



AĞIR ASTIM TANI VE FENOTİPLEME

NURHAN SARIOĞLU

**BALIKESİR ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
GÖĞÜS HASTALIKLARI**



TANIMLAR

KontROLSÜZ ASTIM



TEDAVİSİ ZOR ASTIM

AĞIR ASTIM?

International ERS/ATS guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma

- GINA basamak 4-5 tedavi altında (Yüksek doz IKS ve LABA veya LTRA/teofilin)
- veya önceki yıl ≥ 6 ay süre sistemik steroid almasına rağmen kontrolsüz olan astım

International ERS/ATS guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma

Aşağıdakilerden en az biri varlığında kontrolsüz astım

- 1) Zayıf semptom kontrolü: ACQ sürekli olarak >1.5 , ACT <20
- 2) Sık ve ciddi ataklar: önceki yıl 2 veya daha fazla sistemik steroid gerektiren (≥ 3 gün)
- 3) Atak nedeniyle önceki yıl içinde en az bir hospitalizasyon, YB yatışı veya Mekanik ventilasyon
- 4) Hava yolu kısıtlılığı: FEV1 $<80\%$ predicted

İnhaler Kortikosteroidler için yüksek doz tanımları

Inhaled corticosteroid	Threshold daily dose in µg considered as high	
	Age 6–12 years	Age >12 years
Beclomethasone dipropionate	≥800 (DPI or CFC MDI) ≥320 (HFA MDI)	≥2000 (DPI or CFC MDI) ≥1000 (HFA MDI)
Budesonide	≥800 (MDI or DPI)	≥1600 (MDI or DPI)
Ciclesonide	≥160 (HFA MDI)	≥320 (HFA MDI)
Fluticasone propionate	≥500 (HFA MDI or DPI)	≥1000 (HFA MDI or DPI)
Mometasone furoate	≥500 (DPI)	≥800 (DPI)
Triamcinolone acetonide	≥1200	≥2000

GINA

DIFFICULT-TO-TREAT & SEVERE ASTHMA

in adolescent and adult patients

“Kontrolsüz Astım”

- Zayıf semptom kontrolü

(sık semptom veya kurtarıcı kullanımı, astım nedeniyle aktivite kısıtlaması, gece uyanma)

- Sık tekrarlayan ve oral kortikosteroid gerektiren ataklar (yılda 2 veya daha fazla)
- Hastanede tedavi gerektiren ağır ataklar (yılda 1 veya daha fazla)

Tedavisi Zor Astım

- GINA 4./5. basamak tedavisine (örneğin, orta veya yüksek doz İKS ile birlikte ikinci bir kontrol edici ilaç; idame olarak OKS) rağmen kontrol altına alınamayan veya
- semptom kontrolünü sağlamak ve atak riskini azaltmak için bu gibi bir tedavi gerektiren astım tipine 'Tedavisi zor astım' denir
- Nedenler: yanlış inhaler tekniği, tedaviye uyum gösterilmemesi, sigara kullanımı, komorbiditeler veya yanlış tanı

GINA

DIFFICULT-TO-TREAT & SEVERE ASTHMA

in adolescent and adult patients

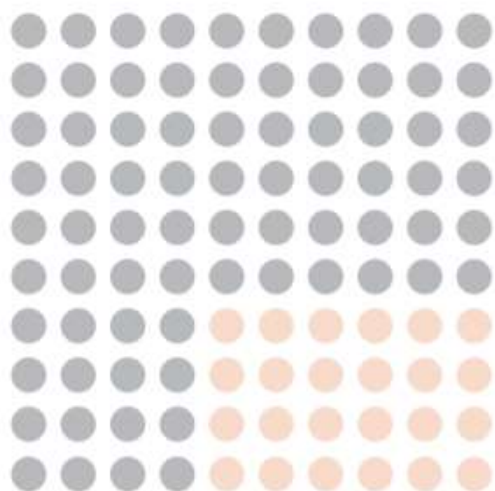
Ağır astım:

Son derece optimize tedaviye (yüksek doz IKS/LABA) bağlı kalınmasına ve astımı kötüleştiren faktörlerin tedavi edilmesine rağmen

kontROLSÜZ olan ve yüksek doz tedavide basamak inildiđinde řiddetlenen astım

Prevalence: how many people have severe asthma?

Box 1. What proportion of adults have difficult-to-treat or severe asthma?



24%

● **high intensity treatment**

= high dose ICS-LABA
or medium dose
ICS-LABA +OCS



17%

● **difficult-to-treat asthma**

= high intensity treatment
+ poor symptom control



3.7%

● **severe asthma**

= high intensity treatment
+ poor symptom control
+ good adherence and
inhaler technique

These data are from a Dutch population survey of people ≥ 18 years with asthma²

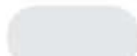
TANI:
"Tedavisi
zor astım"

