

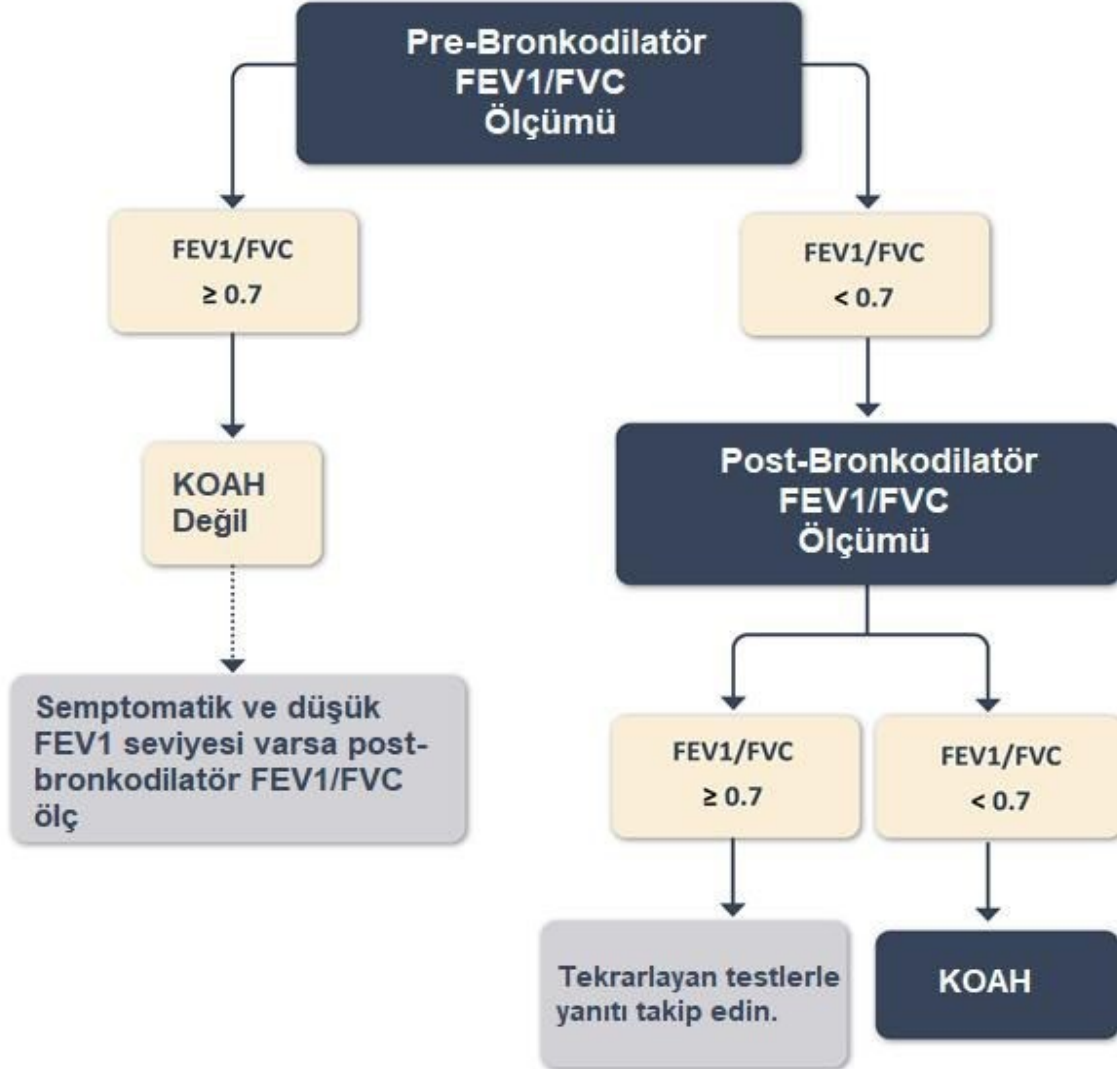
GOLD 2025 Raporu & KOAHA'ta Uzun Süreli Tedavi

Dr.Gülistan Karadeniz

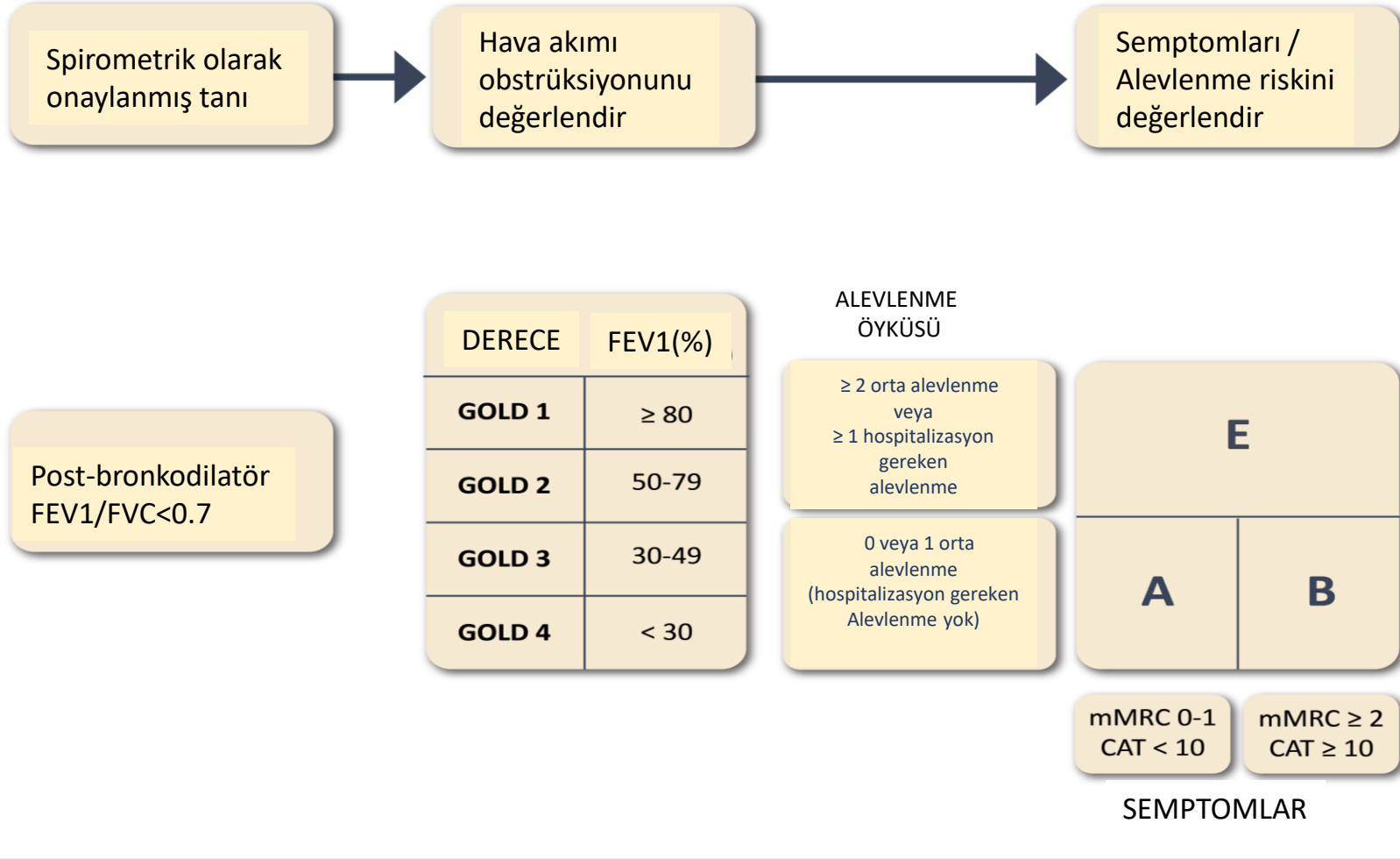
SBÜ.Dr.Suat Seren Göđüs Hastalıkları ve Cerrahisi SUAM/ İzmir



