

Astımı Kontrol Edici ve Riski Azaltıcı Güncel Tedavi

New Therapeutic Approaches for Asthma Symptom Control and Exacerbation Risk Reduction

Öz

Astım, çoğunlukla çocukluk döneminde ortaya çıkan, alevlenmelere ya da persistan semptomlara neden olan kompleks, kronik inflamatuvar bir alt solunum yolu hastalığıdır. Son yıllarda astım tedavisinde “kontrol” kavramı ön plana çıkmıştır, bu kavram ile astımın hem farmakoterapi hem de diğer stratejik önlemlerin alınmasıyla tüm yönleriyle kontrol altına alınması hedeflenmektedir. Astımda farmakoterapi rahatlatıcı tedavi, kontrol edici tedavi ve ağır astımı olan hastalarda ek tedaviler olmak üzere üçe ayrılmaktadır. Kontrol edici astım tedavisi ile havayolundaki inflamasyonun azaltılması, semptomların kontrol altına alınması, gelecek için astım ilişkili atak riskinin ve rahatlatıcı ilaç kullanım oranlarının azaltılması hedeflenir. Günümüzde bir yandan ağır astım tedavisi için çok yönlü araştırmalar yapıp yeni ek tedaviler geliştirilirken, diğer yandan intermittan ya da hafif persistan astımı olan hastalar için gerektiğinde ya düzenli olarak kullanılacak farklı tedavi şekillerinin etkinliği ve güvenilirliği araştırılmaktadır. Astım hastalığında patofizyolojideki heterojeniteden dolayı gelecekte her bir basamaktaki tedavi yanıtını belirleyecek diğer klinik, laboratuvar ve genetik belirteçlerin keşfi yol gösterici olacaktır.

Abstract

Asthma is a complex chronic inflammatory lower respiratory tract disease which primarily evolves in childhood and results either in exacerbations or persistent symptoms. During the last years the concept of “asthma control” has been defined for the management of asthma. By “asthma control” controlling every aspect of asthma either with pharmacotherapy or other strategies is targeted. The pharmacotherapy for asthma is classified in three groups as the reliever therapy, controller therapy and the “add-on” therapies for severe asthmatics. During the controller therapy the most important aims are to decrease the inflammation in lower airways, to control the symptoms, to decrease the future risk for exacerbations and to decrease the need for reliever use. Currently researchers work on the development of novel drugs for se-

Doç. Dr. Özlem CAVKAYTAR
İstanbul Medeniyet Üniversitesi Tıp
Fakültesi Çocuk Allerji İmmünoloji
Bilim Dalı

**Yazışma Adresleri /Address for
Correspondence:**

Özlem CAVKAYTAR
İstanbul Medeniyet Üniversitesi Tıp
Fakültesi, Göztepe Eğitim ve Araştır-
ma Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Has-
talıkları ABD, Çocuk Allerji ve İmmü-
noloji Bölümü

Tel/phone: (0216) 566 40 00
mail:
ozlem.cavkaytar@medeniyet.edu.tr

Anahtar Kelimeler:

Astım, çocuk, tedavi, kontrol, risk

Keywords:

Asthma, child, treatment, con-
trol, risk

Geliş Tarihi - Received
19/02/2020
Kabul Tarihi - Accepted
16/03/2020

vere asthma on one hand and on the other hand they investigate the efficacy and safety of various new controllers or reliever therapies for intermittent or mild persistent asthma. Due to the heterogeneous nature of the disease the discovery of clinical, laboratory or genetic biomarkers that will show the response to different steps of asthma treatment will be instructive in the future.

Astım, çoğunlukla çocukluk döneminde ya da daha nadir olarak erişkinlikte ortaya çıkan, alevlenmelere ya da persistan semptomlara neden olan kompleks, kronik inflamatuvar bir alt solunum yolu hastalığıdır (1). Astımla ilişkili öncelikli yakınmalar nefes darlığı, öksürük, hırıltı atakları şeklindedir ve bronşların ve daha küçük hava yollarının viral üst solunum yolu enfeksiyon ajanları, allerjenler, egzersiz ve hava kirliliği gibi provokatif etkenlerle karşılaşması sonucu geri dönüşümlü olarak ortaya çıkan bronkospazm nedeniyle daralmasından kaynaklanır. Dünya Sağlık Örgütü (WHO) verilerine göre dünyada 235 milyon astımlı birey yaşamaktadır (2). Astımın çocukluk döneminde en sık ortaya çıkan kronik hastalık olduğu düşünülmektedir, Amerika Birleşik Devletleri'nde altı milyon astımlı çocuk yaşamaktadır (3).

Astımı olan bir hastaya yaklaşımda semptomların tanısal olarak değerlendirilmesi, solunum fonksiyon testi ile akciğer fonksiyonunun belirlenmesi, astım tedavisinde farmakolojik olan ve olmayan stratejilerle ilgili hastanın eğitilmesi, komorbid durumların gözden geçirilmesi gereklidir (4). Astım gelişiminde hem genetik hem çevresel faktörler rol oynamaktadır. Bu yüzden tedavi çok yönlüdür, farmakolojik tedavi kadar çevresel faktörler üzerine etkili olacak önlemlerin alınması ayrıca hekim hasta işbirliğinin kurulması, hem ilaç tedavisi hem de bunun dışında izlenmesi gereken stratejiler (Tablo 1) ile ilgili hasta eğitimi tedavi başarısını artırır.