Orta/yüksek doz
İKS/LABA
veya OKS

Anahtar



karar,
filtreler



1 Tanıyı doğrulayın
(astım/ayırıcı tanılar)

2 Semptomları ve atakları
tetikleyen ve yaşam
kalitesinin düşmesine
neden olan **etkenleri**
araştırın:

- Yanlış inhaler tekniği
- Yetersiz uyum
- Obezite, GERD, kronik rinosinüzit, OSA gibi ek hastalıklar
- Değiştirilebilir risk faktörleri ve tetikleyiciler: örneğin, sigara kullanımı, çevresel maruziyetler, alerjen maruziyeti (deri prik testinde veya spesifik bir IgE'de hassasiyet çıktıysa), beta blokerler ve NSAID'ler gibi ilaçlar
- SABA rahatlatıcılarının aşırı kullanımı
- İlaç yan etkileri
- Anksiyete, depresyon ve sosyal zorluklar

3 Tedaviyi uygun
hale getirin
ve şunları yapın:

- Astım eğitimi
- Tedaviyi optimize edin (örneğin inhaler tekniğini ve adheransı kontrol edin ve yanlışsa düzeltin; mümkünse idame ve rahatlatıcı tedavi olarak İKS-formoterol tedavisine geçin)
- Ek hastalıkları ve değiştirilebilir risk faktörlerini tedavi edin
- Biyolojik olmayan ek tedavileri göz önünde bulundurun (örneğin henüz kullanılmadıysa LABA, LAMA, LM/LTRA)
- Farmakolojik olmayan müdahaleleri düşünün (örneğin sigarayı bıraktırma, egzersiz, kilo verme, mukus temizleme, grip aşısı)
- Henüz kullanılmadıysa yüksek doz İKS kullanımını deneyin

Herhangi bir aşamada bir uzman doktora veya ağır astım kliniğine yönlendirmeyi düşünün

4 Yaklaşık 3-6 ayın ardından yanıtı değerlendirin



GINA 2024

Kişiselleştirilmiş astım yönetimi



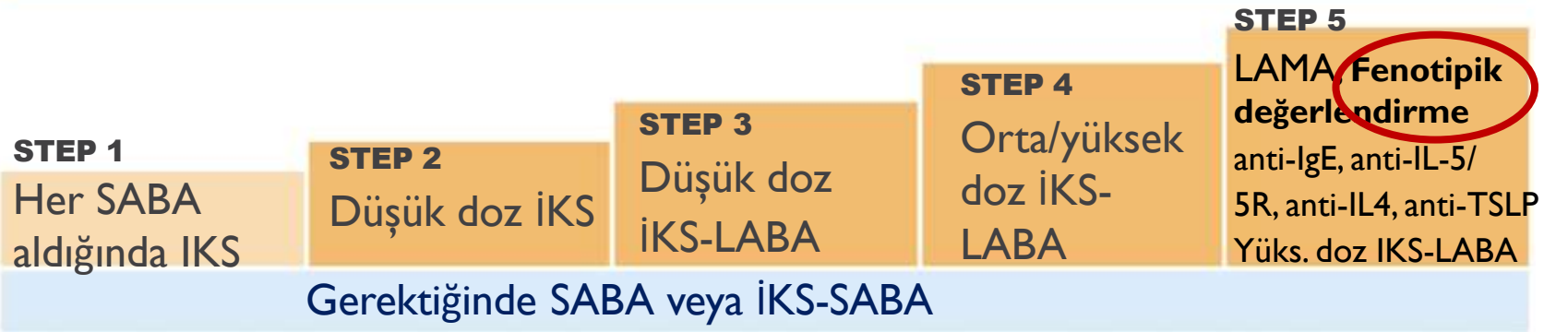
KONTROL EDİCİ ve
TERCİH EDİLEN KURTARICI

1.YOL



KONTROL EDİCİ ve
ALTERNATİF KURTARICI

2.YOL



Diğer Kontrol edici
seçenekler

LTRA, SLIT

Orta doz İKS veya
LTRA veya SLIT ekle

Yüks. doz İKS veya
LAMA veya LTRA
ekle

Azitromisin / LTRA
Düşük doz OKS

NEDEN FENOTİPLEME?

