiş randomize kontrollü çalışmalardan (RKÇ) ve konu ile ilgili metanalizlerden sağlanan bilgi

B tipi kanıt: Sınırlı sayıda hasta ile gerçekleşmiş RKÇ’lerden sağlanan bilgi

C tipi kanıt: Randomizasyon yapılmadan gözlemsel bir şekilde gerçekleştirilmiş araştırmalardan elde edilen bilgi

D tipi kanıt: Uzman grubu görüşü

Önerilerin gücünün belirlenmesi

Güçlü öneri: Hastanın yararı fazladır. Hastaların büyük çoğunluğu önerilen yöntem ya da tedavinin yapılmasını ister, sadece küçük bir azınlık istemez. Hekimler tarafından çoğu hastada uygulanması önerilir. Bu öneriler sağlık politikaları, geri ödemeler için yol gösterici olur. Güçlü öneri “pozitif” veya “negatif” olabilir. “Önerilir” ifadesi pozitif anlamda güçlü öneriyi gösterirken “önerilmez” ifadesi negatif anlamda güçlü öneriyi işaret eder.

Zayıf öneri: Yarar-risk oranı yeterince belirli değildir. 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. Zayıf öneri pozitif veya negatif olabilir. “Önerilebilir” “yarar sağlayabilir” ifadesi pozitif anlamda zayıf öneriyi gösterirken “önerilmeyebilir” ifadesi negatif anlamda zayıf öneriyi işaret eder.

Öneriler üzerinde uzman grubunun uzlaşma durumu

Öneriler Google forms üzerinden tüm yazarlara açılmış ve kimlik bilgisi gizli olarak oylama yapılmıştır. İlgili öneriyeye \geq %90'ın üstünde katılım olması ‘Güçlü uzlaşma’, %70-89 arasında katılım olması durumu “Uzlaşma” ve %51-69 arası katılım durumu ise “Çoğunluk onayı” olarak yorumlanmıştır [2]. Sunum ve tartışmalarda kolay ifade edilebilir olması yönünden öneriler numaralandırılmıştır. Oylama sonuçlarını da içeren makalenin son şekli (4. versiyon) yazarlar ile tekrar paylaşarak güncelleme son şekli verilmiştir.

Güncellemede tedaviye yönelik 116 adet öneri ve ülkemizde astım yönetimini geliştirmek için uzman grubu tarafından oluşturulan 16 adet öneri yer almaktadır.

Hazırlanan metin aşağıdaki bölümlerden oluşmuştur:

1. Astım Tanı ve Tedavi Rehberi Kronik tedavi - Basamak tedavisi bölümünde Nisan 2022’de yapılan değişikliklerin özeti
2. Astım tedavisinin amacı
3. Astım tedavisinin temel ilkeleri
4. İlaç tedavisinin temel ilkeleri
5. İlaç tedavisinin başlanması
6. Tedavinin izlenmesi
7. Birinci basamak sağlık hizmetinde görev alan hekimler için astım yönetimi
8. Ağır astımlı hastaların yönetimi ve sevki
9. Sonuç ve öneriler

KAYNAKLAR

1. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, et al. GRADE: going from evidence to recommendations. BMJ 2008;336: 1049-51.
2. Global Strategy for Asthma Management and Prevention 2021 [updated] (www.ginasthma.org).
3. Zuberbier T; Abdul Latiff A , Abuzakouk M , et al The international EAACI/GA²LEN/EuroGuiDerm/APAAACI guideline for the definition, classification, diagnosis, and management of urticaria. Allergy 2022;77:734-66.

Bölüm 1

YAPILAN DEĞİŞİKLİKLER

Astım tedavisinde son gelişmelerin değerlendirilmesi sonucu “Astım Tanı ve Tedavi Rehberi”nde kronik tedavi bölümünde aşağıdaki değişiklikler yapılmıştır. İlgili değişikliklerin nedeni [rasyoneli] metin içinde ilgili bölümlerde bahsedilmiştir.

Değişiklikler içerik ve şekilsel olarak [tablo ve şekiller] iki şekilde yapılmıştır:

A. İÇERİKTE YAPILAN DEĞİŞİKLİKLER

Tedavi ilkeleri

- Astımın kronik tedavisinde basamak tedavisi 2 yolağa ayrılmıştır. Bu yolaklardan ilki kurtarıcı ve idame tedavi [KİT] olarak tanımlanan ve İKS/FOR'in hem kurtarıcı hem de idame tedavide kullanıldığı tedavi yaklaşımı, diğeri ise İKS'lerin tek başına [basamak 1-2] veya İKS/LABA olarak fiks kombinasyon [Basamak 3-5] şeklinde sabit dozda kullanıldığı ve gereğinde SABA'nın kullanıldığı tedavi yaklaşımıdır.
- Yolakların seçiminde kanıtların yanı sıra, risk faktörleri, hastanın tedaviye uyumunu belirleyecek faktörler, beklentileri, hekimin görüşü gibi faktörlerin göz önüne alınması ve bu doğrultuda “Kişiselleşmiş tedavi” seçeneği belirlenmesi önerilmiştir.
- İKS bazlı tedaviler hariç diğer anti-inflamatuar tedaviler; “Diğer kontrol ediciler” olarak tanımlanmıştır.
- Ek tedavilerin tek başına kullanılmamaları gerektiği vurgulanmıştır.
- KİT tedavisi için; KİT tedavisinin düşük doz ile [BUD/FOR için 160/4.5 mcg ile BDP/FOR için 100/6 mcg'lık dozlar] uygulanması önerilmiş ve KİT tedavisinde FOR'un maksimum dozları verilmiştir.
- Allerjen spesifik immünoterapinin allerji ve immünoloji uzmanlarınca yapılması önerilmiştir.

Basamak 1

- Basamak 1'de düzenli İKS ve gereğinde SABA kullanımı, uyumun yakından takibi ile birinci basamak hekimler için önerilmiştir.

Basamak 2

- LTRA'ların sadece İKS bazlı tedavi verilemiyorsa kullanılması önerilmiştir.
- Mevcut semptom özelliğine “ayda en fazla 3 gece yakınması olan” ifadesi eklenmiştir.

Basamak 3

- Düzenli orta doz İKS/gereğinde SABA tedavi; Basamak 3 tedaviye aday hastalarda birinci basamak sağlık hizmetinde görev yapan hekimler için bu tedavinin başlanarak hastaların uzmanına sevk edilmesi için önerilmiştir.

Basamak 4

- İlave tedavilerin [LAMA, LTRA] İKS/LABA tedavisine eklenmesi zayıf olarak önerilmiştir.

Basamak 5

- Her iki yolakta, basamak 5'te fenotipik tedaviler başlanmadan önce fenotipik olmayan tedavilerin kullanılması kuvvetli olarak önerilmiştir. Bu kapsamda yüksek doz İKS/LABA kullanılması veya İKS/LABA kombinasyonuna LAMA eklenmesi güçlü olarak önerilmiştir.
- Her iki yolakta Basamak 5'te OKS kullanımı zayıf öneri olarak yer almıştır.
- Her iki yolakta endikasyonu olan olgularda aspirin desensitizasyonu güçlü öneri olarak yer almıştır.

Tedavi almakta olan hastanın değerlendirilmesi

Astım kontrol altında değilse;

- Verilen cihaza uyumsuzluk mevcut ve düzeltilemiyorsa hastanın da görüşü alınarak başka bir cihaza geçilebileceği önerilmiştir.
- Mevcut tedavi ile tedaviyi değiştirmeyi gerektiren yan etki gözlenirse ilaçların değiştirilmesi önerilmiştir. Bu kapsamda diğer kontrol edicilerin kullanılmasının söz konusu olabileceği vurgulanmıştır.
- Kontrolsüz olduğundan emin olunan olgularda basamak yükseltme düşünülebileceği veya basamak 4-5'te basamak yükseltmeden önce ek tedavilerin başlanabileceği belirtilmiştir.
- Basamak 3-5'te aspirin duyarlı astımlı olgularda her iki yolaktaki İKS/LABA tedavisine LTRA eklenmesi güçlü olarak önerilmiştir.

Astım kontrol altında ise;

- Başlanan bir tedavi ile astım kontrol altında ise belirli koşullar varlığında kişisel riskler de göz önüne alınarak tedavi basamağının inilmesi önerilmiştir.
- Atak gelişimi veya persistan hava akımı kısıtlaması için riski bulunmayan ve astımda semptom kontrolü sağlandıktan sonra 3 ay süre ile kontrolde kalan hastalarda tedavinin bir basamak inilmesi önerilmiş ve bu sürenin 6 aya kadar uzatılabileceği belirtilmiştir.
- Atak gelişimi veya persistan hava akımı kısıtlaması için risk faktörü olan hastalarda mevcut tedavi ile ataksız en az 1 yıl devam edilmesi ve risk faktörünün durumuna ve atak kontrol altına alınmış ise bu durumda hekimin kararı doğrultusunda yakın takip ile bir basamak inilmesi düşünülebileceği önerilmiştir.
- KİT uygulamasında öncelikle idame tedavide önce İKS dozunun sonra da kullanım sıklığının azaltılması önerilmiştir.
- Ağır astımlı olgularda fenotipik tedavi öncesi fenotipik olmayan diğer tedavilerin kullanılması önerilmiştir.
- Tedavi almakta olan hastada basamak aşağı ve yukarı hareketlerin her bir yolağın kendi içinde olması önerilmiştir. Tedaviye yanıtızlık veya uyumsuzluk durumunda bir yolaktan diğerine geçiş önerilmiştir.

B. TABLO VE ŞEKİLLERDE YAPILAN DÜZENLEMELER

TABLolar

Tablo 1.	Astımın kötü prognozu için risk faktörleri [Güncellenmiştir]
Tablo 2.	Yeni tedavi alacak hastalarda Basamak 1 tedavi başlanması [Güncellenmiştir]
Tablo 3.	Yeni tedavi alacak hastalarda Basamak 2 tedavi başlanması [Güncellenmiştir]
Tablo 4.	İnhale kortikosteroidlerin dozları [Güncellenmiştir]
Tablo 5.	Yeni tedavi alacak hastalarda Basamak 3 tedavi başlanması [Güncellenmiştir]
Tablo 6.	Yeni tedavi alacak hastalarda Basamak 4 tedavi başlanması [Güncellenmiştir]
Tablo 7.	Ülkemizde bulunan İKS/LABA kombinasyonları [Yeni tablo]
Tablo 8.	KİT tedavisinde kullanılan Budesonid/Formoterol [BUD/FOR] ve Beklometazon/Formoterol [BDP/FOR] tedavilerinin kullanımları ve dozları [Yeni tablo]
Tablo 9.	KİT uygulamasında basamak inme için öneriler [Güncellenmiştir]
Tablo 10.	Sabit doz uygulamalarında Basamak inme önerileri [Güncellenmiştir]
Tablo 11.	Astımlı hastaların uzman doktora gönderilmesi gerekli durumlar [Güncellenmiştir]
Tablo 12.	Astım alanında uzmanlaşmış hekim ve/veya merkezlere sevk kriterleri [Güncellenmiştir]
Tablo 13 [A].	Basamak 5 tedavi kapsamında fenotipik olmayan tedaviler [Güncellenmiştir]
Tablo 13 [B].	Basamak 5 tedavi kapsamında önerilen fenotipik tedaviler [Güncellenmiştir]
Tablo 14.	Ülkemizde astımda ilaç tedavisi ile ilgili önerilerin uygulanmasının önündeki engeller ve bunlara yönelik öneriler

ŞEKİLLER

- Şekil 1.** Astımın kronik takibinde genel tedavi stratejileri
- Şekil 2.** Astımın kronik tedavisinde seçilecek yollara göre basamak tedavisi [Güncellenmiştir]
- Şekil 3.** Astımın uzun dönemdeki tedavisinin planlanması ve izlenmesi döngüsü
- Şekil 4.** Astımlı hastaların başlangıç dönemde ve takip sürecinde izlem parametreleri [Yeni şekil]
- Şekil 5.** Tedavi altında astım kontrolü yetersiz olan hastaya yaklaşım [Yeni şekil]
- Şekil 6.** Tedavide Basamak inme ile ilgili yaklaşım [Yeni şekil]
- Şekil 7.** Yollara göre Basamak hareketleri [Güncellenmiştir]

Bölüm 2

ASTIM TEDAVİSİNİN AMACI

- Kronik süreçte astım tedavisinin amacı astımda kontrolü sağlamaktır. Bu kapsam içinde günlük semptom kontrolü ve hastalığın seyrini olumsuz etkileyecek gelecek risk faktörlerinden hastanın korunmasının sağlanması önerilir [**Kanıt A/Güçlü öneri**] [**1. öneri, Güçlü uzlaş**] [1-4].
- Tedavide gelecek risklerden korunma kapsamında atakların azaltılması/önlenmesi, persistan hava akımı kısıtlanmasına gidişin önlenmesi ve kullanılan ilaçların yan etki yönünden güvenli sınırlarda tutulması önerilir [**Tablo 1**] [**Kanıt A/Güçlü öneri**] [**2. öneri, Güçlü uzlaş**] [1-4]. Bu nedenle astımlı hastaların ilk değerlendirilmelerinde ve yıllık takiplerinde bu risk faktörleri yönünden gözden geçirilmeleri önerilir [**Kanıt A/Güçlü öneri**] [**3. öneri, Güçlü uzlaş**].

Tablo 1. Astımın kötü prognozu için risk faktörleri.