Pre- ve Post- Bronkodilatör Spirometri



GOLD ABE DEĞERLENDİRMESİ

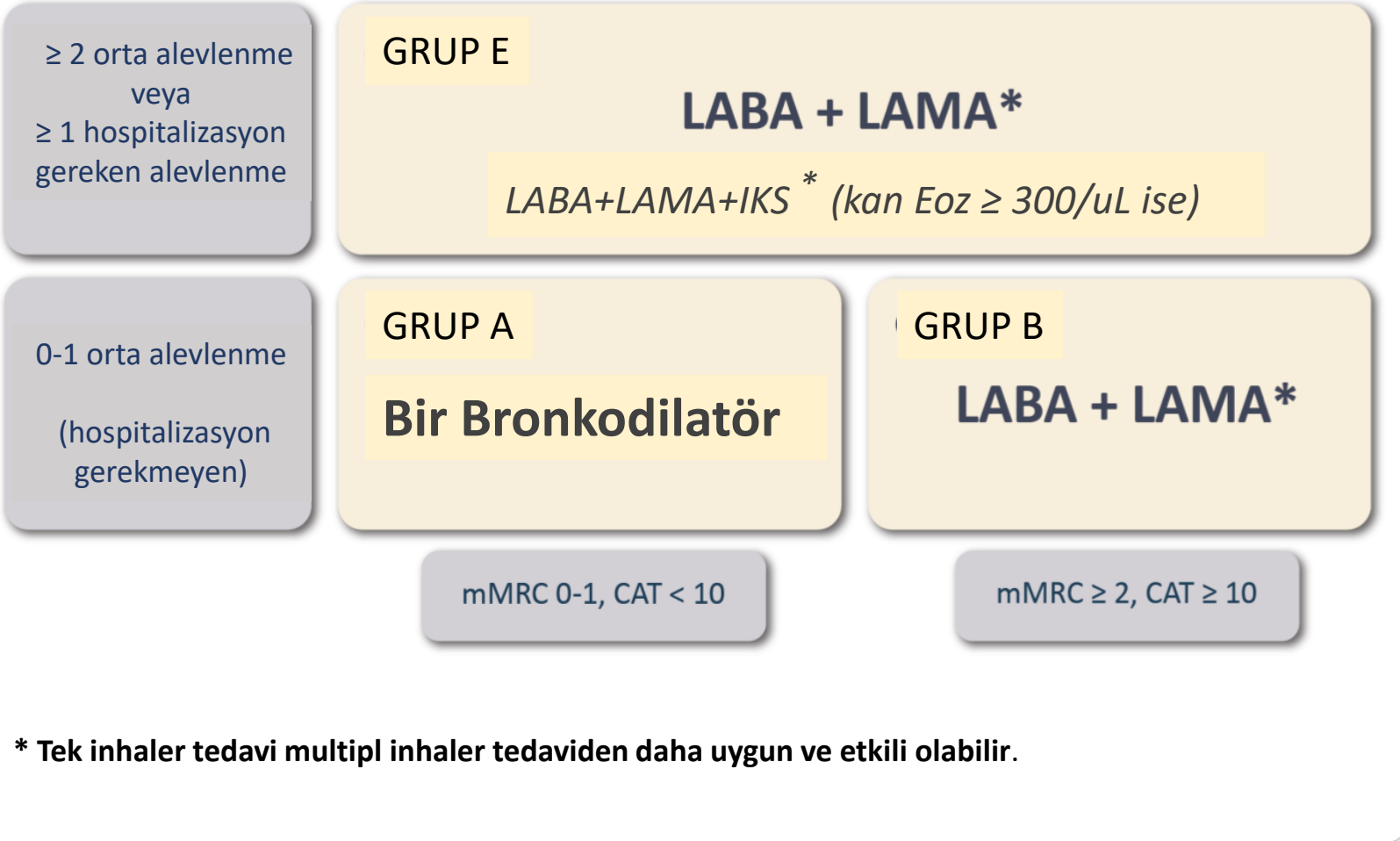


Modifiye MRC Dispne Skalası

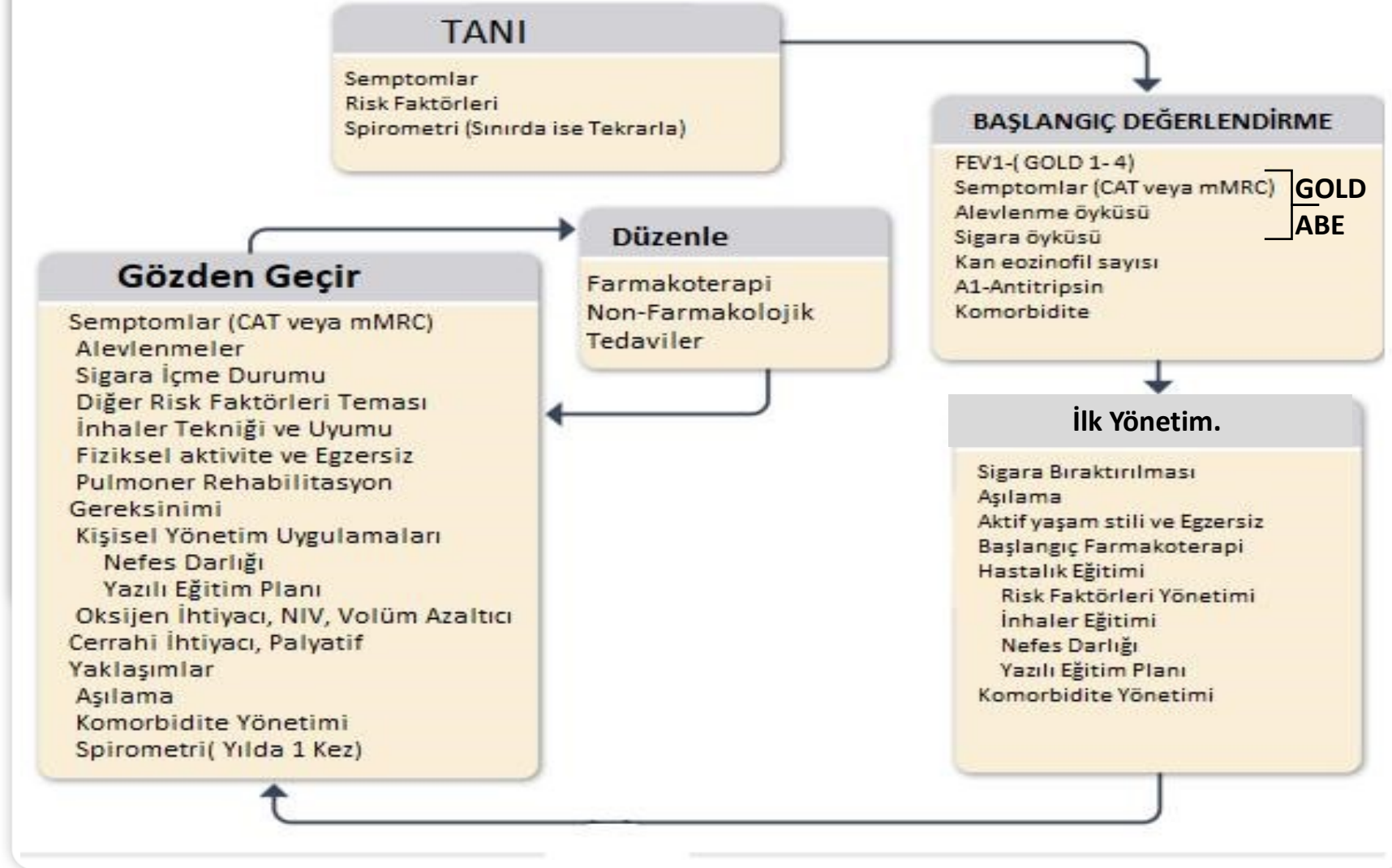
Derece	Tanım
mMRC 0	Yalnızca ağır egzersiz sırasında nefesim daralıyor
mMRC 1	Yalnızca düz yolda hızlı yürüdüğümde ya da hafif yokuş çıkarken nefesim daralıyor
mMRC 2	Nefes darlığım nedeniyle düz yolda kendi yaşıtlarıma göre daha yavaş yürümek ya da ara ara durup dinlenmek zorunda kalıyorum