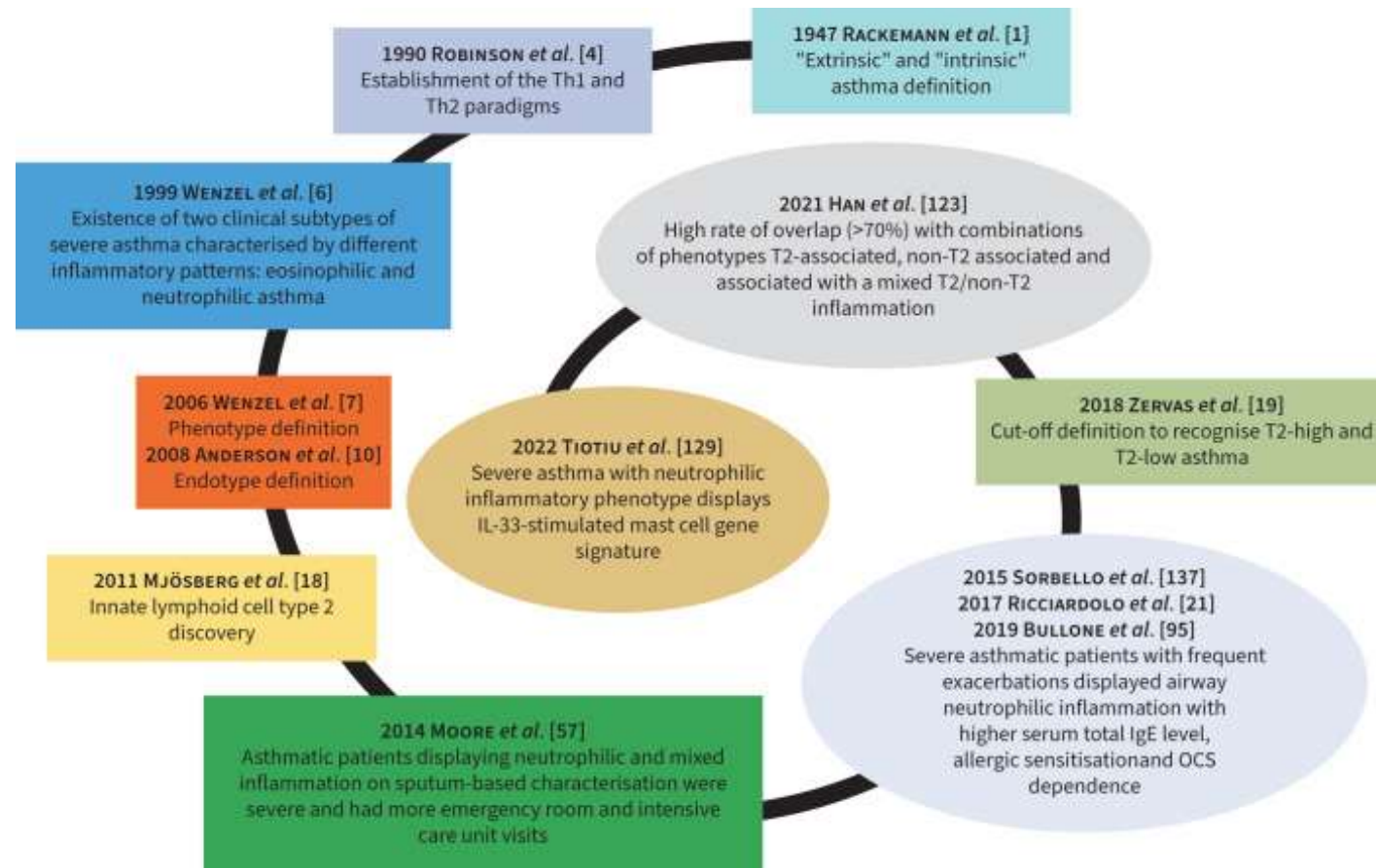
Dođru hastada dođru tedavi

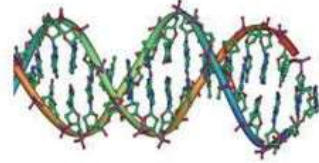
Oral steroidi azaltmak

Atakları azaltmak

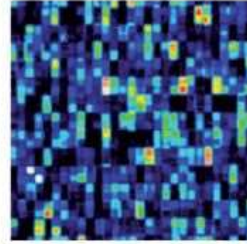
Phenotype overlap in the natural history of asthma

Fabio L.M. Ricciardolo ^{1,2}, Giuseppe Guida ¹, Francesca Bertolini ¹, Antonino Di Stefano ³
Vitina Carriero ¹