A) Astım Atağı Gelişimi İçin Risk Faktörleri	B) Persistan Hava Akımı Kısıtlanması İçin Risk Faktörleri	C) İlaç Yan Etkileri Gelişimi İçin Risk Faktörleri
<ul style="list-style-type: none"> - Son 1 yılda ağır astım atağı geçirmiş olmak, astım nedenli hastanede veya yoğun bakımda yatmak, entübe olmak - Kontrolsüz astım - Düşük FEV₁ - Yüksek bronkodilatör reverzibilitesi - Eozinofili - Tedaviye uyumsuzluk - Yetersiz İKS kullanımı - Yüksek doz SABA kullanımı [yılda >3 kutu] - Komorbiditeler [Obezite, kronik rinosinüzit, GÖR, besin allerjisi, anksiyete, depresyon, gebelik] - Allerjen veya sigara/hava kirliliği maruziyeti - Psikolojik veya ciddi sosyoekonomik problem 	<ul style="list-style-type: none"> - Erken doğum, düşük doğum ağırlığı, hızlı kilo alımı - Aktif/pasif sigara içiciliği - Mesleki maruziyetler - Kimyasal madde maruziyetleri - Düşük FEV₁ - Eozinofili - Sık atak - Düzensiz İKS kullanımı - Mukus hipersekresyonu 	<ul style="list-style-type: none"> - Sık OKS kullanımı - Uzun süreli yüksek doz İKS kullanımı - İnhaler tekniğin kötü oluşu - P450 inhibitörü kullanımı

Bölüm 3

ASTIM TEDAVİSİNİN TEMEL İLKELERİ

- Astımda tedavi hedefleri göz önüne alındığında kronik dönemde hasta takibinde başarı sağlayacak “biyopsikososyal stratejik yaklaşımlara” gereksinim vardır [1-4]. Hekimlerin hastaları biyopsikososyal yönden ele alarak, gerek medikal tedavi gerekse psikososyal destek yönünden gerekli tutumları sergilemeleri önerilir [**Kanıt A/Güçlü öneri**] [4. öneri, **Güçlü uzlaş**] [1-4].
- Astım tedavisinde ilaç tedavisi, ilaç dışı tedaviler, risk faktörlerinin tedavisi ve hasta uyumunun sağlanması şeklinde **ÇOKLU YAKLAŞIM** önerilir [**Şekil 1**] [**Kanıt A/Güçlü öneri**] [5. öneri, **Güçlü uzlaş**] [1-3].



Şekil 1. Astımın kronik takibinde genel tedavi stratejileri.

- Bu tedavilerin etkin olması açısından hastanın tedaviye uyumunun sağlanması esastır [1-4]. Bu nedenle hasta özelinde tedaviye uyumunu engelleyecek durumların/faktörlerin tespiti ve buna yönelik yaklaşımlar önerilir [**Kanıt A/Güçlü Öneri**] [6. öneri, **Güçlü uzlaş**]. Bu değerlendirmelerin ilk değerlendirme yanısıra ilk vizitlerde yapılması ve yıllık olarak da yeniden gözden geçirilmesi önerilir [**Kanıt A/Güçlü öneri**] [7. öneri, **Güçlü uzlaş**] [1-3].
- Hastaların tedaviye uyumunu etkileyecek temel unsurlardan biri hekimlerin hasta ve yakınları ile etkili iletişim içinde olmalarıdır. Hastanın tedaviye uyumunu artırarak tedavide olumlu etkilere neden olacağından hekimlerin etkin iletişim yöntemlerini kullanmaları önerilir [**Kanıt A/Güçlü öneri**] [8. öneri; **Uzlaş**] [1-4].
- Hastaların ve gerekirse yakınlarının tedavi süreçlerine katılımlarının tedavi başarısını artırdığı gösterilmiş olduğu için hasta merkezli yaklaşımlar önerilir [**Kanıt A/Güçlü öneri**] [9. öneri, **Güçlü uzlaş**] [1-4].
- Hastalığın kronik özellikte oluşu hastaların hastalık yönetimi ile ilgili bilgi ve becerilere sahip olmalarını gerektirir. Bu kapsamda, hastaların astım hakkında bilgilendirilmeleri ve ulaşacakları sağlık kaynakları yönünden yönlendirilmeleri, inhaler cihaz kullanım becerilerinin geliştirilmesi, sağlık okuryazarlığı düzeylerinin artırılması ve yazılı eylem planını kullanmayı öğrenmeleri önerilir [**Kanıt A/Güçlü öneri**] [10. öneri, **Güçlü uzlaş**] [1-4].

ASTIM YÖNETİMİNDE HASTALARIN KAZANMASI BEKLENEN BİLGİ VE BECERİLER

Astım hakkında bilgi sahibi olmaları

Ulaşacakları sağlık kaynakları yönünden bilgi sahibi olmaları

İnhaler cihaz kullanım becerilerinin geliştirilmesi

Sağlık okuryazarlığı düzeylerinin artırılması

ASTIM YÖNETİMİNDE HASTALARIN KAZANMASI BEKLENEN BİLGİ VE BECERİLER

- Astım hakkında bilgilendirilmeleri ve ulaşacakları sağlık kaynakları yönünden yönlendirilmeleri
- İnhaler cihaz kullanım becerilerinin geliştirilmesi
- Sağlık okuryazarlığı düzeylerinin artırılması
- Yazılı eylem planı oluşturulması

Bölüm 4

İLAÇ TEDAVİSİNİN TEMEL İLKELERİ

KULLANILAN İLAÇLAR

- Astım tedavisinde kontrol edici, semptom giderici ve ek tedavilerin kullanılması önerilir [**Kanıt A/Güçlü öneri**] [**11. öneri, Güçlü uzlaş**][1-3, 5-8].
- İlaç tedavisinin temelinde semptomları kontrol altında tutmak ve gelecek risklerden korunmak için “kontrol edici” ilaçların ve semptom olduğunda da “semptom giderici” olarak adlandırılan ilaçların kullanılması esastır.

Kontrol edici ilaçlar: Hastanın yakınması olsun, olmasın idame tedavide düzenli veya Basamak 1 ve 2 tedavisinde İKS/ FOR şeklinde gereğinde kullanılan ilaçlardır. İKS bazlı ilaçlar hava yolu inflamasyonunu baskılar, bu baskılama sonucu semptom kontrolü sağlar, ataklar önlenir ve solunum fonksiyon kaybı azalır [1-3, 5-8].

Semptom giderici ilaçlar [Kurtarıcı ilaçlar]: Sadece semptom olduğu zaman semptomu gidermek amacıyla kullanılırlar. Kurtarıcı ilaçlara sık gereksinim olması kontrol edici ilaçların yetersiz olduğunun, ya da kullanılmadığının göstergesidir [1-3].

İlave [EK] tedaviler: İKS/LABA kombinasyonu ile semptom kontrolü sağlanamayan veya atakları olan basamak 3-5 tedavi alan hastalarda mevcut tedaviye eklenen ve tek başına kullanılmayan ilaçlardır [1-3]. Fenotipe özgü veya fenotipe özgü olmayan tedavileri içerir.

TEDAVİ YÖNTEMİ [BASAMAK TEDAVİSİ]

- Uzun dönemli yaklaşımda ilaç tedavisinin “Basamak tedavisi “ şeklinde uygulanması önerilir [**Şekil 2**] [**Kanıt A/Güçlü öneri**] [**12. öneri, Güçlü uzlaş**] [1-3].
- Basamak tedavisi; astımın kontrol düzeyine göre ilaç tedavisinin düzenlendiği bir uygulamadır. Basamaklar dinamiklidir.

GEREKÇE

Bu yaklaşımda; uzun dönemde ataklar ve persistan hava akımı kısıtlamasının gelişiminin önlenmesi yanı sıra verilen ilaçların yan etkilerinin de en düşük düzeyde tutulması hedeflenir. Bu amaçla hastalık kontrolü sağlanamadıkça inflamasyonu kontrol eden ilaçların dozlarının yükseltilmesi/sayısının artırılması yolu ile ataklar önlenmeye çalışılırken, ilaç yan etkilerinden de korunmak için kontrol sağlandığında da koşulların uygunluğu doğrultusunda ilaç dozlarının/sayısının azaltılması yoluna gidilir [1-3].

KONTROL EDİCİLERİN SEÇİMİ

- Basamak tedavisinde kontrol edicilerin öncelikli olarak İKS bazlı seçilmesi ve mümkün olduğunca erken dönemde başlanması önerilir [**Kanıt A/Güçlü öneri**] [13. öneri, Güçlü uzlaş]. Bu nedenle basamak 1'den itibaren İKS bazlı tedaviler önerilmiştir [1-3, 6-8].

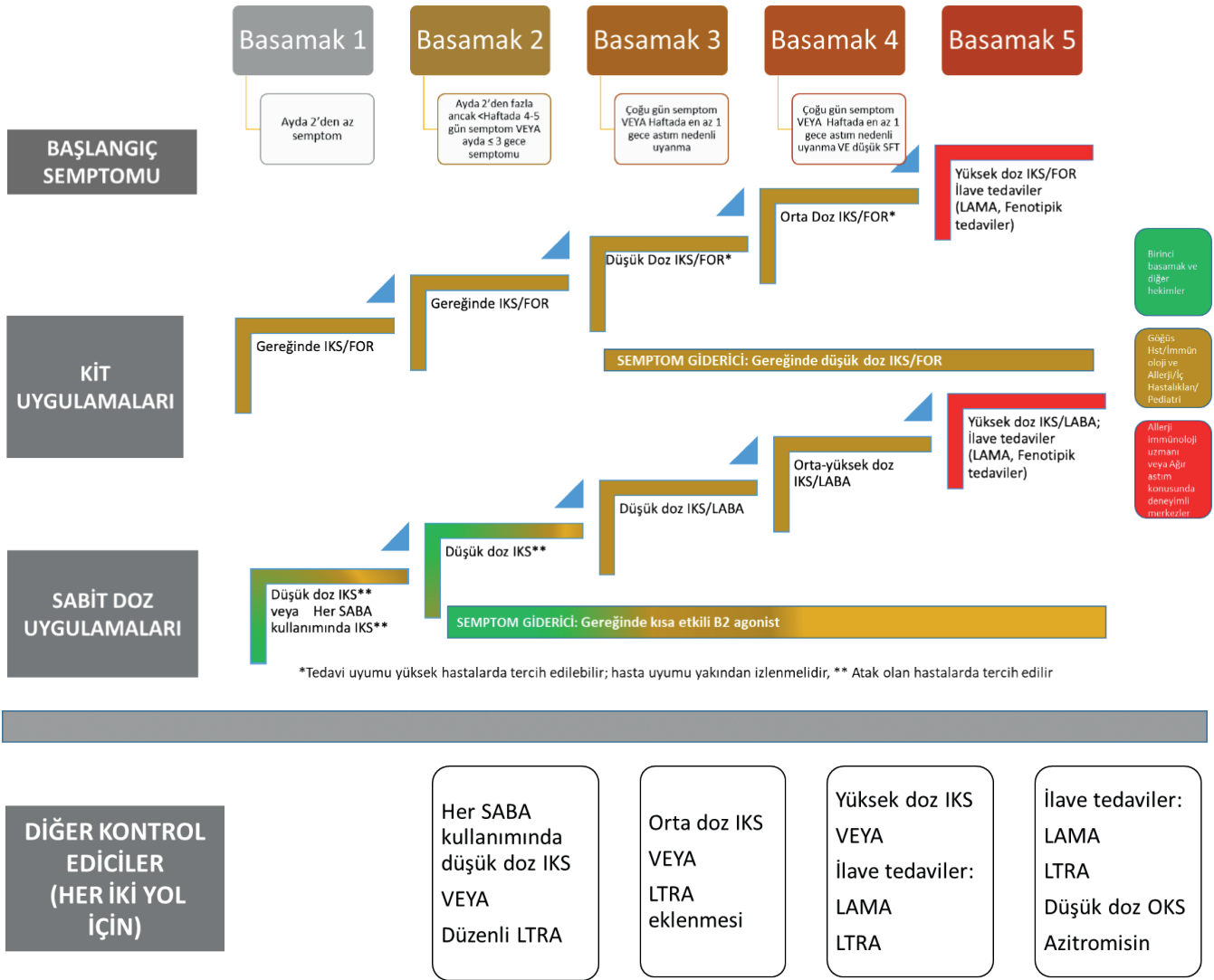
GEREKÇE

Erken evrelerde başlanmış olan İKS'lerin hastalığın ilerlemesini önleme yönünden iyi yanıtlar sağladığı bildirilmiştir [5,6]. Kontrol edici ilaçların tedaviye geç başlanması yanıt oranlarını düşürmekte ve benzer tedavi yanıtı için daha yüksek dozlara gereksinim duyulmasına yol açabilmektedir [5,6]. İKS kullanmayan hastalarda daha sık ataklar görülür ve yıllar içerisinde solunum fonksiyon kayıpları daha fazla olabilir [8].

- Basamak 2'de LTRA'lar öncelikli önerilmez [**Kanıt A/Güçlü öneri**] [14. öneri, Güçlü uzlaş]. Ancak bu basamakta İKS içeren tedavi verilemiyorsa önerilir [**Kanıt A/Güçlü öneri**] [15. öneri, Uzlaş] [1-3,9].

GEREKÇE

LTRA tedavilerin basamak 2'de İKS bazlı tedaviler ile, basamak 3-4 de ise İKS/LABA kombinasyon tedavileri ile karşılaştırıldığında atakları önlemede sınırlı bir etkisi olduğu gösterilmiştir [9,10]. Bu tedavi kullanılırken nöropsikiyatrik yan etkiler yönünden dikkatli olunmalıdır [1-3,11].



Şekil 2. Astımın kronik tedavisinde seçilecek yollara göre Basamak tedavisi [≥12 yaş].

SEMPTOM GİDERİCİLERİN SEÇİMİ

- Erişkin hastalarda düzenli İKS bazlı kontrol edici kullanmayan olgularda semptom giderici olarak tek başına SABA kullanımı önerilmez [**Kanıt A/Güçlü öneri**] [16.öneri, **Güçlü uzlaş**] [1-3, 12]. Bu nedenle düzenli kontrol edici kullanmayan hafif astımlı olgularda [basamak 1-2] semptom giderici olarak her SABA kullanımında beraberinde İKS alınması önerilir [**Kanıt B/Güçlü öneri**] [17.öneri, **Güçlü uzlaş**] [1-3]. Bu tedavi, varsa İKS/SABA kombinasyon tedavisi şeklinde veya iki ilacın art arda kullanılması şeklinde uygulanır.

GEREKÇE

Hafif astımlı olgularda ağır ataklar olabilmekte ve bu nedenle bu hasta grubu İKS bazlı tedavilere gereksinim duymaktadır. Ancak hafif astım özelinde bu hastaların İKS kullanımlarının düzensiz olduğu [1-4], SABA kullanımlarının ise uygunsuz bir şekilde fazla olduğu gösterilmiştir [1-4, 13].