mMRC 3	Düz yolda 100m ya da birkaç dakika yürüdükten sonra nefesim daralıyor ve duruyorum
mMRC 4	Nefes darlığım yüzünden evden çıkamıyorum veya giyinip soyunurken nefes darlığım oluyor



Başlangıç Farmakolojik Tedavi



KOAH Yönetimi

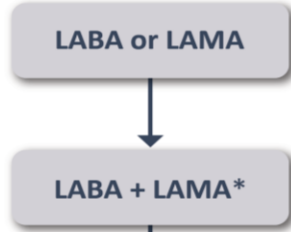


GOLD 2025



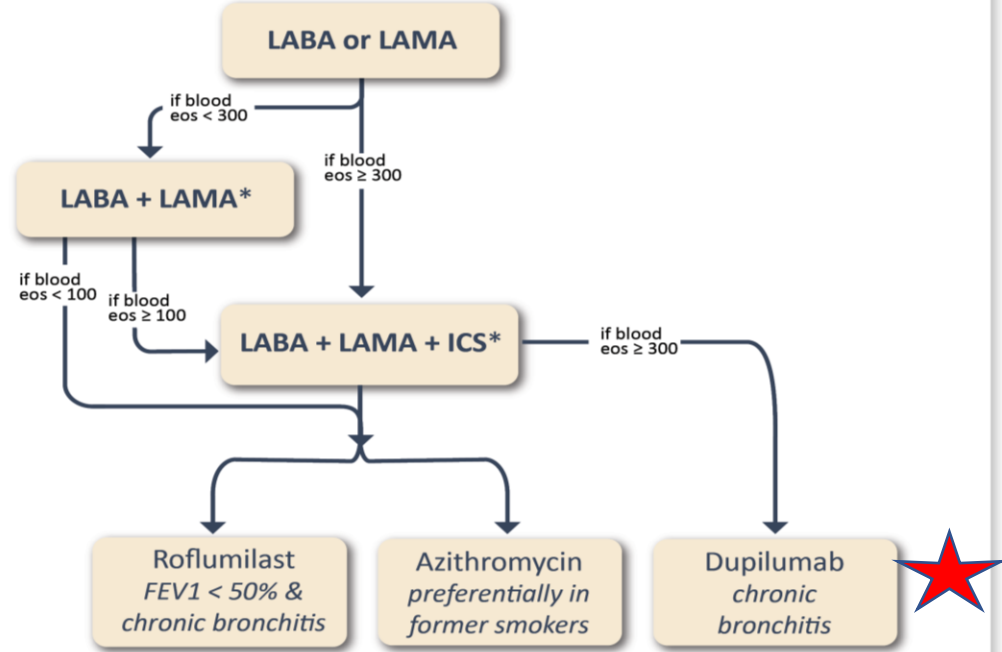
Takip Farmakolojik Tedavi

DİSPNE



- İnhaler cihazını veya molekülü değiştirmeyi düşün
- Non-farmakolojik tedavileri uygula
- Ensifentrin eklemeyi düşün
- Dispnenin diğer nedenlerini araştır (ve tedavi et)