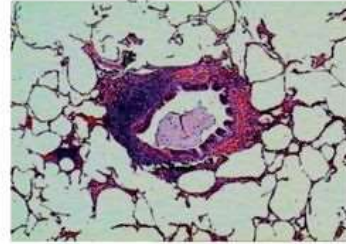




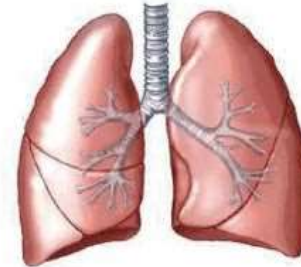
Genes



Gene expression



Airway histology



Lung Function



The patient



Severe asthma phenotyping

Genetics
Epigenetics
Transcriptome
Proteome
Metabolome

Microbiome
Immunity
Inflammation

Remodeling
Bronchial hyperresponsiveness
Obstruction

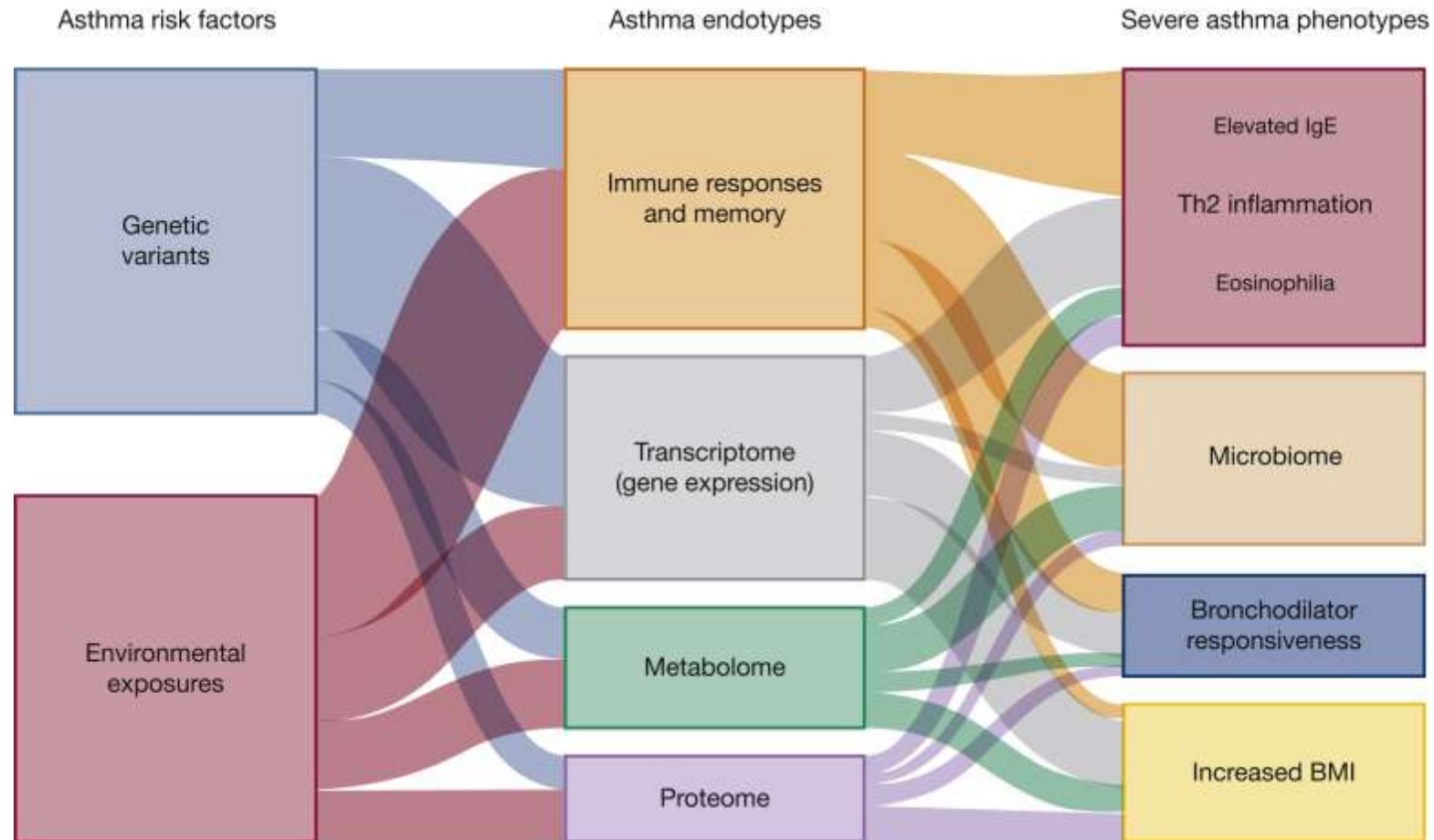
Symptoms
Comorbidity
Quality of life

Recent Advances in Severe Asthma

From Phenotypes to Personalized Medicine

Check for updates

Nathan Schoettler, MD, PhD; and Mary E. Strek, MD



Endotip: Hastalığın farklı fizyopatolojik mekanizmasına sahip alt grubu

**Phenotypes and endotypes of adult asthma:
Moving toward precision medicine**



- Klinik ve Moleküler Astım Fenotiplemesinde Multicenter Çalışmalar
- Severe Asthma Research Program (SARP) in USA
- Leicester Study (UK)
- U-BiORED Study 11 ülke (UK, İtalya, Fransa, Almanya Danimarka, İsveç...)

Three Major Efforts to Phenotype Asthma: Severe Asthma Research Program,

Cluster 1 Mild Allergic Asthma

Early onset; atopic; normal lung function
≤2 controller medications; minimal health care utilization
minimal sputum eosinophilia

Cluster 2 Mild-Moderate Allergic Asthma

Most common cluster; early onset; atopic; borderline FEV1 but reverse to normal; ≤2 controller medications; low health care utilization, infrequent need for oral corticosteroids
minimal sputum eosinophilia

Cluster 3 More Severe Older Onset Asthma

Older; very late onset; higher BMI (obese); less atopic; slightly decreased FEV1 with some reversibility; frequent need for oral corticosteroids despite ≥3 controller medications including high doses of inhaled corticosteroids
sputum eosinophilia

Cluster 4 Severe Variable Allergic Asthma

Early onset; atopic; severely decreased FEV1, but very reversible to near normal; high frequency of symptoms and albuterol use; "variable" with need for frequent oral corticosteroids; high health care utilization
sputum eosinophilia