İKS'leri düzenli kullanmayan olgularda SABA kullanımı ile ilişkili ölümler bildirilmiştir [14]. Bu nedenle düzenli kontrol edici kullanmayan hastalar SABA kullanımı gereken durumlarda beraberinde ilaveten İKS içeren ilaç ile birlikte ya da mevcutsa İKS/SABA kombinasyon tedavisi şeklinde kullanmalıdırlar [15-17]. Birinci basamak hekimler için öncelikle öneridir.

- Semptom giderici olarak gereğinde İKS/FOR öncelikli olarak önerilir [**Kanıt A/Güçlü öneri**] [**18. öneri, Güçlü uzlaş**] [1-3].

GEREKÇE

Hastaların İKS almalarını garantileyen tedavi yöntemi olması nedeni ile güçlü olarak önerilmiştir. Basamak 2'de düzenli düşük doz İKS tedavi ile gereğinde SABA kullanımına göre atakları önlemede ve hastalık kontrolü sağlamada daha etkili olduğu gösterilmiştir [18-23].

Diğer basamaklarda da [basamak 3-4] kurtarıcı olarak SABA kullanılan tedaviler ile karşılaştırıldığında atakları önlediği ve benzer semptom kontrolü sağladığı gösterilmiştir [24-33].

EK TEDAVİLERİN KULLANILMASI

- Basamak 3-5'te her iki yolda uygulanabilen ve İKS bazlı mevcut tedavilere ilaveten önerilen ek tedavilerdir [1-3] [**Kanıt B/Güçlü öneri**] [**19. öneri, Güçlü uzlaş**]. Tek başına kullanımları önerilmez.
- Fenotipik olmayan ve fenotipik tedavileri kapsar.

FENOTİPİK OLMAYAN TEDAVİLER

İlave LAMA (Basamak 4-5)
İlave LTRA (Basamak 3-5)
Düşük doz OKS (Basamak 4-5)

FENOTİPİK TEDAVİLER

Anti-IgE [Basamak 5]
Anti IL 5, IL- 5R [Basamak 5]
Anti-IL4/IL13 [Basamak 5]

Allerjen spesifik immünoterapi

- Ev tozu akarı ile subkutan allerjen immünoterapisi [SKİT]; ev tozu akarına duyarlı, hafif ve orta şiddette alerjik astımı olup, astımı kontrol altında olan ve alerjik rinitin eşlik ettiği olgular için, FEV1≥%70 olmak koşuluyla, semptom ve

ilaç kullanımını azaltmak amacıyla düzenli tedaviye ilave edildiğinde yarar sağlayabilir [34-37] [**Kanıt düzeyi B/ Zayıf öneri**] [**20. öneri, Çoğunluk kararı**].

- Ev tozu akarı ile sublingual tabletle immünoterapi [SLİT]; beklenen FEV1 \geq %70 ve düşük-orta doz İKS ile astımı kontrol altında veya kısmi kontrol altında olan ve riniti olup ev tozu akarı-duyarlı alerjik astımda; atakları azaltmak ve semptom kontrolünü iyileştirmek için düzenli tedaviye ilave edildiğinde yarar sağlayabilir [38-40] [**Kanıt düzeyi B/Zayıf öneri**] [**21. öneri; Uzlaş**]. Ev tozu akarı ile sublingual tablet şu anda ülkemizde bulunmamaktadır ve geri ödeme kapsamında değildir.
- Allerjen spesifik immünoterapinin öncelikle immünoloji ve allerji uzmanları tarafından allerji kliniklerinde yapılması önerilir [**Kanıt D/Güçlü öneri**] [**22. öneri, Güçlü uzlaş**].

BASAMAK TEDAVİSİNDE YOLAKLAR

- İKS içeren tedavilerin basamak tedavisi yaklaşımında KİT ve sabit doz uygulaması olarak iki farklı yolak şeklinde kullanımı önerilir [**Şekil 2**] [**Kanıt A /Güçlü öneri**] [**23. öneri, Güçlü uzlaş**] [1-3].
- Bu yolaklardan ilkinde İKS/FOR içeren kombinasyon preparatları hem idame tedavide hem de gereğinde kullanılır, bu uygulama "KİT uygulaması" olarak adlandırılır [25-33].
- Diğer yolakta ise verilen İKS dozu sabit olup bulunduğu basamak düzeyine göre tek başına ya da LABA ile kombinasyon şeklinde verilip semptom giderici olarak SABA kullanılır. Bu yöntem de "Sabit doz uygulamaları" olarak tanımlanır [1-3,41].
- Yolakların seçiminde kanıtların yanı sıra, risk faktörleri [**Tablo 1**], hastanın tedaviye uyumunu belirleyecek faktörler, beklentileri, hekimin görüşü gibi faktörler göz önüne alınır ve bu doğrultuda "kişiselleşmiş tedavi" seçeneği belirlenir [**Tablo 2,3,5,6**] [**Kanıt A /Güçlü öneri**] [**24. öneri, Güçlü uzlaş**].

Kurtarıcı-İdame Tedavi [KİT] uygulamaları

İKS/FOR içeren ilaçların idame tedavi ve gereğinde kullanımını kapsar [25-33].

Esnek tedavi yaklaşımıdır. Hastanın kullandığı İKS dozu sabit değildir. Hasta idame tedavi olarak düzenli kullandığı dozun dışında gereksinimine göre günlük belirli sayıda ekstra doz alabilir, bu yolla da günlük aldığı İKS dozu değişebilmektedir.

Semptom giderici olarak düşük doz İKS/FOR kullanılır.

Sabit doz uygulamaları

İKS/LABA içeren sabit doz uygulamaları bulunduğu basamağa göre uygun İKS içeren dozda uygulanır [1-3]. İKS dozu sabittir, esneklik yoktur.

Semptom giderici olarak SABA kullanılır. Semptom giderici olarak düşük doz İKS/FOR kullanılmaz.

Bölüm 5

İLAÇ TEDAVİSİNİN
BAŞLANMASI

- Tedavi almamış hastada tedaviye, tedavi başlanacak basamağın belirlenmesi ile başlanır. Bu kapsamda hastanın son 4 haftadaki gündüz ve gece semptomlarının sıklığı ve astımın kötü prognozu için risk faktörlerinin bulunuşu göz önüne alınır [Şekil 2, Tablo 2,3,5,6] [Kanıt B/Güçlü öneri] [25. öneri, Güçlü uzlaş] [1-3].

Tablo 2. Yeni tedavi alacak hastalarda Basamak 1 tedavi başlanması [Öneriler 26-29].

Semptom özelliği	Öneri	Kanıt	Öneri düzeyi	Açıklama
	Gereğinde düşük doz İKS/FOR [18-22] [27. öneri; Güçlü uzlaş]	B	Güçlü	Hastanın kurtarıcı ilaç kullanımında İKS alımını sağlayan bir tedavi şekli olduğu için önerilmiştir. Göğüs Hastalıkları, Allerji & İmmünoloji, İç Hastalıkları ve Pediyatri hekimleri için öneridir.
Ayda 2'den az yakınması olan olgular [26. Öneri, Güçlü uzlaş]	Düzenli düşük doz İKS* ve gereğinde SABA [28. öneri; Çoğunluk kararı]	D	Güçlü	Ülkemizde hafif astımlı hastalarda tek başına SABA kullanımının yüksek olması dolayısı ile SABA ilişkili istenmeyen etkileri önlemek amacı ile önerilmiştir. Astımın kötü prognozu için risk taşıyan olgularda önerilir. Hastanın tedaviye uyumunun yakından izlenmesi önerilir. Birinci Basamak sağlık hizmetinde çalışan hekimler için öneridir.
	Her SABA kullanımı gereken durumda ilave düşük doz İKS [42-45] [29. öneri; Güçlü uzlaş]	B	Güçlü	Birinci Basamak sağlık hizmetinde çalışan hekimler için öneridir. Hastanın tedaviye uyumunun yakından izlenmesi önerilir.

*Tablo 4'e bakınız.

Tablo 3. Yeni tedavi alacak hastalarda Basamak 2 tedavi başlanması [Öneriler 30-33].

Semptom özelliği	Öneri	Kanıt	Öneri düzeyi	Açıklama
Ayda 2 veya daha fazla ancak haftada 4-5 günden az gündüz semptomu olan,	Gereğinde düşük doz İKS/FOR [20,21] [31. öneri; Güçlü uzlaş]	A	Güçlü	- Hastanın kurtarıcı ilaç kullanımında İKS alımını sağlayan bir tedavi şekli olduğu için önerilmiştir. - Göğüs Hastalıkları, Allerji & İmmünoloji , İç Hastalıkları ve Pediyatri hekimleri için öneridir.
VEYA	Düzenli düşük doz İKS* ve gereğinde SABA [43] [32. öneri; Uzlaş]	A	Güçlü	- Astımın kötü prognozu için risk taşıyan olgularda önerilir. Hastanın tedaviye uyumunun yakından izlenmesi önerilir. - Birinci basamak sağlık hizmetinde çalışan hekimler için öncelikli öneridir.
Ayda 2 veya daha fazla ancak haftada 4-5 günden az semptom giderici kullanan	Her SABA kullanımında ilave düşük doz İKS [42,44,45] [33. öneri; Uzlaş]	B	Zayıf	- Düzenli düşük doz İKS tedavide tedaviye uyum sorunu yaşayan hastalarda düşünülebilir.
VEYA	Düzenli LTRA kullanımı [9] [15. öneri; Güçlü uzlaş]	A	Güçlü	- Astım tedavisinde öncelikli tedavi değildir. - İKS bazlı tedavi kullanamayan hastalarda önerilir. - Göğüs Hastalıkları, Allerji & İmmünoloji , İç Hastalıkları ve Pediyatri hekimleri için öneridir.
Ayda ≤3 gece yakınması olan olgular [30. öneri; Güçlü uzlaş]			Güçlü	

*Tablo 4'e bakınız.

Tablo 4. Ülkemizde bulunan İKS'lerin düşük, orta ve yüksek dozları.

İlaç	Düşük doz [µg]	Orta doz [µg]	Yüksek doz [µg]
Beklometazon dipropiyonat [CFC]	250-500	500-1000	>1000
Beklometazon dipropiyonat [HFA]	100-200	200-400	>400
Budesonid*	200-400	400-800	>800
Flutikazon propiyonat	100-250	250-500	>500-1000
Flutikazon furoat**	100		200
Mometazon furoat*	200	400	>800
Siklesonid*	80-160	160-320	>320

CFC: Klorofluorokarbon; HFA: Hidrofluoroalkan
* Günde tek doz kullanılabilir
** Ülkemizde vilanterol ile kombine olarak bulunmaktadır. Orta dozu ile ilgili araştırma bulunmamaktadır

Tablo 5. Yeni tedavi alacak hastalarda Basamak 3 tedavi başlanması [Öneriler 34-37].

Semptom özelliği	Öneri	Kanıt	Öneri düzeyi	Açıklama
Çoğu gün semptomu olan VEYA Haftada en az 1 gece astım nedeni uyanması olan olgular [34. öneri; Güçlü uzlaş]	KİT uygulaması: Düşük doz İKS/FOR'un idame ve kurtarıcı olarak kullanımı [25-33] [35. öneri; Güçlü uzlaş]	A	Güçlü	Bir önceki yıl astım atağı olan olgularda öncelikli önerilir. Göğüs Hastalıkları, Allerji & İmmünoloji, İç Hastalıkları ve Pediyatri hekimleri için öneridir.
	Sabit doz uygulaması: Düzenli düşük doz İKS/LABA*, gereğinde SABA [1-3, 41] [36. öneri; Güçlü uzlaş]	A	Güçlü	Göğüs Hastalıkları, Allerji & İmmünoloji, İç Hastalıkları ve Pediyatri hekimleri için önerilir.
	Düzenli orta doz İKS** / gereğinde SABA [1-3] [37. öneri; Güçlü uzlaş]	A	Güçlü	Birinci basamak sağlık hizmetinde çalışan hekimler için önerilir. Basamak 3 tedaviye aday hastalar için birinci basamak sağlık hizmetinde görev yapan hekimler için öneridir. Bu tedavinin başlanarak hastaların uzmana sevk edilmesi önerilir.

*Tablo 7'ye, ** Tablo 4'e bakınız.

Tablo 6. Yeni tedavi alacak hastalarda Basamak 4 tedavi başlanması [Öneriler 38-41].

Semptom özelliği	Öneri	Kanıt	Öneri düzeyi	Açıklama
Çoğu gün semptom VEYA Haftada en az 1 gece astım semptomu VE Düşük SFT [38. öneri; Güçlü uzlaş]	KİT uygulaması: İdame: Orta doz İKS/FOR Gereğinde düşük doz İKS/FOR [25-33] [39. öneri; Güçlü uzlaş]	A	Güçlü	Bir önceki yıl astım atağı olan olgularda öncelikli önerilir. Göğüs Hastalıkları, Allerji & İmmünoloji, İç Hastalıkları ve Pediyatri hekimleri için öneridir.
	Sabit doz uygulaması: Düzenli orta doz İKS/LABA*, gereğinde SABA [1-3, 24, 41] [40. öneri; Güçlü uzlaş]	A	Güçlü	Göğüs Hastalıkları, Allerji & İmmünoloji, İç Hastalıkları ve Pediyatri hekimleri için öneridir.
Semptomları oldukça kontrolsüz olan ya da atak tablosundaki hastalar	Kısa süreli OKS [41. öneri; Güçlü uzlaş]	A	Güçlü	

*Tablo 7'ye bakınız.

Tablo 7. Ülkemizde bulunan İKS/LABA kombinasyonları.

Beklometazon/formoterol
 Budesonid/formoterol
 Flutikazon furoat/vilanterol trifenoat
 Flutikazon propionat/formoterol
 Flutikazon propionat/salmeterol

- KİT tedavisinin düşük doz ile [BUD/FOR için 160/4.5 mcg ile BDP/FOR için 100/6 mcg'lık dozlarla] uygulanması önerilir [**Kanıt A/Güçlü öneri**] [**42. öneri, Güçlü uzlaş**]. Daha yüksek dozları içeren ilaçlar ile KİT tedavisi uygulanmaz [1,2].
- KİT uygulamasında formoterolün günlük maksimum dozunun geçilmemesine dikkat edilmelidir [**Tablo 8**] [**Kanıt A/Güçlü öneri**] [**43. öneri, Güçlü uzlaş**].