ALEVLENMELER



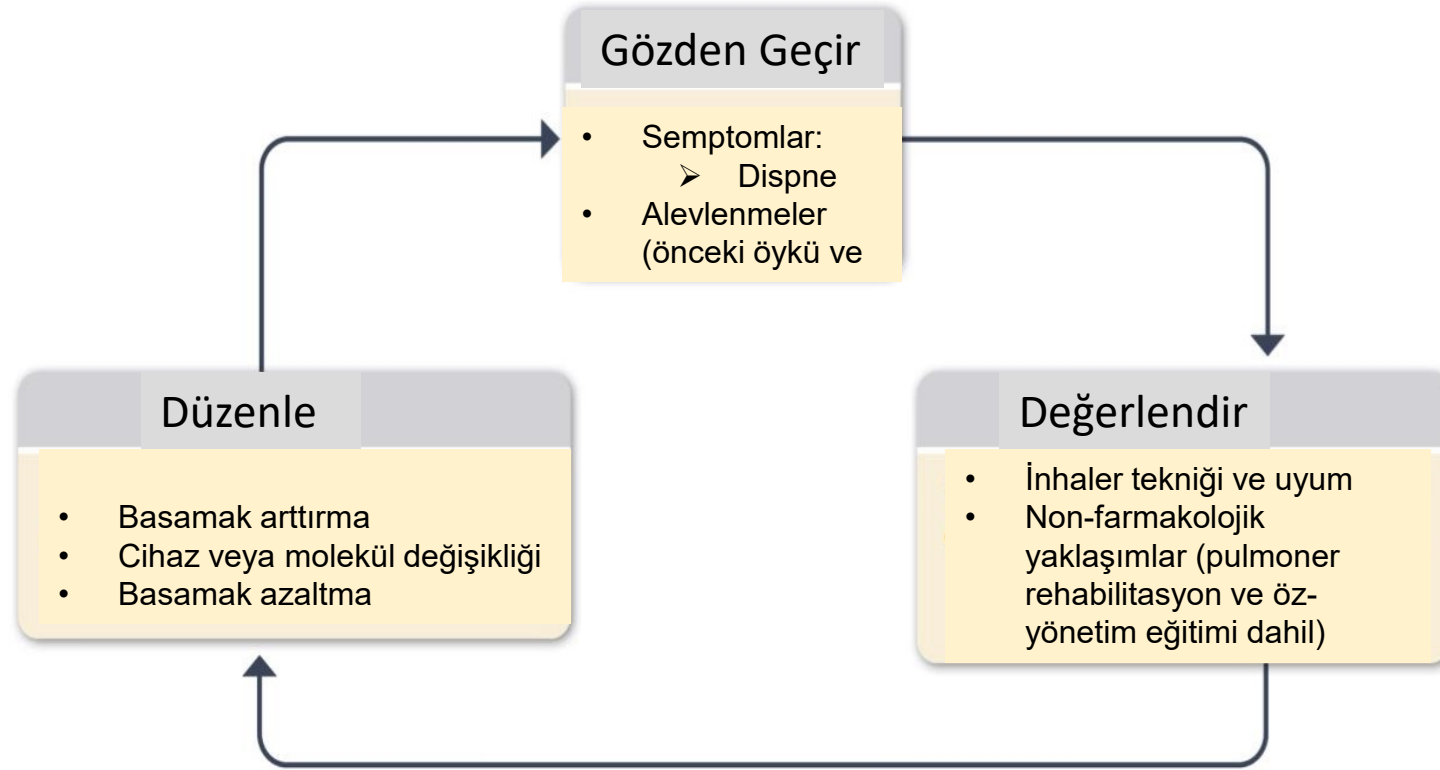
* Tek inhaler tedavi multipl inhaler tedaviden daha uygun ve etkili olabilir.

Pnömoni veya diğer yan etkiler varsa IKS kesilmesi düşünülebilir. Kan Eoz ≥ 300 h/uL olan IKS kesilen vakada alevlenme olasılığı daha yüksek.

Alevlenmeler, yıllık alevlenme sayısını ifade eder.



Yönetim Döngüsü



Stabil KOAH için Aşılama

KOAH hastası ilgili yerel rehberlerin doğrultusunda tavsiye edilen tüm aşıları olmalıdır:

- Yıllık İnfluenza aşısı (**Kanıt B**)
- COVID (SARS-CoV-2) aşısı için DSÖ ve CDC'nin güncel tavsiyelerine göre yapılmalı (**Kanıt B**)
- Ya tek doz 21-valan Konjuge Pnömonokok aşısı (PCV21), ya da tek doz PCV20 CDC'nin önerdiği gibi önerilmektedir (**Kanıt B**). Pnömonokok aşısının KOAH hastalarında alevlenmesi ve Toplum Kökenli Pnömoni sıklığını azalttığı gösterilmiştir (**Kanıt B**).
- Respiratuar Sinsityal Virüs aşısı; ≥ 60 yaş bireyler ve/veya kronik kalp veya akciğer hastalığı olanlara CDC tarafından önerilmektedir (**Kanıt A**).
- Tdap (dTdap/dTPa); CDC'nin önerdiği gibi adolesan dönemde aşı olmayan KOAH hastaları için boğmaca (kronik öksürük) karşı koruyucudur (**Kanıt B**).
- Zoster aşısı; CDC'nin önerdiği gibi >50 yaş KOAH hastaları için zona hastalığına karşı koruduğu için önerilmektedir (**Kanıt B**).