Son yıllarda astım tedavisinde "kontrol" kavramı ön plana çıkmıştır, bu kavram ile astımın tüm yönleriyle kontrol altına alınması hedeflenmektedir (4). Bilindiği üzere

farmakolojik tedavi astım atak tedavisi (rahatlatıcı tedavi), kontrol edici tedavi ve ağır astımı olan hastalarda ek tedaviler olmak üzere üçe (Tablo 2) ayrılmaktadır. Günlük kontrol edici astım tedavisi ile havayolundaki inflamasyonun azaltılması, semptomların kontrol altına alınması, gelecek için astım ilişkili riskin ve rahatlatıcı ilaç kullanım oranlarının azaltılması hedeflenir. Bu risk gelecekte astım ilişkili atak ortaya çıkması, ataklar nedeniyle ortaya çıkabilecek sabit hava yolu tıkanıklığı ve kullanılan ilaçlarla ilgili yan etkileri ve astım ilişkili mortalite riskini kapsamaktadır (4). Tedavi, astım ilişkili semptomlar, hastalığın şiddeti ve semptomların kontrol altında olup olmamasına göre ve var olan riske göre basamak azaltma ya da basamak arttırma mantığı göz önünde bulundurularak düzenlenir. Ayrıca son yıllarda özellikle farklı biyolojik ajanların geliştirilmesiyle bu ajanların ağır astımı olan hastalarda ek olarak kullanılabildiği bireyselleştirilmiş astım tedavisi ön plana çıkmıştır (5). Ağır astımı olan hastaların çocukluk döneminde tüm astımlıların %2'den azını kapsadığı düşünülmektedir. Ağır astımı olmayan hastalar ise semptomların kontrol altına alınması için yüksek doz inhale kortikosteroid-uzun etkili beta-2 agonist (İKS-UEBA) kombinasyonuna ihtiyacı olmayan hastalardır ve 6-12 yaş grubundaki hastaların çoğunluğunu oluşturur (5). Özellikle intermitan ve hafif persistan astımı olan hastalar bu grubun çoğunluğunu oluşturur

Bu yazıda çocukluk dönemi astımında farmakolojik tedavi çeşitleri üzerinde durulacaktır. Kontrol edici astım tedavisi çocuklar için üç farklı yaş grubunda (okul öncesi dönem (0-5 yaş), okul dönemi (6-11 yaş) ve adolesan (>12 yaş) dönemi) düzenlenmiştir.

Astımda Farmakolojik Tedavi

Astım tedavisinde kullanılan ilaçların çoğunun diğer kronik hastalıklarla karşılaştırıldığında terapötik etkinliği yüksektir. Astımda ilaç tedavisi üç farklı kategoride sınıflandırılmaktadır (Tablo 1).

Tablo 1. Astımda İlaç Tedavisi Dışındaki Tedavi Stratejileri

- Astım tedavisinde ailelerin ve çocukların atak sırasında kullanmaları gereken tedaviler konusunda eğitimi şarttır; hastalara uygun bireysel astım atak planı yapılmalı ve bu durumla ilgili dökümanlar hastalara sunulmalıdır.
- Uygun inhaler tekniği hem hastaya hem de ebeveynlere öğretilmelidir.
- Sigara ve diğer iritan maddelerden kesinlikle uzak durması gerektiği anlatılmalıdır.
- Ev tozu akarı, küf veya hayvan tüyleri gibi ev içi olabilecek allerjenlerden uzak durulması ile ilgili önlemler anlatılmalı ve bu önlemlere uyulmasının çok önemli olduğu mutlaka belirtilmelidir.
- Hastanın fazla kilolu ya da şişman olduğu durumlarda mutlaka kilo verilmelidir
- Astıma eşlik edebilecek allerjik rinokonjunktivit, gastroözefagial reflü gibi komorbid durumların tedavisi ayrıca varsa psikososyal problemlerin çözülmesi gereklidir.

Tablo 2. Astımda farmakolojik tedavi çeşitleri

Kontrol Edici Tedavi	Rahatlatıcı Tedavi	Ağır Astımda Ek Tedaviler
İKS İKS-UEBA Lökotrien reseptör antagonisti	KEBA Sistemik KTS İKS-Formoterol Düşük doz İKS – KEBA İpratropium-Bromid	Anti – IgE Anti – IL-5/5R Anti – IL4R Tiyotropium

İKS: İnhalasyon Kortikosteroid, **İKS-UEBA** İnhalasyon-Kortikosteroid-uzun etkili beta-2 agonist kombinasyonu, **KEBA:** Kısa Etkili Beta-2 agonist, **IL4R:** İnterlökin 4 reseptör, **IL-5R:** İnterlökin 5 reseptör

1. Kontrol Edici Tedavi

Astımda kontrol edici tedavi havayolu inflamasyonunu, gelecekteki atak riskini ve akciğer fonksiyonundaki kaybı azaltmaya yönelik tedavileri içerir. Çocukluk çağında astım semptomları kontrol altında değilse ya da hasta atak geçirme yönünden risk taşıyorsa kontrol edici tedavi başlanmalıdır, her 3 yaş grubunda da astım kontrol altında değilse başlangıç tedavisinde ilk tercih edilen ilaç düşük doz İKS'dir (Tablo 3, 4, 5). İnhalasyon kortikosteroidleri (KS) arasında flutikazon propiyonat, flutikazon furoat, beklometazon dipropiyonat, siklezonid ve budesonid içeren ölçülü ve kuru toz inhalerler yer almaktadır. Bu İKS'ler için GINA rehberinde çocukluk dönemine ait üç farklı yaş grubunda hafif, orta ve yüksek dozu içeren farklı dozaj kategorileri yer almaktadır (4). İnhalasyon KS teda-

visi başlanan ve başlanmamış astımlı hastaların 3 yıl boyunca atak sıklığı yönünden karşılaştırıldığı geniş ölçekli bir çalışmada düzenli düşük doz İKS kullanan grupta daha nadir atak geçirildiği, 3 yıl sonrasında solunum fonksiyon testindeki (SFT) düşmenin İKS kullanmayan grupta daha yüksek olduğu belirlenmiştir (6). Düzenli İKS tedavisi atak sırasında akciğer fonksiyonlarındaki ağır düşüşü de engeller (7). Uzun süreli astım semptomu olan ve İKS başlanmamış hastalarda kronik alt solunum yolu obstrüksiyonu gelişme riskinin tanı konduktan sonraki erken dönemde tedavi başlanmış hastalara göre daha yüksek olduğu kanıtlanmıştır (8). Yapılan çalışmalarda çok ince partiküllü ölçülü doz İKS'lerin standart partiküllü ölçülü doz İKS'lere göre tedavi etkinliği ve güvenlik yönünden üstünlüğü ile ilgili birbiriyle çelişkili sonuçlar içeren