Tablo 8. KİT tedavisinde kullanılan Budesonid/Formoterol [BUD/FOR] ve Beklometazon dipropiyonat/Formoterol [BDP/FOR] tedavilerinin kullanımları ve dozları.

AİK ve KİT için kullanılan ilaç formları	BUD/FOR		BDP/FOR	
	160/4.5 mcg		100/6 mcg	
	İdame kullanım	Gereğinde kullanım	İdame kullanım	Gereğinde kullanım
Basamak 1-2 (AİK)	Önerilmiyor	Düşük doz	Önerilmiyor	Çalışma bulunmuyor
Basamak 3 (KİT)	- Düşük doz BUD/FOR 1X1 veya 2X1/gün	-Düşük doz BUD/FOR	- Düşük doz BDP/FOR 1X1 veya 2X1/gün	- Düşük doz BDP/FOR
Basamak 4 (KİT)	- Orta doz BUD/FOR 2X2/gün		- Orta doz BDP/FOR 2X2/gün	
Basamak 5 (KİT)	- Orta-yüksek doz BUD/FOR 2X2/gün; 2X4/gün		- Orta-yüksek doz BDP/FOR 2X2/gün; 2X3/gün	

KİT yaklaşımı için önerilen günlük maksimum dozlar:

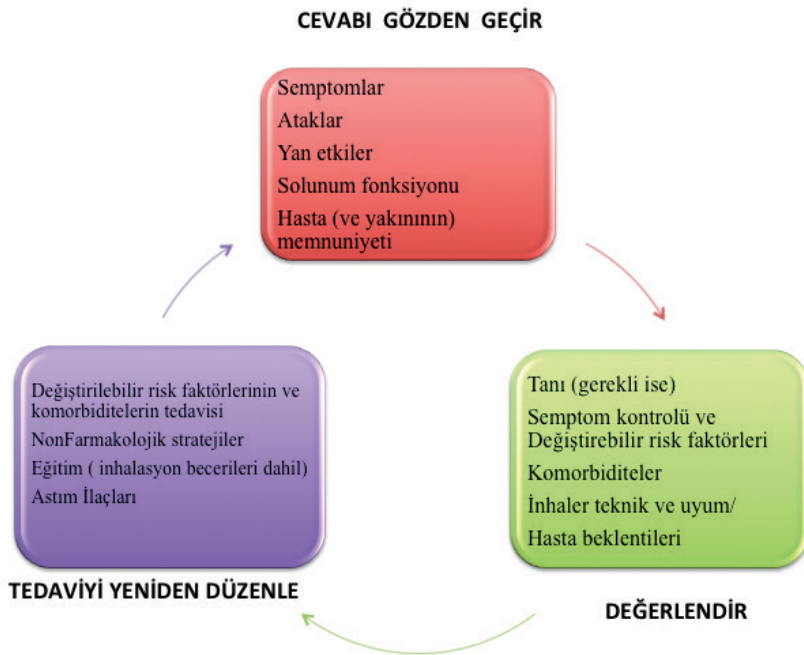
BUD/FOR için idamede alınan dozlar dahil bir gün içinde alınabilecek maksimum formoterol dozu 54 mcg dır [**Toplam maksimum doz /gün: 12**].

BDP/FOR için idamede alınan dozlar dahil bir gün içinde alınabilecek maksimum formoterol dozu 48 mcg dır [**Toplam maksimum doz /gün: 8**].

Bölüm 6

TEDAVİNİN İZLENMESİ

- Astımlı hastanın izleminde hastalığın kontrol altında tutulması ve gelecek risklerin önlenmesi ve/veya kontrolü önerilir [**Kanıt A/Güçlü öneri**][44. öneri, Güçlü uzlaş] [1-3].
- Bu kapsamda tedavi izlenir, yanıt değerlendirilir ve elde edilen veriler doğrultusunda tedavi tekrar gözden geçirilir [**Şekil 3**] [1].



Şekil 3. Astımın uzun dönemdeki tedavinin planlanması ve izlenmesi döngüsü.

TAKİP ZAMANI

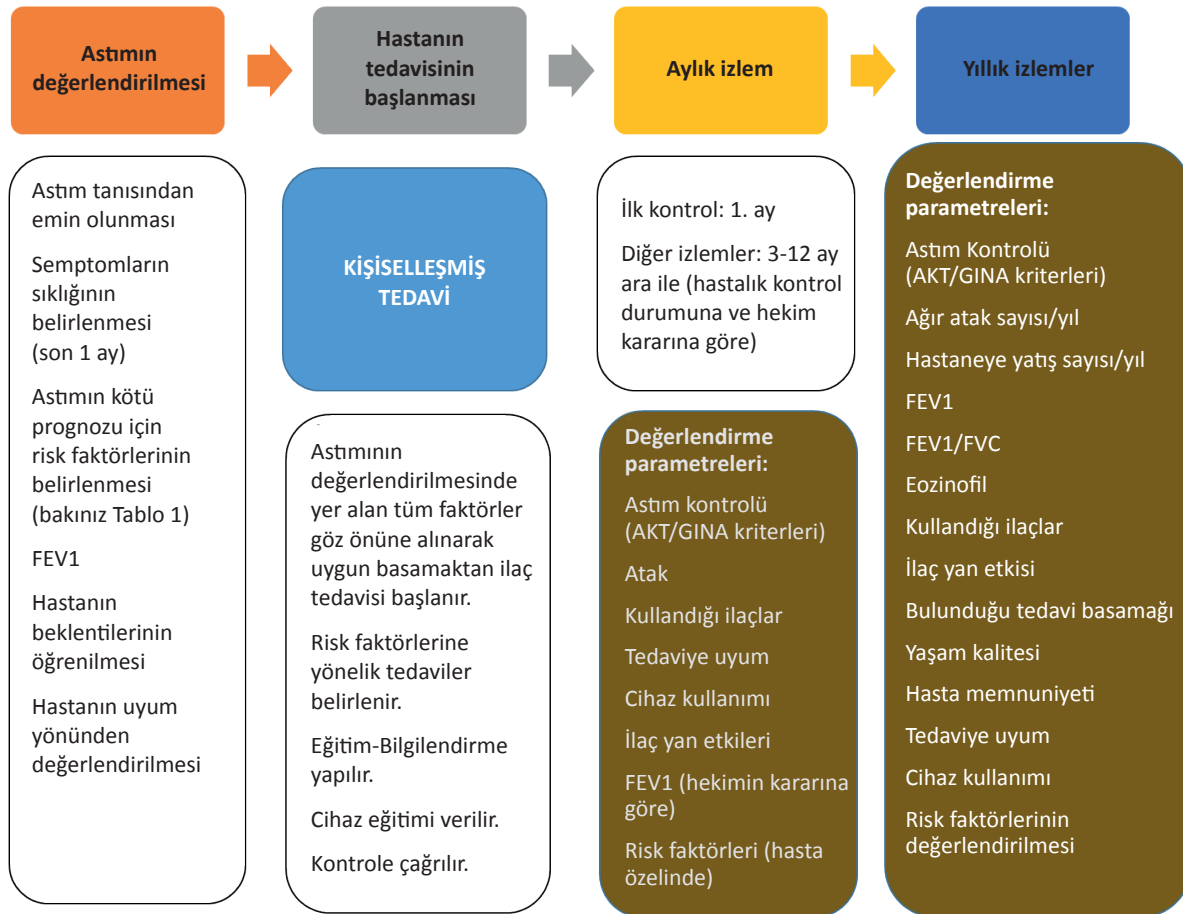
- Astımlı hastaların belirli aralıklar ile düzenli olarak takip edilmesi önerilir [**Kanıt A/Güçlü öneri**] [45. öneri, Güçlü uzlaş] [1-3].
- İlk kez tedavi başlanmış olan hastanın ilk değerlendirme sonrası en geç 4 hafta sonra kontrole çağrılması önerilir [**Kanıt A/Güçlü öneri**] [46. öneri, Güçlü uzlaş]. Bu değerlendirmede tanının doğruluğu, çevresel tetikleyiciler ve kontrolü, tedaviye yanıt, hastanın hastalığı kabullenme süreci ve uyum ile ilgili faktörler gözden geçirilir [**Kanıt A/ Güçlü öneri**] [47. öneri, Güçlü uzlaş] [1-3].
- Sonrasında kontrol sağlanana kadar 4 haftada bir, daha sonrasında da hastanın klinik özelliklerine göre 3-12 ayda bir değerlendirilmesi önerilir [**Kanıt A/ Güçlü öneri**] [48. öneri, Güçlü uzlaş] [1-3].
- Alevlenme sonrası ise iki-dört hafta sonra izlem viziti önerilir [1] [**Kanıt D/Güçlü öneri**] [49. öneri, Güçlü uzlaş] [1-3].

TAKİPTE YAPILAN DEĞERLENDİRMELER

- İlk tedavi düzenlenirken öncelikle hastanın aşağıdaki parametrelerinin kaydı alınır [**Kanıt A/Güçlü öneri**] [50. öneri; **Güçlü uzlaş**].

Astım tanı kriterlerinin kaydedilmesi [tanı koyma kanıtını değerlendirme yönünden]
Başlangıç semptom sıklığı ve şiddetinin kaydedilmesi
Risk faktörlerinin kaydedilmesi
Solunum fonksiyon testlerinin kaydedilmesi
Hastanın beklentilerinin kaydedilmesi
Uyum ile ilişkili faktörlerin değerlendirilmesi

- Hastanın her kontrole gelişinde astımın değerlendirilmesinde son 4 haftadaki semptom kontrolü, risk faktörleri, FEV1, tedaviye uyumu, atak geçirme durumu, hasta memnuniyeti gibi durumların değerlendirilmesi önerilir [**Şekil 4**] [**Kanıt A/Güçlü öneri**] [51. öneri, **Güçlü uzlaş**][1-3].
- Hastaların yıllık takip parametrelerinin düzenli bir şekilde kaydedilmesi ile hastalığın seyrinin izlenmesi önerilir [**Şekil 4**] [**Kanıt A /Güçlü öneri**] [52. öneri, **Güçlü uzlaş**].



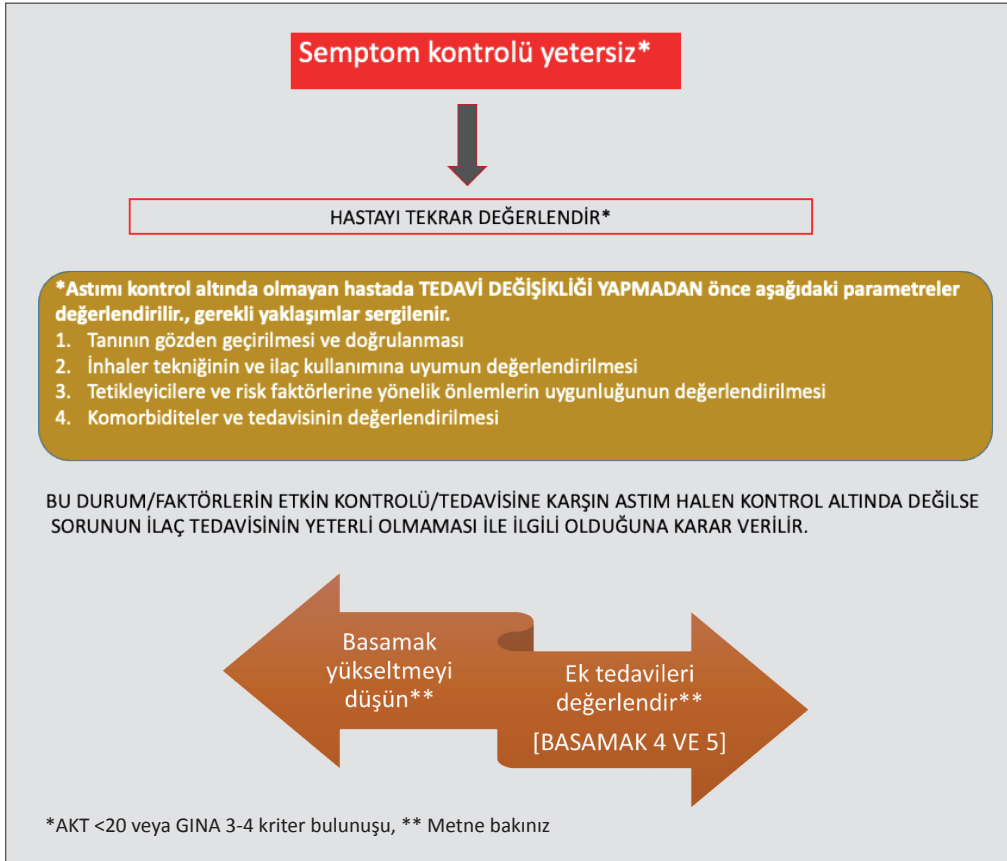
Şekil 4. Astımlı hastaların başlangıç döneminde ve takip sürecinde izlem parametreleri.

TEDAVİNİN TEKRAR GÖZDEN GEÇİRİLMESİ

- Takip değerlendirmesinde hastada astımın değerlendirilmesi sonrası ilaç tedavisi de gözden geçirilir.
- Bu kapsamda ilaçlara aynen devam edilebileceği gibi, kullanılan ilaçlar değiştirilebilir veya dozları artırılabilir, azaltılabilir.

MEVCUT TEDAVİ ALTINDA ASTIM KONTROL ALTINDA DEĞİLSE

- Hastalık kontrol altında değilse öncelikle kontrolsüz olduğundan emin olunmalıdır [**Şekil 5**]. Bu kapsamda tanıdan emin olunması, tedaviye uyumun iyi olduğundan emin olunması, komorbiditelerin etkin olarak tedavi edildiğinden emin olunması, çevresel kontrol önlemlerinin alındığından emin olunması gereklidir [**Kanıt A/Güçlü öneri**] [**53. öneri, Güçlü uzlaş**] [1-3].
- Mevcut tedavi ile uyum sorunu varsa ya da tedaviyi kesmeyi gerektirecek bir yan etki durumu söz konusu ise öncelikle tedavinin değiştirilmesi önerilir [**Kanıt A/Güçlü öneri**] [**54. öneri, Güçlü uzlaş**].
- Bu durumların her biri değerlendirilip uygun/etkin yaklaşım sağlandıktan sonra astım kontrolü halen sağlanamamışsa bu durumda astım kontrolsüz kabul edilir.
- Kontrolsüz olduğundan emin olunan olgularda Basamak yükseltme düşünülebilir veya Basamak 4-5'te basamak yükseltmeden önce ek tedavilerin başlanması düşünülebilir [**Şekil 5**][**Kanıt A/Güçlü öneri**] [**55. öneri, Güçlü uzlaş**] [1-3].



