



Türkiye
Solunum
Araştırmaları
Derneği

www.solunum.org.tr



RAPOR



GOLD 2017 DEĞERLENDİRME RAPORU VE STABİL KOAH'DA TANI, DEĞERLENDİRME, FARMAKOLOJİK TEDAVİ ÖNERİLERİ

TÜSAD KOAH ÇALIŞMA GRUBU

© 2017 TÜSAD | GOLD 2017 Değerlendirme Raporu ve Stabil KOAH'da Tanı, Değerlendirme ve Farmakolojik Tedavi Önerileri yayınının Türkiye Solunum Araştırmaları Derneği'nin izniyle Tüm hakları saklıdır. Telif hakkı sahibinin izni olmaksızın yayının hiçbir kısmı elektronik, mekanik, fotokopi ve benzeri yollarla aktarılamaz, yayımlanamaz ve yeniden kullanımını sağlayan bir sistemde saklanamaz.

Baskı Tarihi: Ekim 2017

SUNUŞ

KOAH tedavisine ve tedaviye yönelik değerlendirmeye ilişkin yayınlanan rehberler, klinik uygulamada, özellikle GOLD 2011 strateji dökümanı ve sonrasında yapılan güncellemeler ile daha fazla karışıklığa yol açmıştır. Nitekim yapılan birçok çalışmada, GOLD dökümanları çerçevesinde yapılan uygulamaların tüm KOAH'lı hastaların yarısına bile yansımadığı ortaya çıkmıştır. Nitekim, yeni GOLD stratejileri daha önce uygulanan ve sadece spirometrik ölçümlere dayanan yaklaşıma göre KOAH'la ilgili tedavi hedeflerinde ve diğer sağlıkla ilgili sonlanım noktalarında da bir avantaj ortaya çıkaramamıştır.

GOLD 2017 güncellemesi ile , spirometrik değerlendirme klinik değerlendirmeden tümüyle ayrılmış ve bu durum klinik bazlı kişiselleştirilmiş tedavi yaklaşımının önünü açmıştır. Bu durum ise hastalara klinik fenotipler bazında daha iyi ve optimale yakın tedavi seçeneklerinin sunulmasını sağlayabilecektir.

Ülkemiz koşullarında klinik olarak hastaları doğru değerlendirebilmenin güçlüklerini de dikkate alarak yaptığımız bu çalışmada klinik uygulama yapan ve hergün onlarca hastayı değerlendirmek ve izlemek zorunda olan meslektaşlarımıza daha kolay ve pratik bir yaklaşım sağlayacağını düşündüğümüz bir algoritmayı geliştirdik. Bu algoritmayı önümüzdeki dönemde güncel gelişmeler ve eleştiriler işığında daha da olgunlaştırabileceğimizi düşünüyoruz.. Ayrıca hasta merkezli ve kişiselleştirilmiş tedavilere yol açabilecek, klinik fenotiplere uygun hastalarda uygulanacak tedavi yaklaşımlarını bu raporda ayrı bir bölümde değerlendirmeyi uygun gördük.

Sonuç olarak, bu raporun hazırlığı aşamasında , GOLD ve yayınlanmış diğer ülke rehberleri ayrıntılı olarak incelenmiş ve ülkemize özgü veriler ve regülasyonlar da dikkate alınarak öneriler geliştirilmiştir. Meslektaşlarımıza klinik uygulamalarında kolaylık getirebileceği umuduyla meslektaşlarımızla paylaşılmaktadır.

Saygılarımla...