Tablo 3. GINA'ya göre <5 yaş grubu hastalar için astımda basamak tedavisi

	Basamak 1	Basamak 2	Basamak 3	Basamak 4
İlk tercih kontrol edici tedavi seçeneği	-	- Günlük düşük doz İKS	-2 kat düşük doz İKS	-Kontrol edici tedaviye devam et ve uzmana danış
Diğer kontrol edici tedavi seçenekleri	-	-LTRA veya - KEBA alındığında düşük doz İKS	-Düşük doz İKS + LTRA	-2 kat düşük doz İKS ve LTRA

Rahatlatıcı İhtiyaç halinde kısa etkili β_2 agonist (KEBA)

İKS: İnhalasyon Kortikosteroid, **KEBA:** Kısa Etkili Beta-2 agonist **LTRA:** Lökotrien reseptör antagonisti

Tablo 4. GINA'ya göre 6-11 yaş grubu hastalar için astımda basamak tedavisi

	Basamak 1	Basamak 2	Basamak 3	Basamak 4	Basamak 5
İlk tercih kontrol	-	-Günlük düşük doz İKS	-Düşük doz İKS -UEBA veya -Orta doz İKS	- Orta doz İKS-UEBA	-Ek tedavi, örn: anti-IgE
Diğer kontrol edici tedavi seçenekleri	-KEBA alındığında düşük doz İKS veya -günlük düşük doz İKS	-LTRA veya - KEBA alındığında düşük doz İKS	-Düşük doz İKS + LTRA	-Yüksek doz İKS -UEBA veya -ek tiyotropiyum veya -LTRA	-Ek anti-IL-5 veya -düşük doz OKS

Rahatlatıcı İhtiyaç halinde kısa etkili β_2 agonist (KEBA)

İKS: İnhalasyon Kortikosteroid, **LTRA:** Lökotrien reseptör antagonisti, **IL-5:** İnterlökin 5, **IgE:** İmmünglobulin E **OKS:** Oral Kortikosteroid **UEBA:** Uzun etkili β_2 agonist

Tablo 5. GINA'ya göre >12 yaş grubu hastalar için astımda basamak tedavisi

	Basamak 1	Basamak 2	Basamak 3	Basamak 4	Basamak 5
İlk tercih tedavi seçeneği	Gerektiğinde düşük doz İKS-formoterol	-Günlük düşük doz İKS veya -Gerektiğinde düşük doz İKS-formoterol	-Düşük doz İKS-UEBA	- Orta doz İKS-UEBA	- Yüksek doz İKS-UEBA ± ek tedavi, örn: anti-IgE, anti-IL5/5R, anti-IL4R
Diğer kontrol edici tedavi seçenekleri	-KEBA alındığında düşük doz İKS veya -günlük düşük doz İKS	-LTRA veya - KEBA alındığında düşük doz İKS	- Orta doz İKS veya - Düşük doz İKS + LTRA - Düşük doz YS teofilin	-Yüksek doz İKS-UEBA veya -ek tiyotropiyum veya -LTRA*	- Düşük doz OKS
Rahatlatıcı tedavi ilk tercih	Gerektiğinde düşük doz İKS-formoterol		Kontrol edici tedavi olarak düşük doz İKS-formoterol alanlarda gerektiğinde düşük doz İKS-formoterol		
İkinci tercih	İhtiyaç halinde kısa etkili $\beta 2$ agonist (KEBA)				

*Allerjik riniti ve ev tozu akarı allerjisi olan FEV1'i %70'den büyük hastalara ev tozu akarı ile sublingual immünoterapi önerilebilir. YS: Yavaş salımlı İKS: İnhalasyon Kortikosteroid, LTRA: Lökotrien reseptör antagonisti, IL-5: İnterlökin 5, IgE: İmmünglobulin E OKS: Oral Kortikosteroid UEBA: Uzun etkili $\beta 2$ agonist

çalışmalar vardır (5, 9). Örneğin çok ince partiküllü olan hidrofloroalkalen-beklometazon dipropiyonat standart partiküllü olan kloroflorokarbon flutikazon ve kloroflorokarbon beklometazon ile karşılaştırıldığında çok ince partiküllü olan İKS kullanımında daha az orofarengal depolanma ve daha fazla akciğer depolanması olduğu belirlenmiştir (10). Bir sistematik derlemede ise FEV1, PEF değerleri, semptom skorları ve hayat kalitesi skorlarında her iki İKS çeşidi arasında anlamlı fark bulunmamıştır (11). Günlük kullanılan standart partiküllü İKS yerine çok ince partiküllü İKS kullanımı düzenli kullanılan İKS'ye UEBA eklenmesi ile benzer etkinliğe sahiptir (12).

Günlük düzenli İKS, 6-11 yaş grubunda hafif intermitan astımlı hastalar için basamak 1'deki astım tedavisinde seçenekler arasında yer alırken beş yaş altında ve 12 yaş üzerinde basamak 2'deki tedavide ilk sırada yer almaktadır. İzlemede hastanın semptomları halen kontrol altında değilse ve astım tanısı destekleniyorsa kontrol için ilk olarak düzenli başlanan İKS ile birlikte beş yaş altında ilave düşük doz İKS (günlük iki kat düşük doz İKS) ya da lökotrien reseptör antagonisti (LTRA) kullanılabilir. Okul öncesi çocuklarda günlük İKS, gerektiğinde KEBA ve günlük LTRA kullanan hasta gruplarının karşılaştırıldığı bir çalışmada İKS yanıtının yüksek olması en çok allerjik duyarlanma varlığı ve eozinofil sayısının >300/1 olmasıyla ilişkili bulunmuştur (13). Beş yaş üzerinde düşük doz İKS'ye UEBA eklenebilir (Basamak 3) (Tablo 3,4,5).

Astım tedavisinde monoterapi olarak LTRA'lar atak sıklığını azaltmada İKS'den daha az etkindir (14), bu yüzden basamak 2'de tüm yaş gruplarında kontrol edici tedavi olarak İKS kullanmak istemeyen, İKS tedavisine uyum sağlayamayan, İKS'nin yan etkilerinin görüldüğü ve eşlik eden allerjik riniti olan hastalarda tercih edilir (4). İdrarda düşük lökotrien E4 düzeyi veya allerjik inflamasyon belirteçlerinin (fraksiyone ekshale nitrik oksit, eozinofil katyonik protein, metakolin düzeyleri) düşük olması tedavi yanıtının iyi olacağına göstergesidir (15).