Şekil 5. Tedavi altında astım kontrolü yetersiz olan hastaya yaklaşım.

Tedavi uyumsuzluğu ve/veya istenmeyen yan etkilerin gözlenmesi durumunda tedavinin düzenlenmesi [1-3].

- Hastalar inhaler cihaz kullanımı konusunda her vizitte eğitilmeli ve nasıl kullandığı gözlenmelidir [**Kanıt düzeyi / Güçlü öneri**] [56. öneri, Güçlü uzlaş].
- Verilen cihaza uyumsuzluk mevcut ve düzeltilemiyorsa hastanın da görüşü alınarak başka bir cihaza geçilmesi önerilir [**Kanıt düzeyi /Güçlü öneri**] [57. öneri, Güçlü uzlaş].
- Mevcut tedavi ile tedaviyi değiştirmeyi gerektiren yan etki gözlenirse ilaçların değiştirilmesi önerilir [**Kanıt düzeyi / Güçlü öneri**] [58. öneri, Güçlü uzlaş].
- Bu kapsamda diğer kontrol edicilerin kullanılması söz konusu olabilir [**Kanıt düzeyi A/Güçlü öneri**] [59. öneri, Uzlaş].
- Basamak 2 tedavide İKS bazlı tedaviler kullanılamıyorsa [tedaviye uyum sorunu veya yan etki] LTRA kullanımı önerilir [**Kanıt A/ Güçlü öneri**] [15. öneri, Güçlü uzlaş]
- Basamak 3'te her iki yolda, düşük doz İKS/LABA kullanımında LABA ile yan etki gözlenen hastalarda başka bir LABA içeren kombinasyon tedavisi başlanması önerilir [**Kanıt D, Güçlü öneri**] [60. öneri; Çoğunluk kararı]
- Basamak 3'te her iki yolda düşük doz İKS/LABA kullanımında LABA ile yan etki gözlenen hastalarda LABA kesilerek düşük doz İKS tedavisi ilaveten LTRA başlanması önerilir [**Kanıt A, Güçlü öneri**] [61. öneri, Çoğunluk kararı].
- Basamak 3'te her iki yolda düşük doz İKS/LABA kullanımında LABA ile yan etki gözlenen hastalarda LABA kesilerek düşük doz İKS tedavisi ilaveten teofilin başlanması yarar sağlayabilir [**Kanıt B, Zayıf öneri**] [62. öneri, Güçlü uzlaş].
- Sabit doz uygulamaları veya KİT uygulamalarından herhangi birinde tedaviye uyumsuzluk var ve düzeltilemiyorsa diğer yolağa geçilebilir [**Kanıt düzeyi/Güçlü öneri**] [63. öneri, Güçlü uzlaş] [1-3].

KontROLSÜZ ASTIM DURUMUNDA BASAMAK YÜKSELTİLMESİ

- Kullandığı tedavi ile semptom kontrolü sağlanamayan ve atak riski olan hastalarda tedavide bir basamak çıkılır [**Kanıt /Güçlü öneri**] [64. öneri, Güçlü uzlaş] [1-3].
- Hasta hangi yoldan tedavi alıyorsa o yoldaki basamak çıkışının yapılması önerilir [**Kanıt A/Güçlü öneri**] [65. öneri, Güçlü uzlaş].
- Basamak çıkma iki farklı şekilde önerilir [1]:
- *Kronik tedavi kapsamında uzun süreli basamak çıkma:* Tedavi altında iken astımı en az 1 aydır kontrol altında olmayan hastalarda tedavide bir basamak yukarı çıkılır [**Şekil 2**] [66. öneri, Güçlü uzlaş].
- *Kısa süreli basamak çıkma [1-2 hafta]:* Viral solunum yolu enfeksiyonları sırasında ya da allerjen maruziyeti durumunda kontrol kaybı olan hastalarda İKS dozu artırılır. Bu uygulama 1-2 hafta süre ile önerilir [**Kanıt C/Güçlü öneri**] [67. öneri, Güçlü uzlaş].

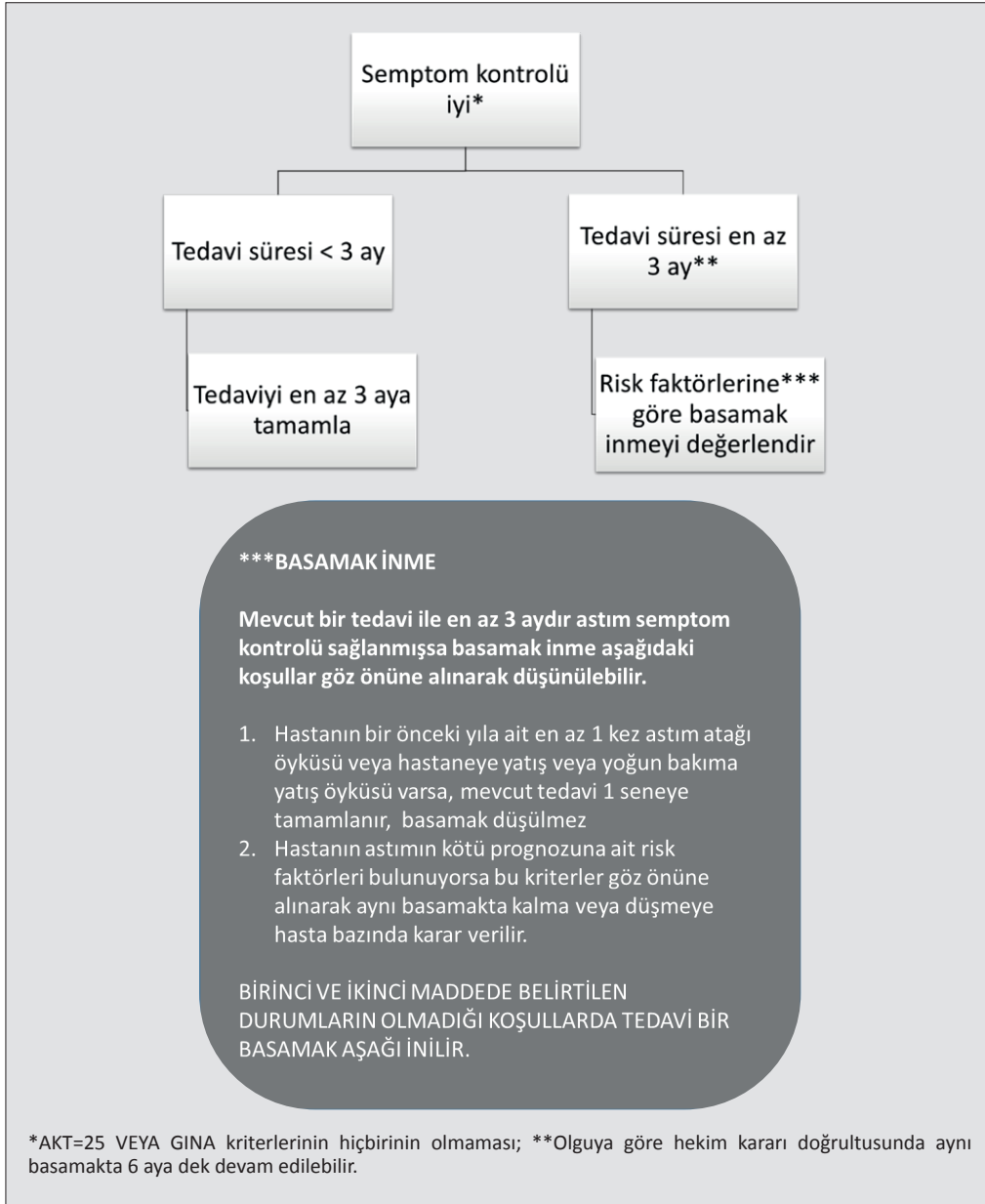
KontROLSÜZ ASTIM DURUMUNDA “EK TEDAVİLERİN” BAŞLANMASI

- Basamak 4'te kontrol altında olmayan astımda basamak yükseltmeden önce ek tedavilerin başlanması düşünülebilir [**Şekil 2**] [**Şekil 5**] [**Kanıt D/Zayıf öneri**] [68. öneri, Uzlaş] [1-3].
- Basamak 5'te kontrol altında olmayan astımda fenotipik tedavi öncesi fenotipik olmayan ek tedavilerin başlanması önerilir [**Şekil 2**] [**Şekil 5**] [**Kanıt D/Kuvvetli öneri**] [69. öneri, Uzlaş] [1-3].
- Bu tedaviler her iki yolda da kullanılabilirler [**Kanıt A, Güçlü öneri**][70. öneri, Güçlü uzlaş].

- Basamak 4'te orta doz İKS/LABA ile kontrol altında olmayan hastalarda LAMA tedavisinin eklenmesi yarar sağlayabilir [**Kanıt B/Zayıf öneri**] [71. öneri, Uzlaş] [46,47].
- Basamak 4'te orta doz İKS/LABA tedaviye LTRA eklenmesi yarar sağlayabilir [**Kanıt A/Zayıf öneri**] [72. öneri, uzlaş] [1,2,10].
- Basamak 3-5'te aspirin duyarlı astımlı olgularda her iki yolaktaki İKS/LABA tedavisine LTRA eklenmesi önerilir [**Kanıt B/Güçlü öneri**] [73. öneri, Güçlü uzlaş] [10, 48-50].
- Basamak 5'te başlanacak ek tedaviler için Bölüm 7'ye bakınız.

MEVCUT TEDAVİ ALTINDA ASTIM KONTROL ALTINDA İSE BASAMAK İNİLMESİ

- Başlanan tedavi ile astım kontrol altında ise belirli koşullar varlığında kişisel riskler de göz önüne alınarak tedavi basamağı inilmesi düşünülür [**Şekil 6**][**Kanıt D/Güçlü öneri**] [74. öneri, Güçlü uzlaş] [51,52].
- Basamak inmenin amacı semptom kontrolü sağlayan ve atakları ve persistan hava akımı riskini önleyen minimum efektif dozu bulmak, böylece ilaç yan etkilerini ve tedavi maliyetini en aza indirirken hastalığın ilerleyici etkisini önlemektir [1-3].
- Basamak inmenin ideal zamanı, hangi ilaçların öncelikle azaltılacağı, ne kadar dozda azaltılması gerektiği konusunda yeterli çalışma bulunmamaktadır [51-57]. Bu nedenle kişisel ve çevresel riskler göz önüne alınarak hasta bazında karar verilir.
- Sadece semptom kontrolüne dayanılarak basamak inme önerilmez [**Kanıt D/Güçlü öneri**] [75. öneri, Güçlü uzlaş]. Basamak inmede esas alınan tam astım kontrolü yani semptom kontrolü ve atak gelişimi veya persistan hava akımı kısıtlaması için risklerin ve yan etki gelişiminin kontrolüdür.



Şekil 6. Tedavide basamak inme ile ilgili yaklaşım.

- Astımda semptom kontrolü sağlandıktan sonra 3 ay süre ile kontrolde kalan ve atak gelişimi veya persistan hava akımı kısıtlaması için riski bulunmayan hastalarda tedavinin bir Basamak inilmesi önerilir [**Kanıt B/Güçlü öneri**] [76. öneri, **Güçlü uzlaş**] [1]. Bu süre 6 aya kadar uzatılabilir.
- Eğer atak gelişimi veya persistan hava akımı kısıtlaması için risk faktörü varsa mevcut tedavi ile ataksız en az 1 yıl devam edilir ve risk faktörünün durumuna ve atak kontrol altına alınmış ise bu durumda hekimin kararı doğrultusunda yakın takip ile bir Basamak inilmesi düşünülebilir [**Kanıt D/Güçlü öneri**] [77. öneri, **Güçlü uzlaş**]. Ancak ilaç yan etkileri ilacın kullanımı için risk oluşturuyor ise kâr-zarar oranına göre tedavide düzenleme yapılır.
- Hastanın halen kullanmakta olduğu ilaçlara, risk faktörlerinin varlığına ve hasta tercihlerine göre basamak inme hastadan hastaya farklılıklar gösterebilir.

- Basamak inmeden önce SFT değerleri, semptom skoru, atak riski kaydedilir. Hastaya ayrıntılı anlatılır ve hastanın aktif katılımı sağlanır ve yakından izlenir.
- Basamak inilen hastalar semptom kontrolü ve atak riski açısından izlenmelidir [45,46] [**78. öneri, Güçlü uzlaş**]. Kısa sürede hızlı basamak inme semptomlarında ve atak riskinde artışa neden olabilir [45-50].
- Atak riskinde ciddi artışlarla sonlandığından erişkin ve adölesan hastalarda İKS tedavinin kesilmesi önerilmez [**Kanıt B/Güçlü öneri**] [**79. öneri, Uzlaş**][56,57].

Yolaklara göre Basamak inme

KİT Uygulaması

- KİT uygulamasında öncelikle idame tedavide önce İKS dozu, sonra da kullanım sıklığı azaltılır [**Tablo 9**] [**Şekil 7**] [**80. öneri, Uzlaş**] [1].
- Basamak inerken en alt basamakta (Basamak 1 ve 2) en düşük uygulama olarak gereğinde düşük doz İKS/FOR tedavisi şeklinde önerilir [**81. öneri, Güçlü uzlaş**] [1].

Tablo 9. KİT uygulamasında Basamak inme için öneriler.