Prof. Dr. Can ÖZTÜRK
TÜSAD KOAH Çalışma Grubu
Başkanı

Hazırlayanlar

Dr. Esra Ertan Yazar

Dr. Can Öztürk

Dr. Mukadder Çalikoğlu

Dr. Funda Coşkun

Katkıda Bulunanlar

Dr. Arzu Mirici

Dr. Mecit Süerdem

Dr. Hakan Günen

Dr. Seda Tural Önür

Dr. Gazi Gülbaş

Dr. Evrim Eylem Akpınar

Dr. Şevket Özkaya

ÖZET

GOLD (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease), çalışmalarına 1998 yılında başladı ve ilk raporunu "Global Strategy for Diagnosis, Management and Prevention of COPD" başlığı ile 2001'de yayınladı. Kuruluşundan itibaren kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH)'ın tanısı, tedavisi ve önlenmesi konusunda tüm dünyada kabul görece stratejiler geliştirmeyi amaçladı. GOLD bilimsel komitesi tarafından KOAH ile ilgili yapılan tüm çalışmalar incelenip, kanıt düzeyi yüksek veriler dikkate alınarak her yıl raporda gerekli güncellemeler yapıldı. Bir önceki majör revizyon 2011 yılında yapıldı ve bu raporda hastalığın sadece FEV1 değerine göre değil beraberinde semptom skoru ve alevlenme riskine göre değerlendirilmesi (birleşik değerlendirme) ve tedavi edilmesi önerildi. Ancak bugüne kadar yapılan çalışmalar, birleşik değerlendirmenin KOAH'da mortalite ve diğer önemli sağlık sonuçlarını öngörmede basit spirometrik değerlendirmeden daha üstün olduğunu gösteremedi. Ayrıca GOLD 2011 tedavi önerilerine uyumun tüm dünya genelinde oldukça düşük olduğu, özellikle fazla tedavi ve gereksiz inhaler kortikosteroid kullanımının önemli bir sorun olduğu gözlemlendi. Böylece GOLD 2017 bir süredir beklenen 4. majör revizyonu beraberinde getirdi. En önemli değişikliklerden biri FEV1'in birleşik değerlendirmenin dışına çekilmesiydi. Böylece farmakolojik tedavi kararında FEV1 tamamen devre dışı bırakılmış oldu. Ayrıca bugüne kadar sadece başlangıç tedavisi için öneriler sunulurken, GOLD 2017'de hastanın her görüşme de değerlendirilmesi ve gerekli durumlarda tedavinin artırma ya da azaltma şeklinde değiştirilmesi önerisi getirildi. Bu dinamik değişikliklerin uzun bir aradan sonra GOLD raporuna olan ilgiyi yeniden artıracığı düşüncesindeyiz.

GOLD oluşturulduğu tarihten itibaren ulusal KOAH liderleri ile iletişim halinde olup her ülkenin KOAH prevalansı, hastalık yükü, devlet politikaları ve tedavi yaklaşımları ile ilgili bilgi akışını sürdürmektedir. Böylelikle GOLD, önerilerinin gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerdeki yansımalarını, uygulamadaki sorunları ve çözüm önerilerini yakından takip etmektedir. Biz TÜSAD KOAH Çalışma Grubu olarak GOLD 2017 raporunu irdelemeyi ve yapılan majör değişiklikleri mevcut literatürler eşliğinde yorumlamayı amaçladık. Ayrıca ülkemiz koşullarını dikkate alarak hazırladığımız, birinci basamaktan itibaren KOAH'ın yönetiminde yer alan tüm hekimlerin faydalanabileceğini düşündüğümüz stabil KOAH'da tanı, değerlendirme ve tedavi algoritmasını " bu yazıda paylaştık.

TÜSAD KOAH Çalışma Grubu olarak bizim değerlendirmelerimize göre, GOLD 2017 raporunda ortaya konan en önemli değişim, kişiselleştirilmiş tedaviye yönelik adımlardır. Bu nedenle uzman görüşü niteliğinde hazırladığımız bu raporda, günlük pratikte sık karşılaşılan ve klinik olarak ayrılması çok da zor olmayan fenotiplerde göre tedavi yaklaşımlarına özel bir bölüm ayırmayı uygun gördük.