Beş yaş üzerinde düzenli İKS tedavisi alan hastalarda kontrol edici tedavi olarak İKS'ye UEBA eklenmesi (basamak 3 tedavisi) tek başına düzenli İKS kullanan hastalarla karşılaştırıldığında semptomlarda ve akciğer fonksiyonunda düzelme ile birlikte astım atak riskinde azalma sağlar (16-18). Günümüzde kullanılan İKS-UEBA preparatları flutikazon propiyonat-salmeterol, flutikazon furoat-vilanterol, budesonid-formoterol, flutikazon propiyonat-formoterol ve mometazon-formoterol şeklindedir. Özellikle beyaz ırkta olan ve bazal astım kontrol testi skorları yüksek olan çocuklarda düzenli UEBA-İKS kombinasyonuna yanıt daha yüksek bulunmuştur (19). Basamak 3'te İKS-UEBA kombinasyonuna alternatif olarak İKS dozunu orta dozda kullanmak önerilmektedir. 4-11 yaş grubunda yapılan bir çalışmada düzenli ve gerektiğinde kullanılan budesonid-formoterol kombinasyonunda düzenli 2 kat fiks doz İKS alımına ve gerektiğinde KEBA kullanımına göre ilk atağın görülmesine kadar

geçen sürenin daha uzun olduğu, orta-ağır atak ve hafif atak geçirme riskinin ve gece uyanmalarının azaldığı, boy uzama hızının daha yüksek olduğu saptanmıştır (20). Gereken hastalarda flutikazona salmeterol eklenmesiyle de tek başına düzenli flutikazon tedavisine göre astım kontrolü daha iyi sağlanmaktadır (21). Budesonid-formoterol kombinasyonunun gerektiğinde ve düzenli kullanımı şeklindeki tedavi protokolü araştırma amaçlı yapılan çalışmalarda yer almasına rağmen bu tedavi şekli 5-11 yaş grubundaki çocuklar için onaylanmamıştır ve rehberlerde yer almamaktadır.

Basamak 4'te beş yaşından büyük tüm hastalar için düzenli kullanılan düşük doz İKS-UEBA kombinasyonunda İKS dozunun orta doza artırılması yer almaktadır. Bireysel İKS yanıtı değişken olabileceği için düşük doz İKS-UEBA ile düzgün inhaler tekniği ve düzenli kullanıma rağmen semptomları kontrol altına alınmayan hastalarda önerilmektedir. Düzenli yüksek doz İKS basamak 4 astım tedavisinde ilk seçenek olarak önerilmemektedir. Tiyotropium uzun etkili muskarinik reseptör antagonistidir ve altı yaşından büyük çocuklarda ek tedavi olarak basamak 4 tedavisi gereken hastalarda kullanılır. Tiyotropiyumun pediatrik çalışmalarda günde 5 g dozda akciğer fonksiyonlarını iyileştirdiği gösterilmiştir (22, 23). İnhaler tiyotropiumun akciğer fonksiyonu üzerinde orta derecede etkisi vardır ve atakları azaltır (24), yapılan çalışmalarda İKS'ye LABA eklenmeden önceki basamakta kullanımı etkin olmadığı için (25) bu uygulama yerine bir üst basamakta kullanımı önerilmektedir ve (günde 1 kez) misthaler ile kullanılmaktadır. Okul öncesi çocuklarda yapılan randomize çift kör plasebo kontrollü bir çalışmada tek başına veya ek tedavi olarak tiyotropiyumun astım tedavisinde etkin ve güvenli olduğu bulunmuştur (26). Astım tedavisinde diğer bir kurtarıcı ilaç olan teofilinin kullanımı 12 yaşından küçük çocuklarda önerilmemektedir.

İnhale ilaçlar için kullanılacak cihazın seçimi ve dozu her bireyin semptom kontrol düzeyi, taşıdığı risk faktörleri, hastanın tercihi ve ilacın ücreti, hastanın ilaca erişebilirliği, hastanın cihaz kullanım kabiliyeti gibi parametrelere göre değişir. Bu yüzden hastayı tedavi yanıtı, tedaviye uyumu ve olası yan etkiler yönünden daha sonraki kontrollerde mutlaka değerlendirmek gerekir. Sonraki görüşmelerde semptomları kontrol altında tutan ve atak riskini azaltan en düşük doz ilaç tercih edilmelidir. İnhaler İKS kullanımı doz ve tedavi süresi ile ilişkili olarak boy uzama hızında azalma ve hipotalamo-hipofiz-adrenal aksın baskılanması gibi durumlara yol açabilir. Örnek vermek gerekirse CAMP çalışmasında 5-13 yaşları

arasında 4-6 yıl boyunca düzenli inhale budesonid alan hastalarda erişkin boy plasebo kullanan gruba göre 1.2 cm daha kısa saptanmış ve özellikle tedavinin ilk 2 yılında özellikle prepubertal dönemde daha yüksek doz İKS kullanan grupta büyüme hızının daha şiddetli etkilendiği belirlenmiştir (27). Bu yüzden İKS kullanan hastaların monitorizasyonu sırasında dikkatli olunmalı hastalar olası yan etkiler yönünden kontrol edilmelidir. En az üç ay boyunca semptomlar kontrol altındaysa ve hastanın atak riski yoksa İKS dozu dikkatli bir şekilde azaltılmalıdır ya da hasta İKS dışında ilaçlar kullanıyorsa basamak azaltmaya gidilmelidir.

Basamak 4 ve basamak 5 tedavisi alan ya da almak zorunda kalacak tüm hastalar genel pediatristler ya da aile hekimleri tarafından ileri değerlendirme için ve ek tedaviler açısından bu konuda uzmanlaşmış birimlere sevk edilmeli ve bu birimler tarafından düzenli olarak takip edilmelidir. Oniki yaş üzerinde düzenli orta doz İKS-UEBA tedavisine rağmen ve hatta ek olarak LTRA ya da tiyotropiyum kullanımına rağmen şikayetleri olan ve modifiye edilebilecek tüm faktörler ile ilgili önlemleri almış olan hastalarda 3-6 aylık dönem için İKS dozu yüksek doza çıkarılabilir fakat hipotalamo-hipofizer-adrenal aks supresyonu yönünden dikkatli olunmalıdır. İKS'nin orta ve yüksek dozlarda en az yedi ay kullanımının aks baskılanmasıyla ilişkili olduğu gösterilmiştir (28).