Tedavi Basamağı	Kullanılmakta olan ilaçlar ve dozları	Basamak inmede önerilen uygulama	Kanıt	Öneri düzeyi
5. Basamak	İdame : Yüksek doz İKS/FOR Gereğinde: Düşük doz İKS/FOR	İdame: Orta doz İKS/FOR Gereğinde: Düşük doz İKS/FOR	D	Güçlü
4. Basamak	İdame : Orta doz İKS/FOR Gereğinde: Düşük doz İKS/FOR	İdame: Düşük doz İKS/FOR Gereğinde: Düşük doz İKS/FOR	D	Güçlü
3. Basamak	İdame : Düşük doz İKS/FOR Gereğinde: Düşük doz İKS/FOR	İdame : Günde tek doz düşük doz İKS/FOR Gereğinde: Düşük doz İKS/FOR	C	Güçlü
1. ve 2. Basamak	Gereğinde: Düşük doz İKS/FOR	Gereğinde: Düşük doz İKS/FOR	D	Güçlü

Sabit doz uygulamaları

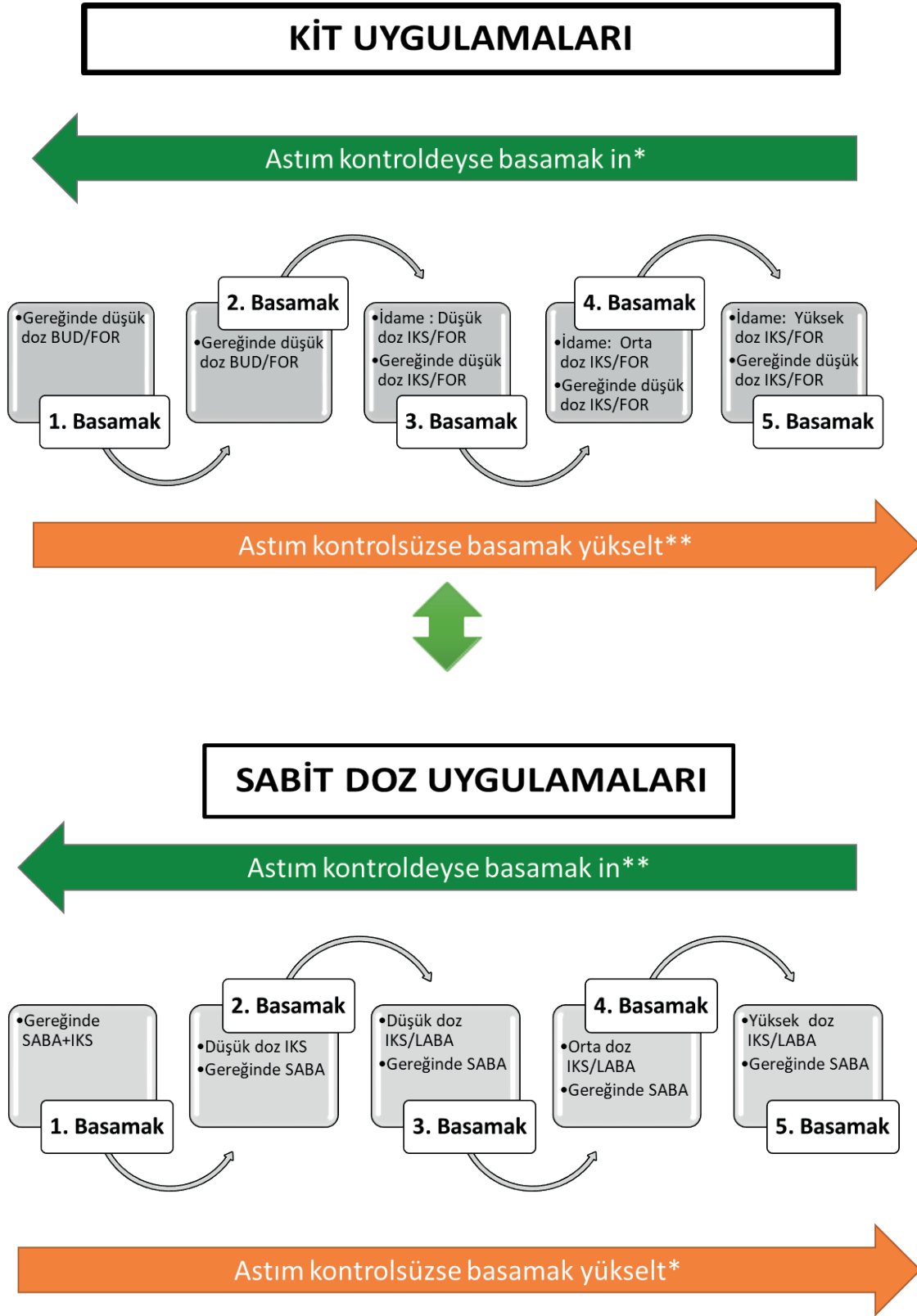
- Sabit doz uygulamalarında İKS dozunda üçer ay aralıklarla %25-50 azaltma önerilir [17,18,22] [**Tablo 10**] [**Şekil 8**] [**Kanıt B/Güçlü öneri**] [**82. öneri, Güçlü uzlaş**] [1, 51,52,55].

Tablo 10. Sabit doz uygulamalarında Basamak inme önerileri [Öneriler 83-90].

Tedavi Basamağı	Kullanılmakta olan ilaçlar	Basamak inme seçenekleri	Kanıt Düzeyi
5. Basamak	Yüksek doz İKS/LABA ve OKS	Yüksek doz İKS/LABA'ya devam edilir, OKS dozu azaltılır [83. öneri, Güçlü uzlaş] D	
		OKS dozunu azaltmak için balgam eozinofilisi ile takip [Öneri şekli üzerinde uzlaş sağlanamamıştır.] B	
		Günaşırı OKS [84. öneri, Uzlaş] D	
		OKS yerine daha yüksek doz İKS [85. öneri, Güçlü uzlaş] D	
		Uzman görüşü al [86. öneri, Güçlü uzlaş] D	
4. Basamak	Orta - yüksek doz İKS/LABA idame	İKS/LABA kombinasyonundaki İKS dozu %50 azaltılır [87. öneri, Güçlü uzlaş] B	
		LABA'nın kesilmesi önerilmez [88. öneri, Güçlü uzlaş] A	
	Yüksek doz İKS ve diğer bir kontrol edici	İKS dozu %50 azaltılarak diğer kontrol ediciye devam edilir [89. öneri, Güçlü uzlaş] B	
3. Basamak	Düşük doz İKS/LABA idame	İKS/LABA günde tek doza düşülür [90. öneri, Uzlaş] D	
		LABA'nın kesilmesi önerilmez [91. öneri, Güçlü uzlaş] A	
	Orta - yüksek doz İKS	İKS dozu %50 azaltılır [82. öneri, Güçlü uzlaş]. B	
2. Basamak	Düşük doz İKS	Günde tek doza geçilir [budesonid, siklesonid, mometazon] [92. öneri, Uzlaş] A	
		Gereğinde düşük doz İKS/FOR tedavisine geçilir [93. öneri, Uzlaş] A	
	Düşük doz İKS	LTRA eklenmesi (zayıf öneri) [94. öneri, Uzlaş] B	
		Gereğinde düşük doz İKS/FOR tedavisine geçilir [93. öneri, Uzlaş] A	
		İnhale İKS'nin tamamen kesilmesi önerilmez [95. öneri, Çoğunluk kararı] A	

Yolaklara Göre Basamak Hareketleri

- Basamak tedavisinde KİT ile konvansiyonel sabit doz uygulamalarından herhangi birinde tedaviye başlanan hastaların Basamak iniş ve çıkışlarının AYNI YOLAKTAN yapılması önerilir [Şekil 7] [Kanıt D /Güçlü öneri] [96. öneri, Güçlü uzlaş] [1].
- Herhangi bir Basamakta yanıtızsızlık ve/veya tedaviye uyum sorunu olduğu düşünüldüğünde bir yolaktan diğerine geçilebilir [Şekil 7] [Kanıt D/Güçlü öneri] [97. öneri, Güçlü uzlaş] [1].



Şekil 7. Yolaklara göre Basamak hareketleri.

Bölüm 7

ÖZEL DURUMLAR

BİRİNCİ BASAMAK SAĞLIK HİZMETİNDE GÖREV ALAN HEKİMLER İÇİN ASTIM TEDAVİSİ VE YÖNETİMİ

- Astımlı olguların birinci ve ikinci Basamak tedavi gerektirenleri birinci Basamak sağlık kuruluşlarında tedavi edilebilirler [**Şekil 2, Tablo 2-3**] [**Kanıt D /Güçlü öneri**] [**98. öneri, Uzlaşı**].
- Bu hastalarda hastaların tek başına SABA kullanımının riskleri nedeni ile İKS tedavinin önerildiği gibi kullanılması için hasta uyumunun yakın takip edilmesi önerilir [**Kanıt D/Güçlü öneri**] [**99. öneri, Güçlü uzlaşı**].
- Birinci basamak hekimlerinin erişkin hastalarını belirli durumlarda uzman doktorlara [Göğüs Hastalıkları; Allerji & İmmünoloji ve İç Hastalıkları uzmanlarına] yönlendirmeleri beklenir [**Tablo 11**] [**Kanıt D/Güçlü öneri**] [**100. öneri, Güçlü uzlaşı**] [58,59].

Tablo 11. Astımlı hastaların uzman doktora gönderilmesi için gerekli durumlar.

1. Tanı güçlüğü yaşanan hastalar
2. Astım ve KOAH ayrımının yapılamadığı veya birlikteliğinin düşünüldüğü olgular [AKO]
3. Astım tedavisinde İKS/LABA kombinasyonu, LABA, LTRA, LAMA gibi uzman reçetesi ve/veya ilaç kullanım raporu gerektiren ilaç kullanımı gereken hastalar
4. Astım kontrolünde güçlük yaşanan olgular
5. Meslek astımı düşünülen astımlı olgular
6. Allerjik tetikleyicilerle tetiklenen ve alerjiye yönelik tetkik gereken hastalar [İmmünoloji & Allerji uzmanına]
7. Komorbiditeler yönünden uzman hekim muayenesi takip ve tedavisi gereken hastalar

- Hastalar birinci basamak tanı ve tedavi merkezlerinden bir üst kuruma yönlendirilirken uygun bir tedavinin başlanarak yönlendirilmesi önerilir [**Kanıt D/Güçlü öneri**] [**101. öneri, Güçlü uzlaşı**].
- Bu kapsamda içinde bulunduğu tedavi basamağına göre uygun dozda İKS başlanması önerilir [**Şekil 2, Tablo 2,3,4**] [**Kanıt A/Güçlü öneri**] [**102. öneri, Güçlü uzlaşı**].
- Basamak 2'de kontrol edilemeyen hastaların sevki durumunda İKS dozu günlük orta doza çıkılarak hastanın uzman doktora yönlendirilmesi önerilir [**Kanıt D/Güçlü öneri**] [**103. öneri, Güçlü uzlaşı**].
- Hastanın maruz kaldığı ve yakınmalarını artıran tetikleyicilere karşı önlemler önerilir [**Kanıt D/Güçlü öneri**] [**104. öneri, Güçlü uzlaşı**].

AĞIR ASTIM NEDENİYLE SEVK

- Ağır astım tanısı öncesi olgularda tanının doğru olduğundan emin olunması, tedaviye uyumunun değerlendirilmesi ve sorun varsa geliştirilmesi, komorbiditelerin uygun şekilde tedavisi ve tetikleyicilerin uygun şekilde kontrolü ve tedavisi yapılması önerilir [**Kanıt /Güçlü öneri**] [**105. öneri, Güçlü uzlaşı**] [1,60].
- Bu koşulların kontrol altında olmasına karşın yüksek doz İKS/LABA tedavi ile kontrol altında olmayan veya bu tedavi azaltıldığı takdirde astım kontrolü kaybolan olgular “ağır astım” olarak tanımlanır [1,60].

- Uzmanlar tarafından takip edilen ve Basamak 4-5'te tanı ve tedavide güçlük yaşanan astımlı olguların özellikle fenotipik değerlendirme yönünden ağır astım konusunda deneyimli merkezlere sevk önerilir [Tablo 12] [Kanıt D /Güçlü öneri] [106. öneri, Güçlü uzlaş] [61-63].

Tablo. 12. Astım alanında uzmanlaşmış merkezlere sevk kriterleri.

Durum	Açıklama
Tanı güçlüğü yaşanan ve/veya ayırıcı tanı için girişimsel işlemler ve testler gereken fakat bunlara ulaşılamayan durumlarda	- İleri solunum testlerinin yapılması [Bronş provokasyon testi; Diffüzyon testi vs] - Allerji testleri - Ayırıcı tanı için gerekli diğer testler/işlemler [Bronkoskopi, radyolojik görüntüleme vs]
Hayatı tehdit edici atak geçirmiş, astım atağı nedeniyle yoğun bakım yatış öyküsü ve mekanik ventilasyon öyküsü olan hastalar	- Tanı ve fenotipik değerlendirme için
Ağır astım tanısı düşünülen ve/veya ağır astım sevk kriterlerini taşıyan hastalar	- Tanı ve fenotipik değerlendirme için
Biyolojik ajan başlanabileceği düşünülen hastalar	- Tanı ve fenotipik değerlendirme için
Belirgin eozinofili gibi bulguları olan hastalar	- Eozinofili etiyojisi [HES, EGPA vb] ve ayırıcı tanısı için değerlendirilir
Meslek astımı şüphesi olan hastalar	- Tanının kesinleştirilmesi, maruziyetin ortadan kaldırılması ve tedavinin düzenlenmesi için
Anafaksi, venom [arı], gıda ve ilaç allerjisi öykülerinin eşlik ettiği astım hastaları	- İmmünoloji ve Allerji Uzmanına yönlendirilir
Allerjik bronkopulmoner aspergillozis, non-steroidal ilaçlarla alevlenme yaşanması	- İmmünoloji ve Allerji Uzmanına yönlendirilir

- Ağır astımlı olgularda fenotipik tedavi öncesi fenotipik olmayan ancak basamak 4-5'te önerilen diğer tedavilerin kullanılması önerilir [Kanıt A/Güçlü öneri] [107. öneri, Uzlaş] [Tablo 13A].
- Bu olgularda fenotipleme çalışmaları yapılarak ülkemizde mevcut olan tedavi seçeneklerine uygunluk yönünden değerlendirilir [Kanıt D/Güçlü öneri] [108. öneri, Güçlü uzlaş] [Tablo 13B].

Tablo 13 [A]. Basamak 5 tedavi kapsamında fenotipik olmayan tedaviler [Öneriler 109-111].