KOAH'ta İdame Tedaviler

Generic Drug Name	Inhaler Type	Nebulizer	Oral/Injectable Delivery	Duration of Action
BETA₂-Agonists				
Short-acting (SABA)				
Fenoterol	MDI	✓	tablet, solution	variable
Levalbuterol	MDI	✓		variable
Salbutamol (albuterol)	MDI & DPI	✓	syrup, tablet	variable
Terbutaline	DPI		tablet	variable
Long-acting (LABA)				
Arformoterol		✓		12 hours
Formoterol	DPI	✓		12 hours
Indacaterol	DPI			24 hours
Olodaterol	SMI			24 hours
Salmeterol	MDI & DPI			12 hours
Anticholinergics				
Short-acting (SAMA)				
Ipratropium bromide	MDI	✓		6-8 hours
Oxipropium bromide	MDI	✓		7-9 hours
Long-acting (LAMA)				
Aclidinium bromide	DPI			12 hours
Glycopyrronium bromide	DPI		solution	variable
Tiotropium	DPI, SMI, MDI			24 hours
Umeclidinium	DPI			24 hours
Glycopyrronium		✓		12 hours
Revefenacin		✓		24 hours
Combination Short-Acting Beta₂-Agonist Plus Anticholinergic in One Device (SABA+SAMA)				
Fenoterol/ipratropium	SMI	✓		6-8 hours
Salbutamol/ipratropium	SMI, MDI	✓		variable
Combination Long-Acting Beta₂-Agonist Plus Anticholinergic in One Device (LABA+LAMA)				
Formoterol/aclidinium	DPI			12 hours
Formoterol/glycopyrronium	MDI			12 hours
Indacaterol/glycopyrronium	DPI			12-24 hours
Vilanterol/umeclidinium	DPI			24 hours
Olodaterol/tiotropium	SMI			24 hours
Methylxanthines				
Aminophylline			solution, injectable	variable
Theophylline (SR)			tablet, capsule, elixir, solution, injectable	variable
Combination of Long-Acting Beta₂-Agonist Plus Corticosteroid in One Device (LABA+ICS)				
Formoterol/beclometasone	MDI, DPI			12 hours
Formoterol/budesonide	MDI, DPI			12 hours
Formoterol/mometasone	MDI			12 hours
Salmeterol/fluticasone propionate	MDI, DPI			12 hours
Vilanterol/fluticasone furoate	DPI			24 hours
Triple Combination in One Device (LABA+LAMA+ICS)				
Fluticasone/umeclidinium/vilanterol	DPI			24 hours
Beclometasone/formoterol/glycopyrronium	MDI, DPI			12 hours
Budesonide/formoterol/glycopyrrolate	MDI			12 hours
Phosphodiesterase-3 and/or -4 Inhibitors				
Roflumilast			tablet	24 hours
Enfentrine		✓		12 hours
Mucolytic Agents				
Erdosteine			capsule, suspension	12 hours
Carbocysteine†			capsule, packet, solution, syrup	6-8 hours
N-acetylcysteine†		✓	solution, tablet	2-6 hours
Biologics				
Dupilumab			injectable	2 weeks

*This list is not exhaustive. Not all formulations are available in all countries. In some countries other formulations and dosages may be available. †Dosing regimens are under discussion. MDI = metered dose inhaler; DPI = dry powder inhaler; SMI = soft mist inhaler. Note that glycopyrrolate & glycopyrronium are the same compound.



GOLD 2025

Stabil KOAH'ta Bronkodilatörler

- İnhaler bronkodilatörler (BD) KOAH tedavisinde semptom yönetiminde temel tedavidir **(Kanıt A)**
- İnhaler bronkodilatörler, oral bd tercih edilir **(Kanıt A)**.
- SABA ve SAMA'nın düzenli ve gerektiğinde kullanımı FEV1 ve semptomları iyileştirir **(Kanıt A)**
- FEV1 ve semptomları iyileştirmede SABA ve SAMA'nın birlikte kullanımı, bu ilaçların tek başına kullanımına göre daha etkilidir **(Kanıt A)**
- Sadece ara sıra dispnesi olan hastalar hariç, LABA ve LAMA'lar kısa etkili ajanlara tercih edilir **(Kanıt A)**
- LABA ve LAMA'lar akciğer fonksiyonunu, dispneyi, sağlık durumunu iyileştirir ve alevlenme sıklığını azaltır **(Kanıt A)**
- Alevlenme **(Kanıt A)** ve hospitalizasyon sıklığını **(Kanıt B)** azaltmada LAMA'lar LABA'lara göre daha etkilidir.
- Uzun etkili BD tedavisi başlanacağına LABA+LAMA kombinasyonu tercih edilir. Tekli uzun etkili bd kullanan persistan semptomu olan hastalarda ikili uzun etkili tedaviye basamak arttırmak gerekir **(Kanıt A)**.
- LABA+LAMA kombinasyonu FEV1'i artırmada ve semptomları azaltmada monoterapiden üstündür (Kanıt A). LABA+LAMA kombinasyonu alevlenme sıklığını azaltmada monoterapiye üstündür (Kanıt B).
- Tek cihaz ile tedavi, multipl cihaz ile tedaviden daha uygun ve etkili olabilir.
- **Ensifentrin**; akc fonksiyonu **(Kanıt A)**, dispne **(Kanıt A)** ve yaşam kalitesinde **(Kanıt A)** anlamlı iyileşme sağlar.
- Stabil KOAH'ta Teofilin az miktarda bronkodilatör etkiye sahiptir **(Kanıt A)** ve orta dereceli semptomatik yarar sağlar **(Kanıt B)**.



Stabil KOAH'ta Anti-inflamatuar Tedaviler

Inhale Kortikosteroidler

(IKS)

- IKS ile düzenli tedavi, özellikle ağır hastalarda pnömoni riskini artırır(**Kanıt A**).
- LABA/IKS kombinasyonu, orta-çok ağır alevlenmeleri olan KOAH hastalarında, alevlenmeleri azaltmada, yaşam kalitesi ve akciğer fonksiyonunu iyileştirmede mono komponentlerinden daha etkilidir (**Kanıt A**).
- KOAH'ta LABA/IKS kullanımını teşvik etmiyoruz. **IKS için bir endikasyon var ise, LABA/LAMA/IKS** kombinasyonunun LABA/IKS'ye üstün olduğu gösterilmiş, bu nedenle tercih edilen seçimdir.
- LABA/LAMA/IKS üçlü inhale tedavi; LABA/IKS, LABA/LAMA ve LAMA tedavileri ile karşılaştırıldığında, akciğer fonksiyonları, semptomlar ve yaşam kalitesini iyileştirir ve alevlenmeleri azaltır (**Kanıt A**). Son veriler LABA/LAMA fix doz kombinasyon tedavisine karşı üçlü inhale tedavilerin; semptomatik, sık ve/veya ağır alevlenmeleri olan KOAH hastalarında mortalite üzerine faydalı etkilerini desteklemektedir.
- KOAH'lı hastalarda astım özellikleri varsa, tedavi her zaman bir IKS içermelidir.
- IKS kullanımından bağımsız, kan Eoz sayısı <%2 olanlarda pnömoni riskinin arttığının kanıtları mevcuttur (**Kanıt C**).
- Kombinasyon tek veya multipl inh tedavi ile verilebilir. Tek inh tedavi, multipl inh tedaviden daha uygun ve etkili olabilir.