2. Rahatlatıcı (Kurtarıcı) Tedavi

Tüm hastalarda astım alevlenmesi sırasında araya giren semptomların hafifletilmesi için ya da egzersiz ilişkili bronkokonstriksiyonun önlenmesi için rahatlatıcı tedavi olan inhale kısa etkili beta-2 agonist (salbutamol) kullanılması önerilmektedir. Astım tedavisinin hedefi rahatlatıcı ilaç kullanım ihtiyacını mümkün olduğunca azaltmak hatta ortadan kaldırmaktır.

3. Ağır Astımı Olan Hastalarda Ek Tedaviler

Yüksek doz İKS- uzun etkili beta-2 agonist (İKS-UEBA) kombinasyonuna ve diğer farmakolojik olmayan tedavi stratejilerinin uygulanmasına rağmen persistan semptomları olan veya atak yaşayan adölesan hastalara ve bazı ilaçlar için 6-11 yaş grubundaki hastalara bireysel tedavi olarak biyolojikler uygulanmaktadır.

Basamak 4 ve 5 tedavilerle astımı kontrol altında olmayan 6 yaşından büyük orta ve ağır allerjik astımı olan hastalarda anti-IgE tedavisi (omalizumab) önerilmektedir. Ağır eozinofilik astımı olan hastalar için anti-inter-

lökün-5/5R tedavisi (12 yaşından büyük hastalar için subkutan mepolizumab; 18 yaşından büyük hastalar için intravenöz reslizumab, ≥ 12 yaş hastalar için subkutan benralizumab) önerilmektedir (29, 30). Ağır tip 2 astımı olan ya da düzenli oral kortikosteroid tedavisi almak zorunda olan 12 yaş ve üzeri hastalar için anti-interlökün-4R (subkutan dupilumab) tedavisi bir tedavi seçeneğidir (31).

Farmakolojik Tedavide Güncel Değişiklikler

Kontrol edici astım tedavisinde güncellenmiş Global Initiative for Asthma (GINA) rehberinde yer alan en önemli yenilik hafif astımı olan (astım ilişkili semptomları ayda 2'den az olan ve astım atağı için risk faktörü taşımayan hastalar) 12 yaşından büyük adolesan hastalarda kontrol edici tedavi yerine semptomatik dönemde ya da egzersizle indüklenen astım ilişkili yakınmaları olan hastalarda egzersiz öncesi rahatlatıcı tedavi olarak kısa etkili inhale KEBA (salbutamol) yerine inhale kortikosteroid-formoterol (İKS-formoterol) kombinasyonunun kullanılması önerisidir (Tablo 5) (4). Bu yaş grubunda basamak 1 ve 2'de tedavilerde gerektiğinde kullanılan ilaç İKS-formoterol iken, basamak 3, 4 ve 5'teki tedavilerde de kontrol edici ilaç olarak İKS-formoterol kullananlarda rahatlatıcı olarak yine İKS-formoterol yer almaktadır. Diğer bir deyişle basamak 3, 4 ve 5'te kontrol edici ilaç olarak İKS-formoterol kullanmayan başka bir kontrol edici ilaç kullanan hastalar rahatlatıcı ilaç olarak KEBA kullanılabilir (Tablo 5). Yakın zamanda 12 yaş üzeri hafif astımlı hastalarda yapılan plasebo kontrollü çift kör geniş ölçekli bir çalışmaya göre gerektiğinde budesonid-formoterol kullanan grupta gerektiğinde KEBA kullanan gruba göre astımın daha uzun süreli kontrol altına alınabileceği, fakat düzenli düşük doz budesonid ve gerektiğinde KEBA alan grupta astım kontrolünün anlamlı olarak daha üstün olduğu saptanmıştır. Buna rağmen astım atak sayıları düzenli düşük doz budesonid ve gerektiğinde budesonid-formoterol kullanan grupta benzer bulunmuştur (32). Çalışmanın sonunda gerektiğinde budesonid-formoterol kullanan grubun düzenli budesonid ve gerektiğinde KEBA kullanan gruba göre %17 oranında daha düşük doz İKS aldığı belirlenmiştir. Bu çalışmaya ek olarak 12 yaş ve üzerinde hafif astımı olan hastaları içeren plasebo kontrollü başka bir çalışmada da astım kontrolünü sağlamada tedavi etkinliği budesonidi düzenli olarak kullanan grupta budesonid-formoterol kombinasyonunu gerektiğinde kullanan grup ile benzer bulunmuştur (33). Hafif astımı olan 12 yaşından büyük hastalarda gerektiğinde düşük doz budesonid-formoterol kullanımının egzer-

siz ilişkili astım üzerine etkisi de düzenli koruyucu tedavi olarak budesonid ve gerektiğinde KEBA kullanımı ile benzerdir (34). Bu yaş grubunda astım kontrolü ve atak sıklığı göz önüne alınacak olursa İKS-formoterol kombinasyonunun hem düzenli hem gerektiğinde rahatlatıcı tedavi olarak kullanımı, günlük yüksek doz İKS ve gerektiğinde KEBA ya da günlük başka bir İKS-UEBA kombinasyonu ve gerektiğinde KEBA kullanımı ile benzer etkiler göstermiştir (35-38). Formoterol aslında uzun etki süresine sahiptir fakat etkisi hızlı başlar, erişkin ve çocuklarda rahatlatıcı ilaç olarak en az KEBA kadar etkilidir (39). Fakat formoterol dahil tüm UEBA'lerin tek başına kullanımı önerilmez, astım tedavisinde kontraendikedir.