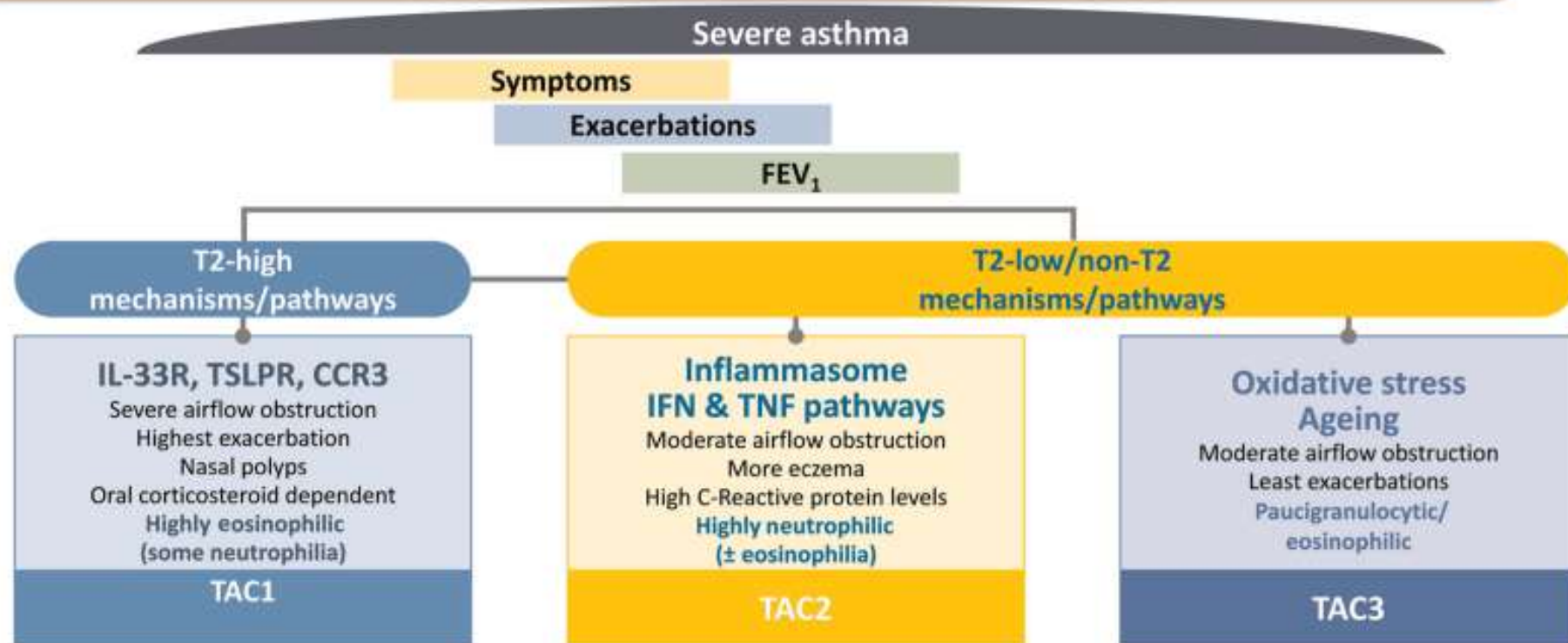
Cluster 5 Severe Fixed Airflow Asthma

Older; longest duration; less atopic; severely decreased FEV1 with less reversibility (COPD similarities); high frequency of symptoms and albuterol use despite oral corticosteroids; high health care utilization; co-morbidities
Both sputum eosinophilia and neutrophilia

Characteristics, phenotypes, mechanisms and management of severe asthma

Kian Fan Chung^{1,2}, Piers Dixey^{1,2}, Hisham Abubakar-Waziri^{1,2}, Pankaj Bhavsar^{1,2}, Pujan H. Patel², Sujuan Guo³, Yang Ji³

Severe asthma transcriptome-associated clusters (TAC) from U-BIOPRED sputum analysis



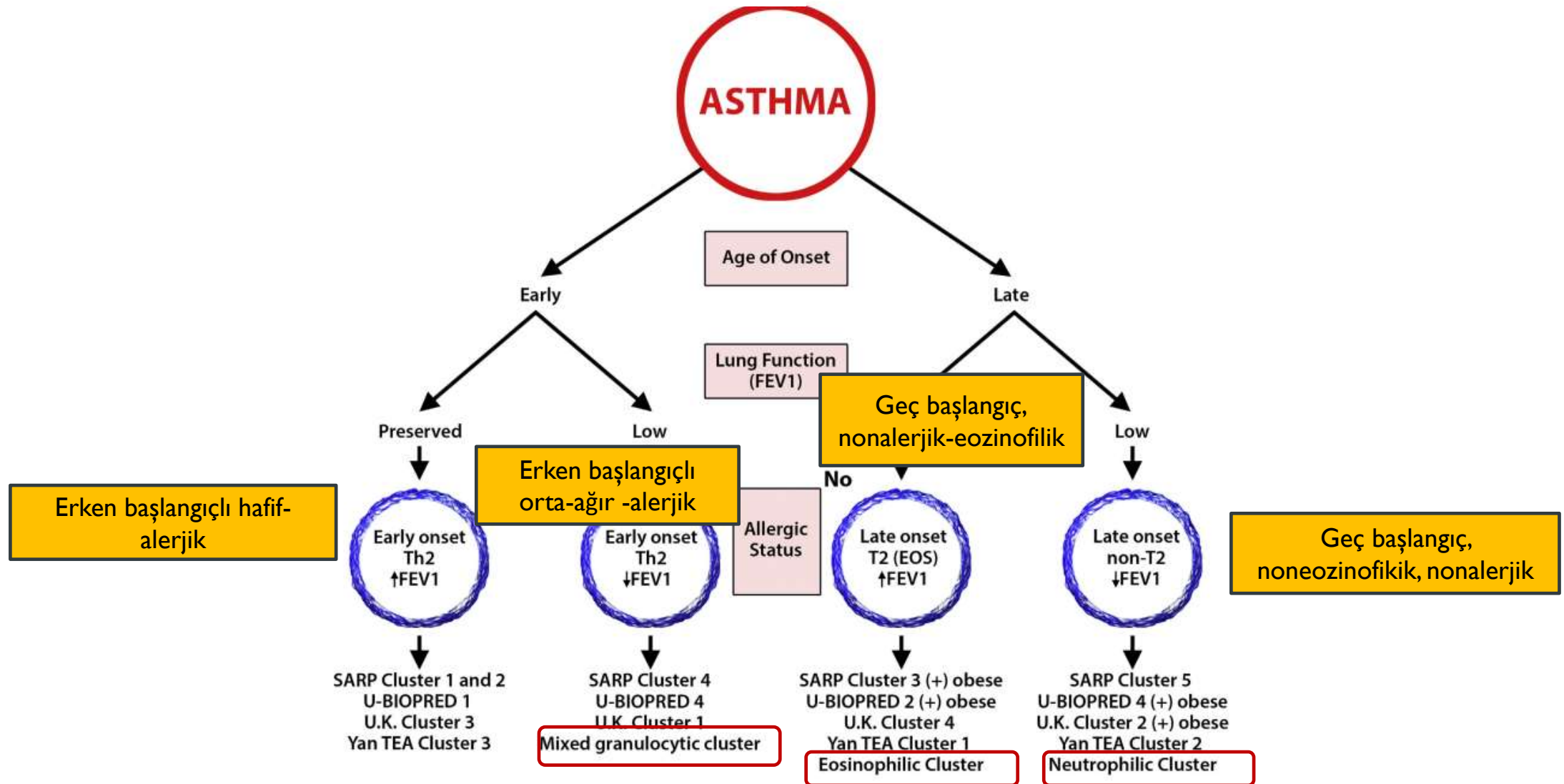
Phenotypes and endotypes of adult asthma: Moving toward precision medicine