Oral Glukokortikoidler

- Uzun süreli oral kortikosteroid kullanımı; faydalarının kanıtı olmamakla(Kanıt C) birlikte, çok sayıda yan etkilere(Kanıt A) sahiptir.

PDE İnhibitörleri

- Kronik Bronşitli, ağır-çok ağır, alevlenmel öyküsü olan KOAH hastalarında; **Roflumilast** akciğer fonksiyonlarını iyileştirir, orta ve ağır alevlenmeleri azaltır (**Kanıt A**).
- **Ensifentirin** akciğer fonksiyonlarını iyileştirir (**Kanıt A**) fakat alevlenmeler üzerine etkisi değerlendirilmemiştir.



Stabil KOAH'ta Anti-inflamatuar Tedaviler

Antibiyotikler

- Uzun dönem Azitromisin ve Eritromisin alevlenme sıklığını azaltır **(Kanıt A)**.
- Uygun tedaviye rağmen alevlenmeleri olan tercihen (ancak yalnızca değil) eski sigara içenlerde Azitromisin düşünülebilir **(Kanıt B)**.
- Azitromisin ile tedavi; bakteriyel direnç artışı **(Kanıt A)** ve işitme kaybı **(Kanıt B)** ile ilişkilidir.

Mukoregülatuar & Antioksidanlar

- Seçilmiş popülasyonda düzenli Erdosteine, Karbosisteine ve NAC gibi mukolitikler, alevlenme riskini azaltır **(Kanıt B)**.
- Antioksidan mukolitikler seçilmiş hastalarda tavsiye edilir **(Kanıt A)**.

Biyolojikler

- Kronik bronşiti, alevlenme öyküsü olan orta-ağır KOAH hastalarında kan Eozinofil sayısı $\geq 300/\mu\text{L}$;
Dupilumab alevlenmeleri azaltır, akciğer fonksiyonu ve yaşam kalitesini iyileştirir **(Kanıt A)**

Diğer Anti-inflamatuar Ajanlar

- Sitatin tedavisi alevlenmeleri önlemek için önerilmez **(Kanıt A)**.
- Simvastatin, statin endikasyonu olmayan artmış alevlenmeleri olan KOAH hastalarında alevlenmeleri önlemez **(Kanıt A)**. Fakat gözlemsel çalışmalar kardiyovasküler ve metabolik endikasyonlar için statin kullanan KOAH hastalarında bazı pozitif etkilere sahip olabildiğini destekler **(Kanıt C)**.
- Lökotren modifiye ediciler, KOAH hastalarında yeterince test edilmemiştir.



IKS TEDAVİSİ BAŞLARKEN DİKKAT EDİLECEKLER

Uzun etkili bronkodilatöre IKS eklenirken dikkat edilmesi gereken faktörler
(IKS kesilmesi düşünüldüğünde ise durum farklı)

GÜÇLÜ-ŞEKİLDE KULLANIMINI DESTEKLER

- . KOAH Alevlenme nedeniyle hospitalizasyon öyküsü
- . ≥ 2 orta KOAH alevlenme/yıl
- . Kan eozinofil sayısı ≥ 300 h/ μ l
- . Eşlik eden Astım öyküsü

KULLANIMINI DESTEKLER

- . 1 orta KOAH alevlenmesi/yıl
- . Kan eozinofil sayısı 100-300 h/ μ l

KULLANIMINA KARŞI

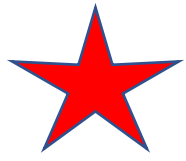
- . Tekrarlayan pnömoni olayları
- . Kan eozinofil sayısı < 100 h/ μ l
- . Mikobakteriyal enfeksiyon öyküsü

#despite appropriate long-acting bronchodilator maintenance therapy (see Table 3.4 and Figure 4.3 for recommendations);