Rehberlere göre İKS-formoterol kombinasyonu olarak beklometazon dipropiyonat-formoterol kombinasyonu da kullanılabilir (4). İKS-formoterol kombinasyonunun atak anında kullanımı birçok ülkede endikasyon dışıdır (4). Buna rağmen GINA rehberinde bu şekilde öneri olmasının nedenleri arasında:

- Çok nadir şikayetleri olan hafif astımlılarda da ağır hatta ölümcül atakların görülebilmesi
- Günlük düşük doz İKS tedavisine kıyasla 2/3 oranında ağır astım atağı sıklığını azaltması ve %20 daha az oranında İKS maruziyeti olması
- Hafif astımı olup nadir semptomu olan hastalarda düzenli ilaç kullanımına uyumun düşük olması (32)
- Astımı olan fakat tek başına KEBA tedavisi alan hastalarda astım ilişkili mortalitenin artmış olması (40)
- Tek başına KEBA kullanan hastalarda yüksek doz kullanıma bağlı daha sık ve daha tehlikeli istenmeyen yan etkilerin ortaya çıkma olasılığı sayılabilir.

Astım tedavisinde diğer bir yenilik adolesanlar için basamak 1 tedavisinde eğer hastanın İKS-formoterole erişimi yoksa alternatif olarak atak anında KEBA kullanıldığında semptomlar geçene kadar düşük doz İKS başlanmasıdır. 6-11 yaş grubundaki hastalar için tüm basamaklarda kurtarıcı ilaç daha önce olduğu gibi KEBA diğer bir deyişle inhale salbutamoldür (Tablo 4). Hastanın atak riskini engellemek için basamak 1 tedavisinde KEBA gereksinimi olduğunda beraberinde düşük doz İKS kullanımını diğer bir tedavi seçeneğidir, hatta günlük düşük doz İKS kullanımını önerilen diğer tedavi seçenekleri arasında yer almaktadır. Şimdiye dek pediatrik astım rehberlerinde hafif astım için tedavi yaklaşımı olarak altta yatan kronik inflamasyonun tedavisi yerine gerektiğinde KEBA'nın kullanıldığı semptoma dayalı tedavi yapılmaktaydı. Gerektiğinde tek başına KEBA kullanımı ile ciddi yan etkilerin ortaya çıktığı görüldü. KEBA'nın 2 reseptörler

üzerine selektif olmayan etkisinden dolayı taşikardi, aritmi, tremor ve başağrısı görülebilmektedir. Hatta en ağır yan etkilerinden birkaçı da paradoksik bronkospazm, hipoklaemi ve hatta miyokardial enfarktüs (41). Düzenli İKS'nin salbutamolün aşırı kullanımını önleyeceği ve dolayısıyla yan etkilerini de azaltacağı düşünülmektedir. Randomize çift kör plasebo kontrollü bir çalışma olan TREXA çalışmasına göre 5-18 yaş arası hafif persistan astımı olan hastalarda günlük düşük doz İKS kullanmayan hasta grubunda kullanan gruplara göre atak sıklığının ve tedavi başarısızlığının daha fazla olduğu kanıtlanmıştır (42). Albuterolle birlikte sadece atak sırasında İKS kullanan grupta hem atak sırasında hem de hergün İKS kullanan ya da sadece günlük İKS kullanan ama atak sırasında kullanmayan gruplara göre 44 haftalık çalışma sonucunda boy büyüme hızı daha fazla bulunmuştur (42). Öte yandan seçim yaparken hastaların hafif astımı olduğu için tedaviye uyabilme yönünden de değerlendirilmeleri gerekmektedir. Fakat özellikle atak riski yaşayabilecek hastalara örneğin viral üst solunum yolu patojenleriyle atak geçiren hastalara sonbahara girmeden önce düzenli İKS başlanması önerilir (43). Bir diğer seçenek olan intermittan İKS kullanımı da astım semptomlarını ve atak sıklığını azaltmada etkilidir (42), çalışmaların çoğunda etkinliği düzenli düşük doz İKS tedavisinden daha az olsa da LTRA'ya benzerdir (44).

Adölesan dönemde (12 yaş ve üzeri hastalar) hastanın semptomları basamak 1'deki tedavilerle kontrol altına alınmazsa basamak 2'de ilk tercih olan düşük doz

İKS'ye alternatif olarak gerektiğinde İKS-formoterol seçeneği yer almaktadır. Hafif astımı olan hastalarda günlük düşük doz İKS kullanımında gerektiğinde ya da egzersiz öncesi İKS-formoterol kullanımına göre çok hafif bir üstünlük olduğu (FEV1 için 30-50 ml, yılda semptom-suz gün sayısı için 10.6 günlük fark, astım kontrol anketi-5 için 0.15ml'lik fark, (minimal önemli farklılık 0.5 ml)) yapılan çalışmalarda ortaya konduğu için (32, 33) basamak 2 hastaları için bu şekilde bir öneri ortaya konmuştur. Adölesanlarda astım semptom şiddetine göre GINA rehberinde önerilen tedavi Tablo 6'da verilmiştir.

Astım tedavisi ile ilgili güncel yaklaşımlardan biri de tedaviye uyumun değerlendirilmesiyle ilgilidir. Bu konuda primer ve sekonder uyum olmak üzere iki çeşit tedavi uyumu tanımlanmıştır. Sekonder uyum belirli bir süre için ilaç kullanımı ile ilgili önerilere uyulması, primer uyum ise ilk başlanan ilacın bitmesi ve reçetenin tekrar edilmesi ilacın tekrar alınması ile ilgilidir (5). Prospektif bir çalışmada sekonder uyumun hem erişkin hem de çocuklar hastalarda düşük olduğu, primer uyumun ise sadece erişkinlerde düşük olduğu belirlenmiştir. Primer ve sekonder tedavi uyumunun birlikte değerlendirildiği entegre yaklaşımla ilgili alınan önlemler uyum başarısı arttıracaktır (45). Ayrıca tedavi uyumunun elektronik olarak günlük monitorize edildiği ve hatırlatıcı mesaj gönderen cihazlar klinik olarak anlamlı yarar sağlamaktadır (46).