Öneri	Kanıt	Öneri düzeyi	Açıklama
Yüksek doz İKS/ LABA [1,41]	A	Güçlü [109. öneri, Güçlü uzlaş]	<ul style="list-style-type: none"> - İKS dozunun artırılması çoğu hastada minimum yarar sağlamakla birlikte fenotipik tedavi öncesi önerilir. - İKS'lerin sistemik yan etkileri yönünden dikkatli olunmalıdır.
LAMA eklenmesi [64-70]	A-B	Güçlü [110. öneri, Güçlü uzlaş]	<ul style="list-style-type: none"> - Yüksek doz İKS/LABA ile kontrol altında olmayan hastalarda önerilir. - LAMA ayrı bir cihazla [tiotropium] ilave olarak veya 3'lü tedavinin bir parçası olarak [beklometazon-formoterol-glikopironyum, flutikazon furoat-vilanterol-umeclidinyum, mometazon-indakaterol-glikopironyum] reçete edilebilir. - Tedaviye LAMA eklenmesi solunum fonksiyonlarını orta düzeyde etkiler; alevlenmelerin ortaya çıkışını geciktirir. - Kombinasyon şeklinde verilen tedavilerde İKS dozunun en az orta dozda olmasına dikkat edilmelidir. - AKO düşünülen hastada önerilir. - Fenotipik tedavi öncesi başlanması önerilir.
Azitromisin eklenmesi [71, 72]	B	Öneri şekli üzerinde uzlaş sağlanamamıştır.	<ul style="list-style-type: none"> - En az 6 ay süre ile 500 mg haftada 3 gün kullanılmasının yüksek doz İKS/LABA ile astımı kontrol altında olmayan hastalarda yarar sağladığı bildirilmiştir. - QT uzaması ve bakteriyel direnç gelişimi söz konusu olabilir. - Eozinofilik ve non-eozinofilik astımda kullanılmıştır. - Bakteriyel direnç gelişimi yönünden enfeksiyon hastalıkları uzmanına danışılmalıdır.
Düşük doz oral kortikosteroid tedavisi [1, 73-75] [<7.5 mg prednizon eşdeğeri]	D	Zayıf [111. öneri, Çoğunluk kararı]	<ul style="list-style-type: none"> - Ağır astımlı bazı hastalarda yarar sağlayabilir. -Basamak 4-5'te önerilen diğer güçlü öneriler tedaviler ile yanıt olmayan olgularda ciddi yan etkilerin dikkatli ve yakın gözlemi ile bir süre denenebilir.

Tablo 13 [B]. Basamak 5 tedavi kapsamında önerilen fenotipik tedaviler.

Öneri	Kanıt	Öneri düzeyi	Açıklama
Anti-IgE [76-78]	A	Güçlü [112. öneri, Güçlü uzlaşısı]	- Basamak 5 tedavi ile kontrol altında olmayan ve perennial allerjisi olan [tanısal testler ile uyumlu klinik] ve total IgE düzeyi 30-1500 IU/ml arası olan olgularda önerilir.
Anti-IL5 ve IL5R [79-84]	A	Güçlü [113. öneri, Güçlü uzlaşısı]	- Basamak 5 tedaviyle kontrol altına alınamayan eozinofilik astımda önerilir.
Anti-IL4/13 [85,86]	A	Güçlü [114. öneri, Güçlü uzlaşısı]	- Basamak 5 tedaviyle kontrol altına alınamayan eozinofilik astımda önerilir.
Aspirin desensitizasyonu [87-89]	B	Güçlü [115. öneri, Güçlü uzlaşısı]	- NERD tanılı hastalarda Basamak 5 tedaviye rağmen yanıt sağlamayan hastalarda önerilir. Nazal polip nüksünü önleyici etkisi gösterilmiştir. - Yan etkiler yönünden yakın takip gerekir. - KBB hekimleri ile iş birliği içinde Allerji & İmmünoloji uzmanları tarafından yapılması önerilir. - Aspirin desensitizasyonunda 100 mg- 1300 mg arasında dozlar kullanılmaktadır. Ülkemiz tecrübeleri 300 mg'ın genelde yeteceğini göstermektedir. Etkiler daha çok rinit/rinosinüzit ve nazal poliplerdeki inflamasyonun azalması şeklindedir. Astımda atakları önlediği ve oks kullanımını azalttığı gösterilmiştir.
Bronşiyal termoplasti [90,91]	B	Öneri şekli üzerinde uzlaşısı sağlanamamıştır.	- Uzun dönemli sonuçları bilinmemektedir. Klinik araştırma bazında yapılabilir. - Seçilmiş hasta gruplarında deneyimli merkezlerde yapılması yarar sağlayabilir.

ÖKSÜRÜK VARYANT ASTIM

Tek semptom olarak öksürükle seyreden astım tipi “öksürük varyant astım” olarak tanımlanır [92]. Bu olgularda tedavi olarak orta doz İKS/LABA ile tedaviye başlanması, yanıt vermeyen olgularda LTRA eklenmesi, yine yanıtızsızlık durumunda kısa süreli OKS tedavi ile yanıt alındığı gösterilmiştir [116. öneri, Çoğunluk kararı] [93,94]. Tedavilerine kodein 20-30 mg kapsül [kırmızı reçete], günde altı kereye kadar eklendiğinde yararlanan hastalar bildirilmiştir [95].

Bölüm 8

SONUÇ VE ÖNERİLER

Ülkemizde astım tedavisi hastalığın ülkemizde sık görülmesi, önemli bir sağlık hizmeti başvuru nedeni ve özellikle de ağır astımlı hastalar özelinde yüksek maliyet nedeni ile güncelliğini koruyan bir tedavi sürecidir. Güncellenmiş olan tedavi yaklaşımımızdaki bazı önerilerin saha uygulamalarında sıkıntı yaratabileceği öngörülmektedir. Bu kapsamda ülkemizde astım yükünün azaltılması ve kontrolünün sağlanması açısından bireysel, toplumsal ve ülke yöneticileri tarafından bazı düzenlemelerin yapılmasına ve girişimlerin gerçekleşmesine gereksinim vardır. Bu konuda sorunlara yönelik önerilerimiz aşağıda yer almaktadır [Tablo 14].

Tablo 14. Ülkemizde astımda ilaç tedavisi ile ilgili önerilerin uygulanmasının önündeki engeller ve bunlara yönelik öneriler.

Sorunlar/engeller	Öneriler
İKS/FOR tedavisinin ülkemizde Basamak 1 ve 2 için endikasyonunun bulunmaması	1. Bu tedavinin, endikasyon dahiline alınması [Güçlü uzlaş ı]
KİT uygulamasında kurtarıcı ilaç olarak SABA kullanımının olması	2. KİT uygulamasında kurtarıcı ve idamede aynı inhalerin kullanılması gerekirken halen SABA kullanımının olduğu raporlanmıştır. Bu nedenle hekimlerin bu konuda bilgilendirilmeye devam edilmesi önerilir [Güçlü uzlaş ı].
İKS bazlı tedavilerin bazı hekim gruplarınca yazılmaması	3. Başlıca kortikosteroid fobisi kökenli olduğu bildirilmiştir. 4. Hekimlerin bu konuda bilgilendirilmeye devam edilmesi [Güçlü uzlaş ı]
Hafif astımda SABA tedavisinin tek başına kullanımının önemli bir oranda olması	5. Başta birinci basamak sağlık hizmeti veren hekimler olmak üzere tüm alan hekimlerinin bu konuda bilgilendirilmeye devam edilmesi, her SABA kullanımında İKS kullanımının önemini vurgulanması [Güçlü uzlaş ı]
Hafif astımda [Basamak 1] birinci basamak sağlık hizmet veren hekimler için ilk öneri olan her SABA kullanımında İKS de kullanımının uyum yönünden sorun oluşturma potansiyeli	6. İKS/SABA içeren sabit kombinasyon ilaçların kullanıma geçmesi [Güçlü uzlaş ı]
LTRA ilaçların birinci basamak hekimlerce yazılmaması	7. Sağlık mevzuatlarının bu şekilde düzenlenmesi [Çoğunluk kararı]
Basamak 4-5 astımlı hastalarda tiotropium endikasyonunun bulunmaması	8. Bu tedavinin, endikasyon dahiline alınması [Uzlaş ı]
Basamak 4-5 astımlı hastalarda ek tedavi olarak flutikazon furoat-vilanterol-umeklidinyum endikasyonunun bulunmaması	9. Bu tedavinin, endikasyon dahiline alınması [Güçlü uzlaş ı]
Astımda tüm basamaklarda tedaviye uyumun düşük olması	10. Tedaviye uyumlarını artırmaya yönelik hastalara bilgilendirme toplantıları ve benzeri etkinliklerin yapılması [Güçlü uzlaş ı] 11. Birinci basamak sağlık hizmeti veren hekimler ve astım takibi yapan tüm hekimlere bu konuda bilgilendirme toplantıları yapılması [Güçlü uzlaş ı]

Basamak 4-5 astımlı hastaların deneyimli merkezlere sevkini yeterli olmaması	12. Astım takibi yapan tüm hekimlere bu konuda bilgilendirme yapılması [Güçlü uzlaş]
Astım tanı ve tedavi uygulamalarının ülkemizde standart bir şekilde yapılmaması	13. Rehberin tanımına yönelik bilgilendirmelerin yapılması [Güçlü uzlaş] 14. Standart takip formlarının ülke genelinde kullanımına yönelik stratejiler geliştirilmesi [Güçlü uzlaş] 15. Uygun birimlerde astım polikliniklerinin oluşturulması [Güçlü uzlaş]
Astımlı hastaların sosyal ve fiziki destekler yönünden kendi gereksinimlerini sağlamakta sıkıntı çekmeleri [ağır astımlı ve/veya yalnız yaşayan hastalar]	16. Devletin astımlı hastalarının sosyal ve fiziksel gereksinimlerine yönelik destekleyici çalışmalar gerçekleştirmesi [gereğinde eve sağlık hizmeti desteği, eve temizlik desteği, alışveriş desteği vb] [Çoğunluk kararı]

KAYNAKLAR

- Global Strategy for Asthma Management and Prevention 2021 [updated] (Available from: www.ginasthma.org).
- Reddel HK, Bacharier LB, Bateman ED, et al. Global Initiative for Asthma Strategy 2021. Executive summary and rationale for key changes. Arch Bronconeumol 2022 ;58:35-51.
- Expert Panel Working Group of the National Heart, Lung, and Blood Institute [NHLBI] administered and coordinated National Asthma Education and Prevention Program Coordinating Committee [NAEPPCC], Cloutier MM, Baptist AP, et al. 2020 Focused Updates to the Asthma Management Guidelines: A Report from the National Asthma Education and Prevention Program Coordinating Committee Expert Panel Working Group. J Allergy Clin Immunol 2020; 146:1217-70.
- Boulet LP, Vervloet D, Magar Y, Foster JM. Adherence: The goal to control asthma. Clin Chest Med 2012;33:405-17.
- Suissa S, Ernst P, Benayoun S, et al. Low-dose inhaled corticosteroids and the prevention of death from asthma. N Engl J Med 2000;343:332-6.
- Pauwels RA, Pedersen S, Busse WW, et al. Early intervention with budesonide in mild persistent asthma: A randomised, double-blind trial. Lancet 2003;361: 1071-6.
- Adams NP, Bestall JB, Malouf R, et al. Inhaled beclomethasone versus placebo for chronic asthma. Cochrane Database Syst Rev 2005;1:CD002738.
- 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.
- Milgkos M, Bannuru RR, Alkofide H, Kher SR, Schmid CH, Balk EM. Leukotriene-receptor antagonists versus placebo in the treatment of asthma in adults and adolescents: A systematic review and meta-analysis. Ann Intern Med 2015;17:163:756-67.
- Chauhan BF, Ducharme FM. Addition to inhaled corticosteroids of long-acting beta2-agonists versus anti-leukotrienes for chronic asthma. Cochrane Database Syst Rev 2014;24:CD003137.
- Aagaard L, Hansen EH. Adverse drug reactions associated with asthma medications in children: Systematic review of clinical trials. Int J Clin Pharm 2014;36:243-52.
- Reddel HK, FitzGerald JM, Bateman ED, et al. GINA 2019: A fundamental change in asthma management: Treatment of asthma with short-acting bronchodilators alone is no longer recommended for adults and adolescents. Eur Respir J 2019;27;53[6]:1901046.
- Bateman ED, Price DB, Wang HC, et al. Short-acting β_2 -agonist prescriptions are associated with poor clinical outcomes of asthma: The multi-country, cross-sectional SABINA III study. Eur Respir J 2021:2101402.
- Abramson MJ, Bailey MJ, Couper FJ, et al. Are asthma medications and management related to deaths from asthma? Am J Respir Crit Care Med 2001;163:12-18.
- Barnes CB, Ulrik CS. Asthma and adherence to inhaled corticosteroids: Current status and future perspectives. Respir Care 2015;60:455-68.
- O'Byrne PM, Jenkins C, Bateman ED. The paradoxes of asthma management: Time for a new approach? Eur Respir J 2017;50:1701103.
- Beasley R, Bird G, Harper J, et al. The further paradoxes of asthma management: Time for a new approach across the spectrum of asthma severity. Eur Respir J 2018;52:1800694.
- 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.