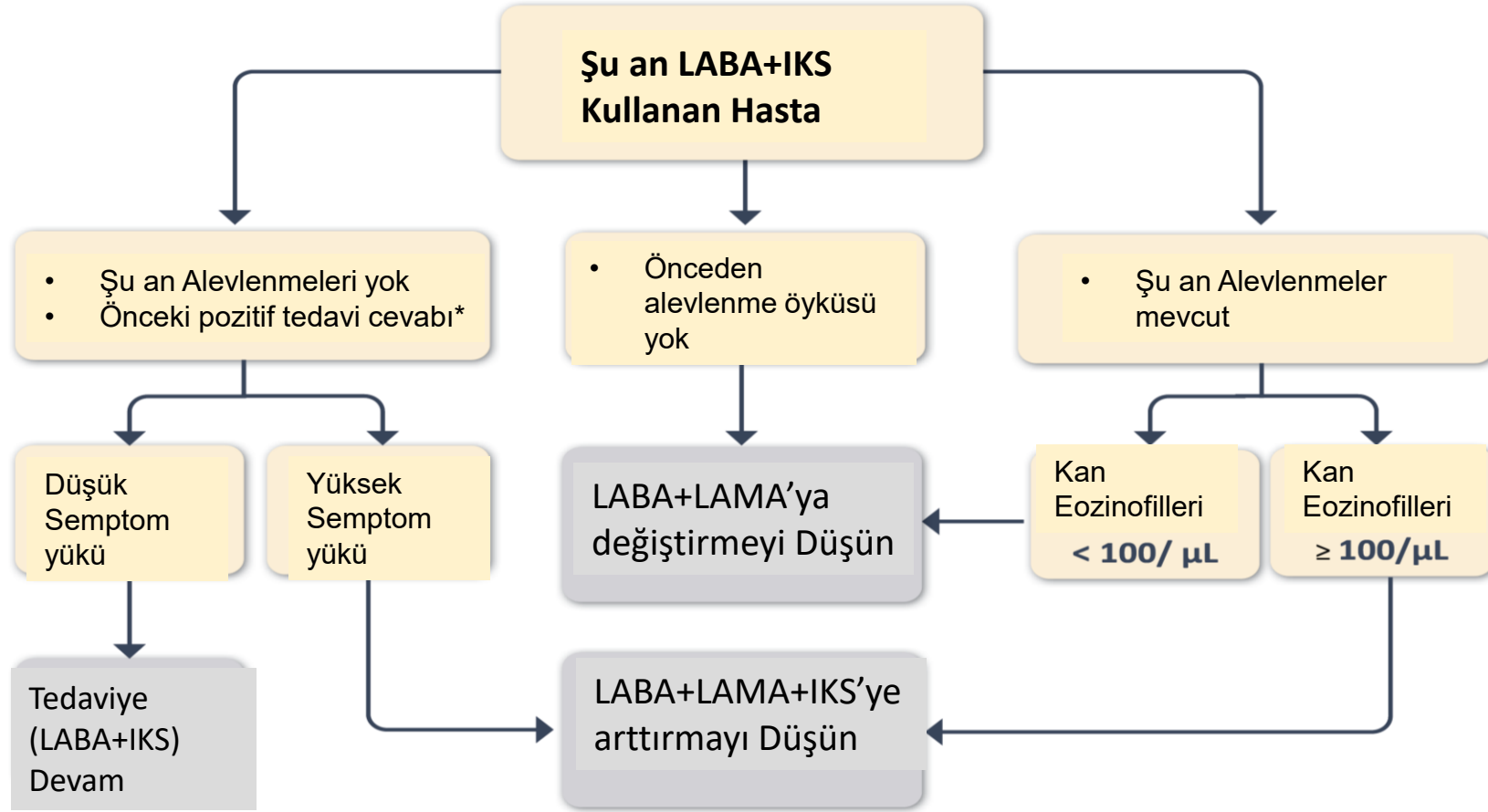
*note that blood eosinophils should be seen as a continuum; quoted values represent approximate cut-points; eosinophil counts are likely to fluctuate.

Adapted from & reproduced with permission of the © ERS 2019: *European Respiratory Journal* 52 (6) 1801219; DOI: 10.1183/13993003.01219-2018 Published 13 December 2018





LABA+IKS Kullanan Hastanın Yönetimi



* Hastanın önceden alevlenmeleri varmış ve LABA+IKS tedavisine cevap vermiş.



Fosfodiesteraz-4 (PDE-4) İnhibitörü

- PDE-4 inh (**Roflumilast**); cAMP'nin intrasellüler yıkımını azaltarak anti-inflamatuar etkili, 1x1 Oral
- Alevlenme öyküleri olan, ağır-çok ağır KOAH (<%50 FEV1), kronik bronşit => orta ve ağır alevlenmeleri azalttığı gösterilmiştir.
- Ayrıca LABA/IKS veya uzun etkili BD tedavilere eklendiğinde akciğer fonksiyonları üzerine de etkili olmuştur.
- Alevlenme nedeniyle hospitalize olan hastalarda faydalarının daha fazla olduğu görülmüş.
- Yan etkiler: inhaler ilaçlardan daha fazla yan etkiye sahip. En sık; ishal, mide bulantısı, iştahsızlık, kilo kaybı, karın ağrısı, uyku bozukluğu ve baş ağrısıdır. Yan etkiler klinik çalışmalarda hastaların çalışmadan çıkma oranını arttırmış. Yan etkiler geri dönüşümlü zamanla azalıyor. Zayıf ve depresyonu olan hastalarda dikkat edilmesi önerilmiş.

Fosfodiesteraz 3 ve 4 (PDE3&PDE4) İnhibitörü

- Hem anti-inflamatuar aktiviteye hem de bronkodilatör etkilere sahip, PDE3 ve PDE4'ün inh (**Ensifentrin**); 2x1 nebülize
- PDE3 inh; cGMP seviyesini modüle ederek düz kas relaksasyon ile bronkodilatasyon ve PDE4 inh ile de intrasellüler cAMP arttırarak anti-inflamatuar
- Faz 3 çalışmalarında akciğer fonksiyonu ve dispne de anlamlı iyileşme görülmüş.
- Alevlenme oranında azalma görülmüş ancak hasta popülasyonu alevlenme riski için zenginleştirilmemiş. Ayrıca bu çalışmalar Ensifentrinin LABA+LAMA veya LABA+LAMA+ICS'nin üzerindeki etkisini değerlendirmek üzere tasarlanmamıştı. Bu nedenle GOLD 25'de tedavi algoritmasına yerleştirilmesinde zorluk yaşandığı belirtilmektedir.

Antibiyotikler

- Alevlenmeleri olan KOAH hastalarında; bir yıl boyunca **Azitromisin** (250 mg/gün veya haftada üç kez 500 mg) veya **Eritromisin** (2x250 mg/gün), genel bakıma kıyasla alevlenme riskini azalttığı gösterilmiştir.
- Azitromisin kullanımı; bakteriyel direnç insidansında artış, QTc aralığının uzaması ve işitme testlerinde bozulma ile ilişkilendirilmiş.
- Bir post-hoc analizde aktif sigara içenlerde faydasının daha az olduğu görülmüş.
- Moksifloksasin ve Doksisisiklin ile yapılan çalışmalarda => fayda ∅

Biyolojik Ajanlar

- Anti-IL5 (**Mepolizumab**) ve anti-IL5R (**Benralizumab**); eozinofilik/tip 2 inflamasyonu olan KOAH hastalarında çalışmaları devam ediyor. KOAH için şu an onay almadılar.
- IL-4 ve IL-13 için insan monoklonal antikoru (**Dupilumab**); 2 faz 3, çift kör, randomize çalışmada LABA+LAMA+ICS tedavisine rağmen son bir yılda ≥ 2 orta şiddette alevlenme veya ≥ 1 ağır alevlenme öyküsü olan, kronik bronşit ve kan Eozinofil sayısı ≥ 300 hücre/ μL olan KOAH hastalarında => 52 hafta boyunca daha az **alevlenme**, daha iyi **akciğer fonksiyonu** ve daha iyi **yaşam kalitesi** görülmüştür. ABD ve Avrupa'da onaylanmıştır.