Sonuç olarak astım tedavisi, farmakoterapiye ek olarak birçok stratejinin uygulanmasını içeren çok yönlü bir yaklaşım gerektirir. Günümüzde bir yandan ağır astım te-

Tablo 6. GINA 2019 rehberine göre adölesanlar için (>12 yaş) önerilen astım tedavisi

Semptom	Tedavi
Tüm hastalar için (atak sırasında)	Gerektiğinde KEBA (İKS olmadan) önerilmez
Nadir astım semptomu (<2/ay)	<ul style="list-style-type: none"> Gerektiğinde düşük doz İKS – formoterol Diğer seçenekler; gerektiğinde İKS ve KEBA
Astım Semptomu (Gerektiğinde rahatlatıcı tedavi \geq 2/ay)	<ul style="list-style-type: none"> Düşük doz İKS ve gerektiğinde KEBA veya, Gerektiğinde düşük doz İKS – formoterol Diğer seçenekler; LTRA ve gerektiğinde İKS ve KEBA (Bu durumda İKS kontrol edici tedavi olarak düzenli kullanılabilir)
Gün içinde sık sık astım semptomu ya da haftada \geq 1 gece astım nedeniyle uyanma	<ul style="list-style-type: none"> Gerektiğinde hem rahatlatıcı hem de kontrol edici tedavi olarak düşük doz İKS – formoterol Kontrol edici tedavi olarak düşük doz İKS – formoterol ve gerektiğinde KEBA Orta doz İKS ve gerektiğinde KEBA
Ağır kontrolsüz astım veya akut astım atağı	<ul style="list-style-type: none"> Kısa süreli oral KTS ve sonrasında yüksek doz İKS ile veya orta doz İKS-UEBA ile düzenli tedavi

LTRA: Lökotrien reseptör antagonisti İnhalasyon Kortikosteroid: İKS İnhalasyon-Kortikosteroid-uzun etkili beta-2 agonist kombinasyonu: İKS-UEBA Kısa Etkili Beta-2 agonist: KEBA KTS:

davisi için çok yönlü araştırmalar yapıp yeni ek tedaviler geliştirilirken, diğer yandan intermittan ya da hafif persistan astımı olan hastalar için gerektiğinde ya düzenli olarak kullanılacak farklı tedavi şekillerinin etkinliği araştırılmaktadır. Özellikle son on yılda yapılan çalışmalarda ortaya konan sonuçlar eşliğinde dünya çapındaki astım tedavi rehberlerinde değişiklikler yapılmıştır. Astım hastalığının heterojen doğasından dolayı gelecekte her bir basamaktaki tedavi yanıtını belirleyecek çok çeşitli klinik, laboratuvar ve genetik belirteçlerin keşfi yol gösterici olacaktır.

Kaynaklar

1. Drake SM, Simpson A, Fowler SJ. Asthma Diagnosis: The Changing Face of Guidelines. *Pulm Ther* 2019;5(2):103-115.
2. Dünya Sağlık Örgütü Verilerinden. (Güncelleme Kasım 2019). Erişim için: <https://www.who.int/news-room/q-a-detail/asthma>. Son erişim: Şubat 2020.
3. Rehman N, Morais-Almeida M, Wu AC. Asthma Across Childhood: Improving Adherence to Asthma Management from Early Childhood to Adolescence. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2020.
4. "Astımın Tedavisi ve Korunmasında Global Strateji" den. (Güncelleme 2019) <https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2019/06/GINA-2019-main-report-June-2019-wms.pdf>. Son erişim: Şubat 2020.
5. Kalayci O, Abdelateef H, Pozo Beltran CF, El-Sayed ZA, Gomez RM, Hossny E, et al. Challenges and choices in the pharmacological treatment of non-severe pediatric asthma: A commentary for the practicing physician. *World Allergy Organ J* 2019;12(9):100054.
6. Busse WW, Pedersen S, Pauwels RA, Tan WC, Chen YZ, Lamm CJ, 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(5):1167-1174.
7. O'Byrne PM, Pedersen S, Lamm CJ, Tan WC, Busse WW, Group SI. Severe exacerbations and decline in lung function in asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2009;179(1):19-24.
8. Selroos O, Pietinalho A, Lofroos AB, Riska H. Effect of early vs late intervention with inhaled corticosteroids in asthma. *Chest* 1995;108(5):1228-1234.
9. El Baou C, Di Santostefano RL, Alfonso-Cristancho R, Suarez EA, Stempel D, Everard ML, et al. Effect of inhaled corticosteroid particle size on asthma efficacy and safety outcomes: a systematic literature review and meta-analysis. *BMC Pulm Med* 2017;17(1):31.
10. Leach CL, Davidson PJ, Hasselquist BE, Boudreau RJ. Lung deposition of hydrofluoroalkane-134a beclomethasone is greater than that of chlorofluorocarbon fluticasone and chlorofluorocarbon beclomethasone : a cross-over study in healthy volunteers. *Chest* 2002;122(2):510-516.
11. Lasserson TJ, Cates CK, Jones AB, Steele EH, White J. Fluticasone versus HFA-beclomethasone dipropionate for chronic asthma in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev* 2006(2):CD005309.
12. van Aalderden WM, Grigg J, Guilbert TW, Roche N, Israel E, Martin RJ, et al. Small-particle Inhaled Corticosteroid as First-line or Step-up Controller Therapy in Childhood Asthma. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2015;3(5):721-731 e716.
13. Fitzpatrick AM, Jackson DJ, Mauger DT, Boehmer SJ, Phipatanakul W, Sheehan WJ, et al. Individualized therapy for persistent asthma in young children. *J Allergy Clin Immunol* 2016;138(6):1608-1618 e1612.
14. Chauhan BF, Ducharme FM. Anti-leukotriene agents compared to inhaled corticosteroids in the management of recurrent and/or chronic asthma in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev* 2012(5):CD002314.
15. Szeffler SJ, Phillips BR, Martinez FD, Chinchilli VM, Lemanske RF, Strunk RC, et al. Characterization of within-subject responses to fluticasone and montelukast in childhood asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2005;115(2):233-242.
16. 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.
17. Peters SP, Bleecker ER, Canonica GW, Park YB, Ramirez R, Hollis S, et al. Serious Asthma Events with Budesonide plus Formoterol vs. Budesonide Alone. *N Engl J Med* 2016;375(9):850-860.
18. Stempel DA, Raphiou IH, Kral KM, Yeakey AM, Emmett AH, Prazma CM, et al. Serious Asthma Events with Fluticasone plus Salmeterol versus Fluticasone Alone. *N Engl J Med* 2016;374(19):1822-1830.
19. Lemanske RF, Jr., Mauger DT, Sorkness CA, Jackson DJ, Boehmer SJ, Martinez FD, et al. Step-up therapy for children with uncontrolled asthma receiving inhaled corticosteroids. *N Engl J Med* 2010;362(11):975-985.
20. Bisgaard H, Le Roux P, Bjamer D, Dymek A, Vermeulen JH, Hultquist C. Budesonide/formoterol maintenance plus reliever therapy: a new strategy in pediatric asthma. *Chest* 2006;130(6):1733-1743.
21. Stempel DA, Szeffler SJ, Pedersen S, Zeiger RS, Yeakey AM, Lee LA, et al. Safety of Adding Salmeterol to Fluticasone Propionate in Children with Asthma. *N Engl J Med* 2016;375(9):840-849.
22. Vogelberg C, Engel M, Laki I, Bernstein JA, Schmidt O, El Azzi G, et al. Tiotropium add-on therapy improves lung function in children with symptomatic moderate asthma. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2018;6(6):2160-2162 e2169.
23. Hamelmann E, Bateman ED, Vogelberg C, Szeffler SJ, Vandewalker M, Moroni-Zentgraf P, et al. Tiotropium add-on therapy in adolescents with moderate asthma: A 1-year randomized controlled trial. *J Allergy Clin Immunol* 2016;138(2):441-450 e448.
24. Rodrigo GJ, Neffen H. Efficacy and safety of tiotropium in school-age children with moderate-to-severe symptomatic asthma: A systematic review. *Pediatr Allergy Immunol* 2017;28(6):573-578.
25. Sobieraj DM, Baker WL, Nguyen E, Weeda ER, Coleman CI, White CM, et al. Association of Inhaled Corticosteroids and Long-Acting Muscarinic Antagonists With Asthma Control in Patients With Uncontrolled, Persistent Asthma: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA* 2018;319(14):1473-1484.
26. Vrijlandt E, El Azzi G, Vandewalker M, Rupp N, Harper T, Graham L, et al. Safety and efficacy of tiotropium in children aged 1-5 years with persistent asthmatic symptoms: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Respir Med* 2018;6(2):127-137.