TABLE I. Asthma heterogeneity revealed by clustering studies

	SARP ⁶	Leicester, UK ⁷	U-BIOPRED ⁸	Yan et al ¹⁴	Simpson et al ¹³
Methodology	Ward minimum-variance unsupervised hierarchical clustering of clinical features	Unsupervised K-means clustering of clinical features and sputum eosinophil percentages	Unsupervised partition-around-medoids clustering of clinical features	K-means unsupervised clustering of sputum gene expression	Manual clustering of patients using sputum inflammatory cell cutoffs
Study size (no.)	726	187	266	100	93
Clusters	(1) Mild early-onset allergic disease (2) Moderate early-onset allergic disease (3) Late-onset eosinophilic nonallergic disease (4) Severe early-onset eosinophilic allergic disease (5) Late-onset nonallergic neutrophilic severe asthma with fixed airflow	(1) Early-onset allergic severe asthma (2) Noneosinophilic asthma with greater female predominance (3) Early-onset symptom predominant with minimal eosinophil counts (4) Late-onset eosinophilic inflammation with male predominance	(1) Moderate-to-severe asthma with allergy and low eosinophil counts (2) Overweight to obese severe late-onset asthma with the least allergy, severe airway obstruction, high eosinophil counts, and smoking history [‡] (3) Severe late-onset disease similar to cluster 2 but more with more allergy and no smoking history [‡] (4) Obese female patients with severe asthma and frequent exacerbations but normal lung function and allergy	(1) Severe asthma with near-fatal asthma attacks, high eosinophil counts, and lower prebronchodilator FEV ₁ (2) Severe asthma with a history of more hospitalizations and least allergic (3) Mild atopic asthma with the lowest inhaled corticosteroid use	(1) Eosinophilic (2) Neutrophilic (3) Mixed granulocytic (high eosinophil and neutrophil counts) (4) Paucigranulocytic (low eosinophil and neutrophil counts) asthma