Giriş

GOLD (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease) çalışmalarına 1998'de başladı. İlk raporunu, "Global Strategy for Diagnosis, Management and Prevention of COPD" başlığıyla 2001'de yayınladı (1). GOLD 2006 raporunda, Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı (KOAH)'ın değerlendirilmesinde ve tedavi önerilerinin merkezinde hastanın birinci saniyedeki zorlu ekspiratuar volüm (FEV1) değeri bulunmaktaydı (2). Ancak yapılan klinik çalışmalarda FEV1 ile semptom durumu ve yaşam kalitesi arasında zayıf bir ilişki olduğu, ayrıca alevlenmeleri öngörmede ve tedavi cevabını değerlendirmede tek başına yeterli olmadığı gösterildi (3,4). Böylece ilk kez GOLD 2011 raporunda, hastalığın değerlendirilmesi ve tedavi kararı için FEV1'in yanı sıra alevlenme öyküsü ve semptom durumunun da dahil edildiği "birleşik değerlendirme" önerisini getirdi (5). Ancak bu değerlendirme şeklinin kullanışlı olmadığı, tedavi önerilerine uyumun dünya genelinde düşük olduğu ve tedavi uyumunda temel sorunun gereğinden fazla ilaç kullanılması olduğu gözlemlendi (6,7). Ayrıca yapılan çalışmalar, birleşik değerlendirmenin, gerek mortalite belirleyicisi olarak gerekse diğer sağlık bakımı sonuçları bakımından spirometrik evrelemeden daha iyi olduğunu gösteremedi (8, 9). Böylece bugüne kadar yapılan çalışmaların sonuçları, GOLD 2017'de 4. majör revizyonu beraberinde getirdi. Bu raporda KOAH'ın yönetiminde dikkat çekici değişikliklerin yapılmış olması uzun bir aradan sonra klinisyenlerin GOLD rehberine olan ilgisini arttırmayı başardı. Bununla birlikte, her ülkenin hastalık yüküne, kaynaklarına, kendi toplumunun genetik ve çevresel risk faktörlerine ve fenotipik dağılımına göre hazırlayacağı ulusal tanı ve tedavi rehberlerine ihtiyaç olduğu düşüncesindeyiz. Bununla birlikte her ülkeye özgü kanıt düzeyi yüksek bulguları elde etmek zor olacağından, ulusal rehberler çoğu zaman GOLD önerileri ışığında "uzman görüşü" şeklinde hazırlanmaktadır. Biz de bu bağlamda TÜSAD, KOAH Çalışma Grubu olarak GOLD 2017'de yapılan değişiklikleri değerlendirmeyi ve "Stabil KOAH'da Tanı, Değerlendirme ve Farmakolojik Tedavi" önerilerimizi hazırlamayı amaçladık. Bu yazı içinde hazırlayıp sunduğumuz "tanı, değerlendirme ve tedavi algoritmasının" ülkemizde, birinci basamaktan itibaren KOAH'ın yönetiminde yer alan tüm hekimler için kolay ve kullanışlı bir yaklaşım olacağı düşüncesindeyiz.

Tanım

GOLD 2017 raporunda KOAH; genellikle zararlı gaz ve partiküllere maruziyete bağlı olarak gelişen hava yolu ve /veya alveoler anormalliklerin yol açtığı persistan solunum semptomları ve hava akımı kısıtlaması ile karakterize yaygın, önlenebilir ve tedavi edilebilir bir hastalık" olarak tanımlanmaktadır. Tanıma "alveoller anormalliklerin yol açtığı" ifadesi eklenirken, "kronik inflammatuar yanıtla ilişkili" ifadesinin tanımdan çıkarılmış olması dikkat çekicidir. Hastaların sadece bir bölümünde kronik inflamasyon varlığının gösterilmiş olması, inflamasyonun da her hasta için ve her zaman diliminde aynı karakterde olmaması bu değişikliğin sebebi olabilir (3). Ayrıca "kronik inflammatuar yanıt" ifadesinin klinik pratikte antiinflammatuar tedavinin gereksiz fazla kullanımından sorumlu olabileceği düşüncesi de bu değişikliğin bir diğer nedeni olabilir. Bununla birlikte KOAH'ın patogenezinde inflamasyonun rolüne, geçmiş raporlardaki ile benzer şekilde bu raporda da yer verilmiştir.

Eski raporlardan farklı olarak GOLD 2017'de "persistan solunum semptomları" ifadesine tanımda yer verildiği görülmektedir. KOAH'ın teşhisinde kronik solunum semptomlarının olması zorunluluğunu getiren yeni tanımlama, sayıca az da olsa hava akımı kısıtlaması olmasına rağmen semptomsuz hastaların bulunduğu gerçeği ile örtüşmemektedir (10, 11). Öte yandan semptom gelişmeden önce saptanan hastalarda, tedavi kararını yönlendirme ya da KOAH sonlanımlarını iyileştirme bakımından spirometri taramasının etkili olduğunu gösteren verilerin olmaması ve GOLD'un aktif olgu bulma yöntemine vurgu yapmak istemesi bu değişikliğin nedeni olarak düşünülebilir (12).