Diğer Farmakolojik Tedaviler

Alfa-1 Antitripsin
Replasman Tedavisi

İntravenöz replasman tedavisi amfizemin progresyonunu yavaşlatabilir **(Kanıt B)**

Anti-tüssifler

KOAH hastalarında anti-tüssiflerin faydalı rolüne dair kesin kanıt yoktur **(Kanıt C)**

Vazodilatörler

Vazodilatörler sonuçları iyileştirmez ve oksijenizasyonu kötüleştirir **(Kanıt B)**

Opioidler

Düşük doz uzun etkili oral ve parenteral opioidler ağır KOAH hastalarında dispne tedavisi için düşünülebilir **(Kanıt B)**

Pulmoner HT
tedavisi

Primer pulmoner HT için onaylanmış ilaçlar, KOAH'a sekonder pulmoner HT olan hastalar için tavsiye edilmez **(Kanıt B)**



Stabil KOAH 'ta Tedavi Amaçları

- Semptomları rahatlatmak
- Egzersiz toleransını iyileştirmek
- Yaşam kalitesini iyileştirmek

SEMPTOMLARI
AZALTMA


VE

- Progresyonu önlemek
- Alevlenmeleri tedavi etmek ve önlemek
- Mortaliteyi azaltmak

RİSKLERİ AZALTMA



KOAH Alevlenme Sıklığını Azaltan Girişimler

Intervention Class	Intervention
Bronchodilators	LABAs LAMAs LABA + LAMA
Corticosteroid-containing regimens	LABA + ICS LABA + LAMA + ICS
Anti-inflammatory (non-steroid)	Roflumilast, Dupilumab 
Anti-infectives	Vaccines Long Term Macrolides
Mucoregulators	N-acetylcysteine Carbocysteine Erdosteine
Various others	Smoking Cessation Rehabilitation Lung Volume Reduction Vitamin D Shielding measures (e.g., mask wearing, minimizing social contact, frequent hand washing)



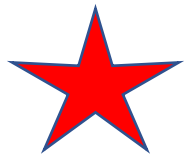
KOAH Hastalarında Farmakolojik ve Nonfarmakolojik Tedaviler ile Mortalitede Azalmayı Destekleyen Kanıtlar

Therapy	RCT*	Treatment effect on mortality	Patient characteristics
Pharmacotherapy			
LABA+LAMA+ICS ¹	Yes	Triple compared to dual LABD relative risk reduction: IMPACT HR 0.72 (95% CI: 0.53, 0.99) ETHOS HR 0.51 (95% CI: 0.33, 0.80)	Symptomatic people with a history of frequent and/or severe exacerbations
Non-Pharmacological Therapy			
Smoking (Sm) Cessation ²	Yes	8.83/1000 person-years (Sm cessation) vs 10.38/1000 person-years (UC) (p = 0.03)	Asymptomatic or mildly symptomatic
Pulmonary Rehabilitation (PR) ³	Yes	After early PR: RR 0.58 (95% CI 0.35, 0.98) and at the longest follow-up RR 0.55 (95% CI 0.12, 2.57)	Hospitalized for exacerbations of COPD (during or ≤ 4 weeks post d/c)
LTOT ⁴	Yes	NOTT, ≥ 19 hours of continuous oxygen vs ≤ 13 hours: 50% reduction MRC, ≥ 15 hours vs no oxygen: 50% reduction	PaO ₂ ≤ 55 or < 60 mmHg with <i>cor pulmonale</i> or secondary polycythemia
NPPV ⁵	Yes	12% in NPPV (high IPAP level) and 33% in control (HR 0.24; 95% CI 0.11, 0.49)	Stable COPD with marked hypercapnia
LVRS ⁶	Yes	0.07 deaths/person-year (LVRS) vs 0.15 deaths/person-year (UC) RR for death 0.47 (p = 0.005)	Upper lobe emphysema and low exercise capacity

*RCT with pre-specified analysis of the mortality outcome (primary or secondary outcome)

1. IMPACT and ETHOS trials (Lipson et al. 2020; Martinez et al. 2021). 2. Lung Health Study (Anthonisen et al. 2005). 3. Review and meta-analysis (Ryrso et al. 2018) 4. NOTT and MRC trials (NOTT 1980; MRC 1981) 5. Kohlein et al., trial (Kohlein et al. 2014) 6. NETT trial (Fishman et al. 2003)

ICS: inhaled corticosteroid; LABA: long-acting B2-agonist; LAMA: long acting anti-muscarinic; LTOT: long-term oxygen therapy; NPPV: noninvasive positive pressure ventilation; LVRS: lung volume reduction surgery; UC: usual treatment control group.



Treatable Traits in Pulmonary Hypertension-COPD (PH-COPD) & Suggested Management

Figure 5.1

COPD and PAH
(Group 1 PH)

- Treat as PAH with comorbidity according to 2022 ESC/ERS PH

COPD and CTEPH
(Group 4 PH)

- Treat as CTEPH according to 2022 ESC/ERS PH guidelines

COPD and severe PH associated with lung diseases and/or hypoxia
(Group 3 PH)

- Individualized treatment approach in PH center with experience in respiratory diseases



Teşekkürler



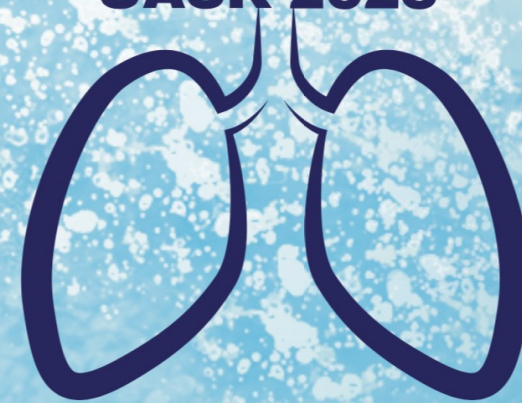
Uluslararası Katılımlı

AKCIĞER SAĞLIĞI KONGRESİ

9-12 Nisan 2025
Sueno Deluxe Hotel,
Belek/Antalya

Sizin Sesiniz, Sizin Kongreniz...

UASK 2025



asyoduask2025.com