Phenotypes and endotypes of adult asthma: Moving toward precision medicine

Check for updates



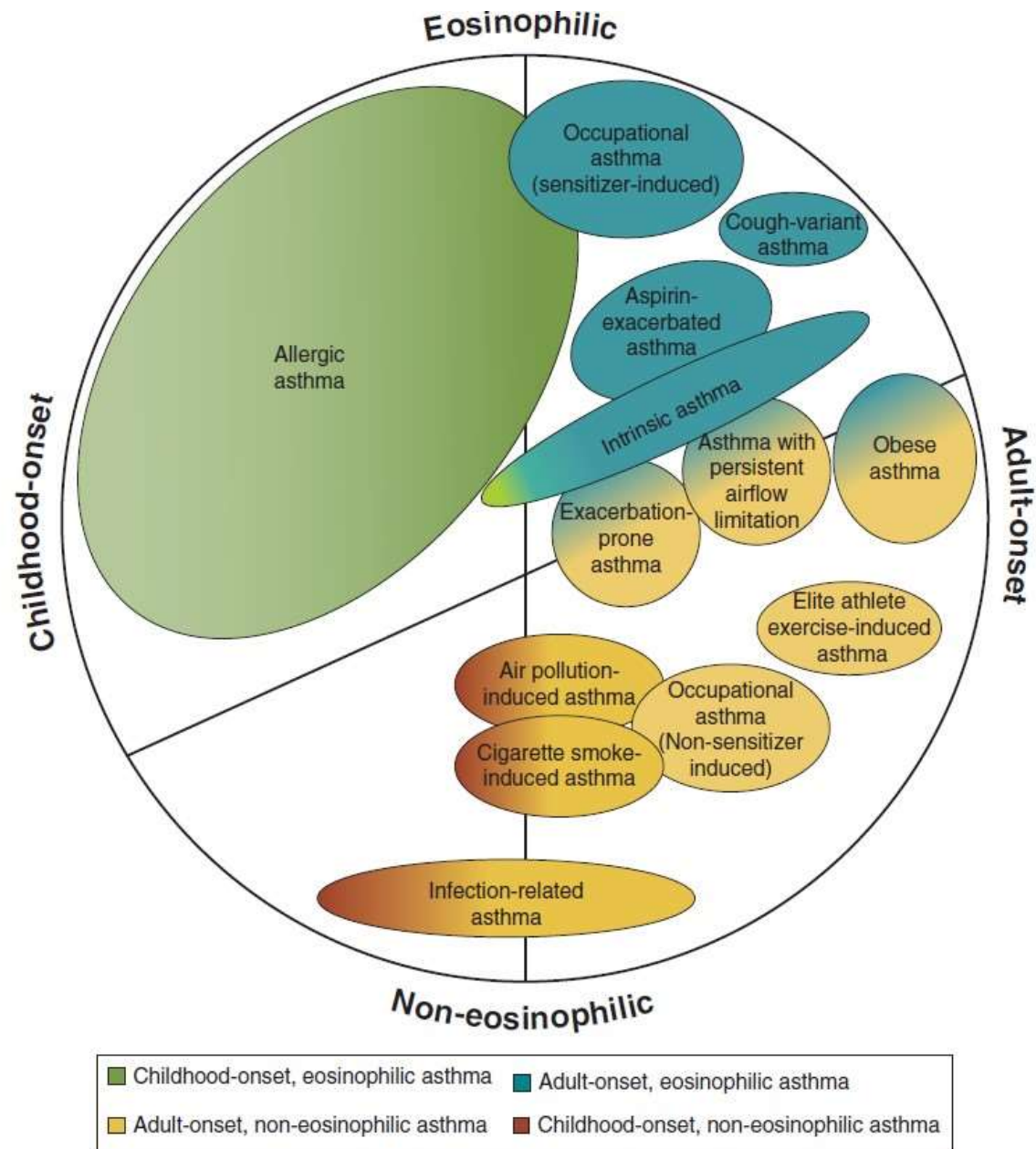
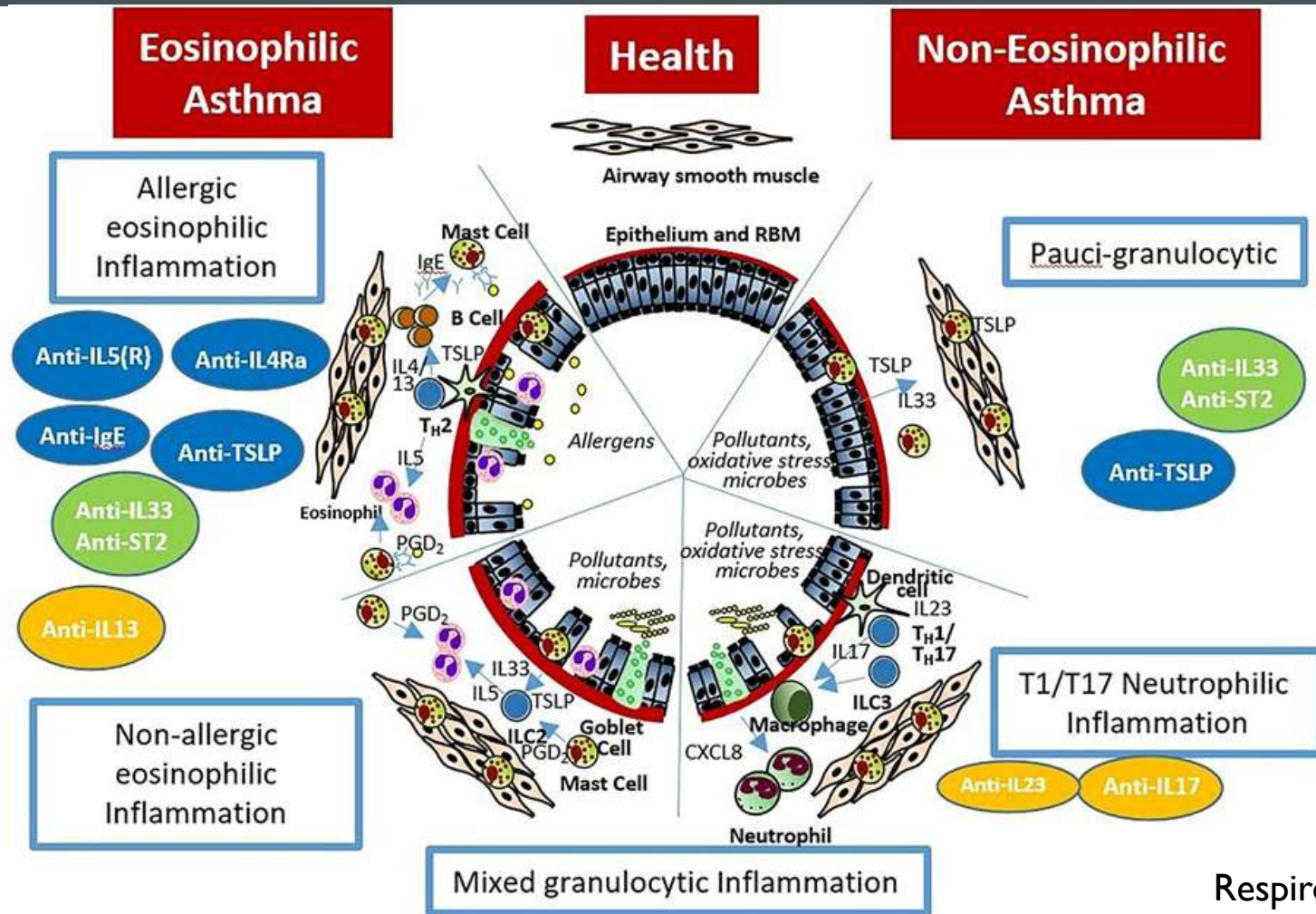