19. Lazarinis N, Jørgensen L, Ekström T, et al. Combination of budesonide/formoterol on demand improves asthma control by reducing exercise-induced bronchoconstriction. *Thorax* 2014;69: 130–6.
20. O'Byrne PM, FitzGerald JM, Zhong N, et al. The SYGMA programme of phase 3 trials to evaluate the efficacy and safety of budesonide/formoterol given 'as needed' in mild asthma: Study protocols for two randomised controlled trials. *Trials* 2017;10;18:12.
21. 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.
22. 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.
23. Hardy J, Baggott C, Fingleton J, et al. Budesonide-formoterol reliever therapy versus maintenance budesonide plus terbutaline reliever therapy in adults with mild to moderate asthma [PRACTICAL]: a 52-week, open-label, multicentre, superiority, randomised controlled trial. *Lancet* 2019;14;394[10202]:919-28.
24. Park HJ, Huh JY, Lee JS, Lee JS, Oh YM, Lee SW. Comparative efficacy of inhalers in mild-to-moderate asthma: systematic review and network meta-analysis. *Sci Rep* 2022;8;12:5949.
25. Cates CJ, Karner C. Combination formoterol and budesonide as maintenance and reliever therapy versus current best practice [including inhaled steroid maintenance], for chronic asthma in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;30;4:CD007313.
26. Kew KM, Karner C, Mindus SM, Ferrara G. Combination formoterol and budesonide as maintenance and reliever therapy versus combination inhaler maintenance for chronic asthma in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;16;12:CD009019.
27. Papi A, Corradi M, Pigeon-Francisco C, et al. Beclometasone-formoterol as maintenance and reliever treatment in patients with asthma: A double-blind, randomised controlled trial. *Lancet Respir Med* 2013;1:23-31.
28. Bateman ED, Harrison TW, Quirce S, et al. Overall asthma control achieved with budesonide/formoterol maintenance and reliever therapy for patients on different treatment steps. *Respir Res* 2011;12:38.
29. Lin J, Zhou X, Wang C, Liu C, Cai S, Huang M. Symbicort® Maintenance and Reliever Therapy [SMART] and the evolution of asthma management within the GINA guidelines. *Expert Rev Respir Med* 2018;12:191-202.
30. Demoly P, Louis R, Söes-Petersen U, et al. Budesonide/formoterol maintenance and reliever therapy versus conventional best practice. *Respir Med* 2009;103:1623-32.
31. Patel M, Pilcher J, Pritchard A, 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;1:32-42.
32. Jorup C, Lythgoe D, and Bisgaard H, et al. Budesonide/formoterol maintenance and reliever therapy in adolescent patients with asthma. *Eur Respir J* 2018;51:1701688.
33. Sobieraj DM, Weeda ER, Nguyen E, et al. Association of inhaled corticosteroids and long-acting β -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. Agache I, Lau S, Adis CA, et al. EAACI Guidelines on allergen immunotherapy: House dust mite-driven asthma. *Allergy* 2019;74: 855-73.
35. Novakova P, Tiotiu A, Baiardini I, Krusheva B, Chong-Neto H, Novakova S. Allergen immunotherapy in asthma: current evidence. *J Asthma* 2021;58:223-30.
36. JC, Backer V, Kuna P, Prieto L, et al. Efficacy of a house dust mite sublingual allergen immunotherapy tablet in adults with allergic asthma. A randomized clinical trial. *JAMA* 2016;315:1715-25.
37. Canonica GW, Virchow JC, Ziegelmayer P, Ljørring C, Smith IM, Mosbech H. Efficacy and safety of SQ house dust mite [HDM] SLIT-tablet treatment of HDM allergic asthma. *Expert Rev Clin Immunol* 2016;12:805-15.
38. Wongs C, Phinyo P, Sompornrattanaphan M, Krikeerati T, Lumkul L, Thongngarm T. Efficacy and safety of house dust mite sublingual immunotherapy tablet in allergic asthma: A systematic review of randomized controlled trials. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2022 15:S2213-2198[22]00133-7.
39. Agache I, Laculiceanu A, Cojanu C, Spanu D, Rogozea L. Advances in allergen immunotherapy for asthma. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2020;20:602-8.
40. Fritzsche B, Contoli M, Porsbjerg C, et al. Long-term real-world effectiveness of allergy immunotherapy in patients with allergic rhinitis and asthma: Results from the REACT study, a retrospective cohort study. *Lancet Reg Health Eur* 2021;13:100275.
41. Ducharme FM, Ni Chroinin M, Greenstone I, Lasserson TJ. Addition of long-acting beta2-agonists to inhaled corticosteroids versus same dose inhaled corticosteroids for chronic asthma in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;5:CD005535.
42. Papi A, Canonica GW, Maestrelli P, et al. Rescue use of beclomethasone and albuterol in a single inhaler for mild asthma. *N Engl J Med* 2007;356:2040–52.
43. Reddel HK, Busse WW, Pedersen S, et al. Should recommendations about starting inhaled corticosteroid treatment for mild asthma be based on symptom frequency: A post-hoc efficacy analysis of the START study. *Lancet* 2017;389:157–66.

44. Martinez FD, Chinchilli VM, Morgan WJ, et al. Use of beclomethasone dipropionate as rescue treatment for children with mild persistent asthma [TREXA]: A randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2011;19:377:650-7.
45. Camargos P, Affonso A, Calazans G, et al. On-demand intermittent beclomethasone is effective for mild asthma in Brazil. *Clin Transl Allergy* 2018;5:8.
46. Kew KM, Dahri K. Long-acting muscarinic antagonists [LAMA] added to combination long-acting beta2-agonists and inhaled corticosteroids [LABA/ICS] versus LABA/ICS for adults with asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2016: Cd011721.
47. Rodrigo GJ, Castro-Rodriguez JA. What is the role of tiotropium in asthma?: A systematic review with meta-analysis. *Chest* 2015;147:388-96.
48. Trinh HKT, Lee SH, Cao TBT, Park HS. Asthma pharmacotherapy: an update on leukotriene treatments. *Expert Rev Respir Med* 2019;13:1169-78.
49. Makary CA, Holmes T, Unsal A, et al. Long-term role of zileuton in the treatment of chronic rhinosinusitis in aspirin exacerbated respiratory disease. *Am J Otolaryngol* 2022;43:103227.
50. Ramírez-Jiménez F, Vázquez-Corona A, Sánchez-de la Vega Reynoso P, et al. Effect of LTRA in L-ASA challenge for aspirin-exacerbated respiratory disease diagnosis. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2021;9:1554-61.
51. Koskela HO, Purokivi MK, Kokkarinen J. Stepping down from combination asthma therapy: The predictors of outcome. *Respir Med* 2016;117:109-15.
52. Bloom CL, de Preux L, Sheikh A, et al. Health and cost impact of stepping down asthma medication for UK patients, 2001-2017: A population-based observational study. *PLOS Med* 2020;17:e1003145.
53. Ahmad S, Kew KM, Normansell R. Stopping long-acting beta2-agonists [LABA] for adults with asthma well controlled by LABA and inhaled corticosteroids. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; Cd011306.
54. DiMango E, Rogers L, Reibman J, et al. Risk factors for asthma exacerbation and treatment failure in adults and adolescents with well-controlled asthma during continuation and step-down therapy. *Ann Am Thorac Soc* 2018;15:955-61.
55. Papi A, Nicolini G, Crimi N, et al. Step-down from high dose fixed combination therapy in asthma patients: a randomized controlled trial. *Respir Res* 2012;13:54.
56. 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.
57. Hagan JB, Samant SA, Vocheck GW, et al. The risk of asthma exacerbation after reducing inhaled corticosteroids: A systemic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Allergy* 2014;69:510-4.
58. Orozco-Beltrán D, Carratalá-Munuera C, Arriero JM, et al. Management and referral of patients with severe and poorly controlled asthma in primary care. *Fam Pract* 2016;33:678-83.
59. Blanco Aparicio M, Delgado Romero J, Molina París J, et al. Referral Criteria for Asthma: Consensus Document. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2019;29:422-30.
60. 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.
61. Jackson DJ, Butler C, Chaudhuri R, Pink K, Niven R, Prigmore S, Renwick C, Calvert J. Recommendations following a modified UK-Delphi consensus study on best practice for referral and management of severe asthma. *BMJ Open Respir Res* 2021;8:e001057.
62. Benfante A, Principe S, Battaglia S, Scichilone N. Are biological drugs effective and safe in older severe asthmatics? *Expert Opin Drug Saf* 2019;18:369-80.
63. Hardtstock F, Krieger J, Wilke T, et al. Use of biologic therapies in the treatment of asthma - A comparative real world data analysis on healthcare resource utilization and costs before and after therapy initiation. *J Asthma Allergy* 2022;15:407-18.
64. Kerstjens HA, Disse B, Schröder-Babo W, et al. Tiotropium improves lung function in patients with severe uncontrolled asthma: A randomized controlled trial. *J Allergy Clin Immunol* 2011;128:308-14.
65. Kerstjens HA, Engel M, Dahl R, et al. Tiotropium in asthma poorly controlled with standard combination therapy. *N Engl J Med* 2012;367:1198-207.
66. Brittain D, D'Andrea P, Gruen E, et al. A review of the unique drug development strategy of indacaterol acetate/glycopyrronium bromide/mometasone furoate: A first-in-class, once-daily, single-inhaler, fixed-dose combination treatment for asthma. *Adv Ther* 2022 Jan 24. doi: 10.1007/s12325-021-02025-w.
67. de Llano LP, Naval E, Mejía N, Domínguez-Ortega J. Inhaled indacaterol/glycopyrronium/mometasone furoate fixed-dose combination in moderate-to-severe asthma. *Expert Rev Respir Med* 2022;16:1-15.
68. Qin J, Wang G, Han D. Benefits of LAMA in patients with asthma-COPD overlap: A systematic review and meta-analysis. *Clin Immunol* 2022;237:108986.

69. Rogliani P, Ritondo BL, Puxeddu E, Cazzola M, Calzetta L. Impact of long-acting muscarinic antagonists on small airways in asthma and COPD: A systematic review. *Respir Med* 2021;189:106639.
70. Agusti A, Fabbri L, Lahousse L, Singh D, Papi A. Single inhaler triple therapy [SITT] in asthma: Systematic review and practice implications. *Allergy* 2022;77:1105-13.
71. Pollock J, Chalmers JD. The immunomodulatory effects of macrolide antibiotics in respiratory disease. *Pulm Pharmacol Ther* 2021;71:102095.
72. Undela K, Goldsmith L, Kew KM, Ferrara G. Macrolides versus placebo for chronic asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2021;11:CD002997.
73. Bakakos P, Kostikas K, Loukides S, et al. Reducing Tolerance for SABA and OCS towards the Extreme Ends of Asthma Severity. *J Pers Med* 2022;12:504. doi: 10.3390/jpm12030504. PMID: 35330503; PMCID: PMC8949541.
74. Volmer T, Effenberger T, Trautner C, Buhl R. Consequences of long-term oral corticosteroid therapy and its side-effects in severe asthma in adults: A focused review of the impact data in the literature. *Eur Respir J* 2018;52:1800703.
75. Calzetta L, Aiello M, Frizzelli A, Bertorelli G, Rogliani P, Chetta A. Oral corticosteroids dependence and biologic drugs in severe asthma: Myths or facts? A systematic review of Real-World Evidence. *Int J Mol Sci* 2021;22:7132.
76. Normansell R, Walker S, Milan SJ, Walters EH, Nair P. Omalizumab for asthma in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;1:CD003559.
77. MacDonald KM, Kavati A, Ortiz B, Alhossan A, Lee CS, Abraham I. Short- and long-term real-world effectiveness of omalizumab in severe allergic asthma: systematic review of 42 studies published 2008-2018. *Expert Rev Clin Immunol* 2019;15:553-69.
78. Gon Y, Maruoka S, Mizumura K. Omalizumab and IgE in the control of severe allergic asthma. *Front Pharmacol* 2022;13:839011.
79. Liu Y, Zhang S, Li DW, Jiang SJ. Efficacy of anti-interleukin-5 therapy with mepolizumab in patients with asthma: a meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *PLoS One* 2013;8:e59872.
80. Powell C, Milan SJ, Dwan K, Bax L, Walters N. Mepolizumab versus placebo for asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;7:CD010834.
81. Charles D, Shanley J, Temple SN, Rattu A, Khaleva E, Roberts G. Real-world efficacy of treatment with benralizumab, dupilumab, mepolizumab and reslizumab for severe asthma: A systematic review and meta-analysis. *Clin Exp Allergy* 2022 doi: 10.1111/cea.14112.
82. FitzGerald JM, Bleecker ER, Nair P, et al. Benralizumab, an antiinterleukin-5 receptor α monoclonal antibody, as add-on treatment for patients with severe, uncontrolled, eosinophilic asthma [CALIMA]: a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet* 2016;388:2128-41.
83. 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.
84. Li J, Wang F, Lin C, et al. The efficacy and safety of reslizumab for inadequately controlled asthma with elevated blood eosinophil counts: A systematic review and meta-analysis. *J Asthma* 2017;54:300-7.
85. Grey A, Katelaris CH. Dupilumab in the treatment of asthma. *Immunotherapy* 2019;11:859-872.
86. Domingo C, Maspero JF, Castro M, et al. Dupilumab efficacy in steroid-dependent severe asthma by baseline oral corticosteroid dose. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2022;7:2213-198.
87. Eraso I, Sangiovanni S, Morales EI, Fernández-Trujillo L. Aspirin desensitization in NSAID-exacerbated respiratory disease and its outcomes in the clinical course of asthma: A systematic review of the literature and meta-analysis. *PLoS One* 2021;16:e0247871.
88. Stevens WW, Jerschow E, Baptist AP, et al. The role of aspirin desensitization followed by oral aspirin therapy in managing patients with aspirin-exacerbated respiratory disease: A Work Group Report from the Rhinitis, Rhinosinusitis and Ocular Allergy Committee of the American Academy of Allergy, Asthma & Immunology. *J Allergy Clin Immunol* 2021;147:827-44.
89. Larivée N, Chin CJ. Aspirin desensitization therapy in aspirin-exacerbated respiratory disease: A systematic review. *Int Forum Allergy Rhinol* 2020;10:450-64.
90. Desai D, Brightling C. Cough due to asthma, cough-variant asthma and non-asthmatic eosinophilic bronchitis. *Otolaryngol Clin North Am* 2010;43:123-30.
91. Torrego A, Herth FJ, Munoz-Fernandez AM, et al. Bronchial Thermoplasty Global Registry [BTGR]: 2-year results. *BMJ Open* 2021;11:e053854.
92. Chupp G, Kline JN, Khatri SB, et al. Bronchial thermoplasty in patients with severe asthma at 5 years: The Post-FDA Approval Clinical Trial evaluating bronchial thermoplasty in severe persistent asthma study. *Chest* 2022;161:614-28.
93. Desai D, Brightling C. Cough due to asthma, cough-variant asthma and non-asthmatic eosinophilic bronchitis. *Otolaryngol Clin North Am* 2010;43:123-30.
94. Niimi A. Narrative Review: How long should patients with cough variant asthma or non-asthmatic eosinophilic bronchitis be treated? *J Thorac Dis* 2021;13:3197-214.
95. Nakajima T, Nagano T, Nishimura Y. Retrospective analysis of the starting dose of combined ICS/LABA for cough-variant asthma and cough-predominant asthma. *In Vivo* 2022;36:949-53.
96. Chung KF. Pathophysiology and therapy of chronic cough. *Minerva Med* 2005;96:29-40.