27. Kelly HW, Sternberg AL, Lescher R, Fuhlbrigge AL, Williams P, Zeiger RS, et al. Effect of inhaled glucocorticoids in childhood on adult height. *N Engl J Med* 2012;367(10):904-912.
28. Cavkaytar O, Arik Yilmaz E, Karaatmaca B, Buyuktiryaki B, Sackesen C, Sekerel BE, et al. Different Phenotypes of Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drug Hypersensitivity during Childhood. *Int Arch Allergy Immunol* 2015;167(3):211-221.
29. Farne HA, Wilson A, Powell C, Bax L, Milan SJ. Anti-IL5 therapies for asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2017;9:CD010834.
30. Rodrigo GJ, Neffen H. Systematic review on the use of omalizumab for the treatment of asthmatic children and adolescents. *Pediatr Allergy Immunol* 2015;26(6):551-556.
31. Castro M, Corren J, Pavord ID, Maspero J, Wenzel S, Rabe KF, et al. Dupilumab Efficacy and Safety in Moderate-to-Severe Uncontrolled Asthma. *N Engl J Med* 2018;378(26):2486-2496.
32. O'Byrne PM, FitzGerald JM, Bateman ED, Barnes PJ, Zhong N, Keen C, et al. Inhaled Combined Budesonide-Formoterol as Needed in Mild Asthma. *N Engl J Med* 2018;378(20):1865-1876.
33. Bateman ED, Reddel HK, O'Byrne PM, Barnes PJ, Zhong N, Keen C, et al. As-Needed Budesonide-Formoterol versus Maintenance Budesonide in Mild Asthma. *N Engl J Med* 2018;378(20):1877-1887.
34. Lazarinis N, Jorgensen L, Ekstrom T, Bjermer L, Dahlen B, Pullerits T, et al. Combination of budesonide/formoterol on demand improves asthma control by reducing exercise-induced bronchoconstriction. *Thorax* 2014;69(2):130-136.
35. 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(4):CD007313.
36. 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(12):CD009019.
37. Papi A, Corradi M, Pigeon-Francisco C, Baronio R, Siergiejko Z, Petruzzelli S, et al. Beclometasone-formoterol as maintenance and reliever treatment in patients with asthma: a double-blind, randomised controlled trial. *Lancet Respir Med* 2013;1(1):23-31.
38. Patel M, Pilcher J, Pritchard A, Perrin K, Travers J, Shaw D, 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(1):32-42.
39. Welsh EJ, Cates CJ. Formoterol versus short-acting beta-agonists as relief medication for adults and children with asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2010(9):CD008418.
40. Suissa S, Ernst P, Benayoun S, Baltzan M, Cai B. Low-dose inhaled corticosteroids and the prevention of death from asthma. *N Engl J Med* 2000;343(5):332-336.
41. Magee JS, Pittman LM, Jette-Kelly LA. Paradoxical Bronchoconstriction with Short-Acting Beta Agonist. *Am J Case Rep* 2018;19:1204-1207.
42. Martinez FD, Chinchilli VM, Morgan WJ, Boehmer SJ, Lemanske RF, Jr., Mauger DT, 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;377(9766):650-657.
43. Hoch HE, Calatroni A, West JB, Liu AH, Gergen PJ, Gruchalla RS, et al. Can we predict fall asthma exacerbations? Validation of the seasonal asthma exacerbation index. *J Allergy Clin Immunol* 2017;140(4):1130-1137 e1135.
44. Ducharme FM, Lemire C, Noya FJ, Davis GM, Alos N, Leblond H, et al. Preemptive use of high-dose fluticasone for virus-induced wheezing in young children. *N Engl J Med* 2009;360(4):339-353.
45. Blais L, Kettani FZ, Forget A, Beauchesne MF, Lemiere C, Ducharme FM. Assessing adherence to inhaled corticosteroids in asthma patients using an integrated measure based on primary and secondary adherence. *Eur J Clin Pharmacol* 2017;73(1):91-97.
46. Morton RW, Elphick HE, Rigby AS, Daw WJ, King DA, Smith LJ, et al. STAAR: a randomised controlled trial of electronic adherence monitoring with reminder alarms and feedback to improve clinical outcomes for children with asthma. *Thorax* 2017;72(4):347-354.