Fig. 52.1 Theoretical grouping of asthma phenotypes in adulthood, divided by period of onset and by eosinophilic versus noneosinophilic airway inflammation. (From Hekking PP, Bel EH. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2014;2:671-80.¹⁵⁵)

Biologics for severe asthma—Which, when and why?



Hafif astım hafif kalır mı?

Hafif astım ağır astıma dönüşür mü?

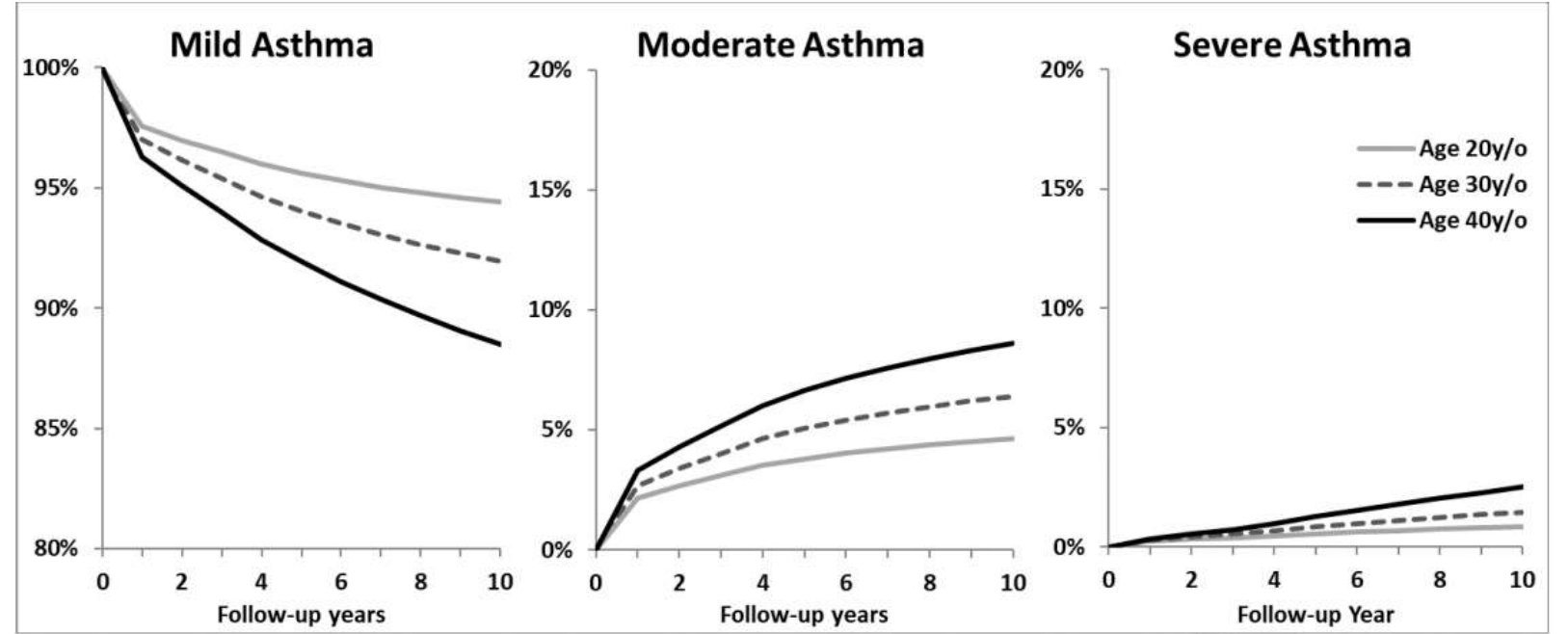
Long-term trajectories of mild asthma in adulthood and risk factors of progression

Wenjia Chen, PhD, J Mark FitzGerald, MD, Larry D. Lynd, PhD, Don D. Sin, MD,

70,829 hasta yeni tanı hafif astım

10 yıllık takip

% 8 orta veya ağır astıma geçiş





TEŞEKKÜRLER....