Değerlendirme

GOLD 2017 raporunda, geçmiş yıllarda yayınlanan rehberlerle benzer şekilde KOAH tanısının spirometri ile kesinleştirilmesi ve tanı için post-bronkodilatör FEV1/FVC < %70 kriterinin kullanılması önerilmektedir. Bu kriterin tanı için basit ve referans değerlerinden bağımsız olmakla birlikte, yaşlı hastalarda fazla tanıya (overdiagnosis) ve genç hastalarda eksik tanıya (underdiagnosis) yol açabileceğine işaret edilmektedir (13,14). KOAH'da obstrüksiyon şiddetinin (grade 1-4) belirlenmesinde FEV1'in beklenen değere göre yüzdesinin kullanılması bu rehberde de aynı şekilde önerilmektedir. GOLD 2017 raporundaki en önemli revizyon, birleşik değerlendirmeden FEV1 değerinin çıkarılmış olmasıdır (Şekil 1). Böylece bu raporda GOLD 2011'den farklı olarak A–D kategorileri sadece alevlenme riskine ve semptom şiddetine göre tanımlanmaktadır. Bu düzenleme ile farmakolojik tedavi kararını verme noktasında FEV1 tamamen devre dışı bırakılmıştır. Öte yandan FEV1'in hastalığın şiddetinin ve prognozunun tayininde ayrıca non-farmakolojik tedavi kararının verilmesinde halen çok önemli olduğu raporda vurgulanmaktadır. Önerilen yeni birleşik değerlendirmenin daha basit ve kullanışlı olduğu aynı zamanda gereğinden fazla ilaç kullanımını azaltacağı düşüncesindeyiz. Bir örnek ile açıklamak gerekirse FEV1 değeri beklenenin % 38'i olan semptom skoru yüksek (mMRC \geq 2) ancak alevlenme öyküsü olmayan hasta GOLD 2011'e göre D grubu iken, GOLD 2017'ye göre B grubu olarak değerlendirilmektedir. Bu raporda hava akımı kısıtlamasındaki reversibilite derecesinin de farmakolojik tedavi kararında belirleyici olmadığı vurgulanmaktadır (15). Reversibilitenin hastaların periyodik muayeneleri arasında değişebilmesi, KOAH'ın tanısına ya da uzun dönem tedavi sonuçlarını öngörmeye katkı sağlamaması bu önerinin sebepleri olarak gösterilebilir (16-17).

Ülkemizde rutin poliklinik koşullarında KOAH değerlendirme testinin (CAT) yapılması pek mümkün olmamaktadır. Bu noktada TÜSAD KOAH Çalışma Grubu olarak semptom skorunun tek başına Modifiye Medical Research Council (mMRC) testi ile değerlendirilebileceği düşüncesindeyiz.(Tablo 2) Klinik pratikte sadece mMRC 2'ye karşılık gelen sorunun (nefes darlığınız nedeniyle düz yolda kendi yaşitlarınıza göre daha yavaş yürümek ya da ara ara durup dinlenmek zorunda kalıyor musunuz?) sorulması ile hastanın semptom skoru hakkında kolayca ve kısa sürede bilgi edinilebilir. Ağır hava akımı kısıtlaması olup (FEV1 < %50) ancak mMRC < 2 olan hastalarda semptom skoru düşük demeden önce CAT yapılmalıdır ve testin sonucuna göre hastanın semptom durumu değerlendirilmelidir. (18) Özellikle dikkat çekmek istediğimiz bir diğer konu, KOAH hastalarının başlangıç tedavisi açısından fenotipik özelliklerinin ilk görüşmede iyi değerlendirilmesidir.(19) Ayrıca yıllık kontrollerde her hasta için GOLD grup değerlendirilmesinin yeniden yapılması ve gerektiği durumlarda tedavilerinin modifiye edilmesi oldukça önemlidir. KOAH Çalışma Grubu olarak hastalarda her görüşmede değerlendirilmesi gereken temel hususları Tablo 1'de özetledik.

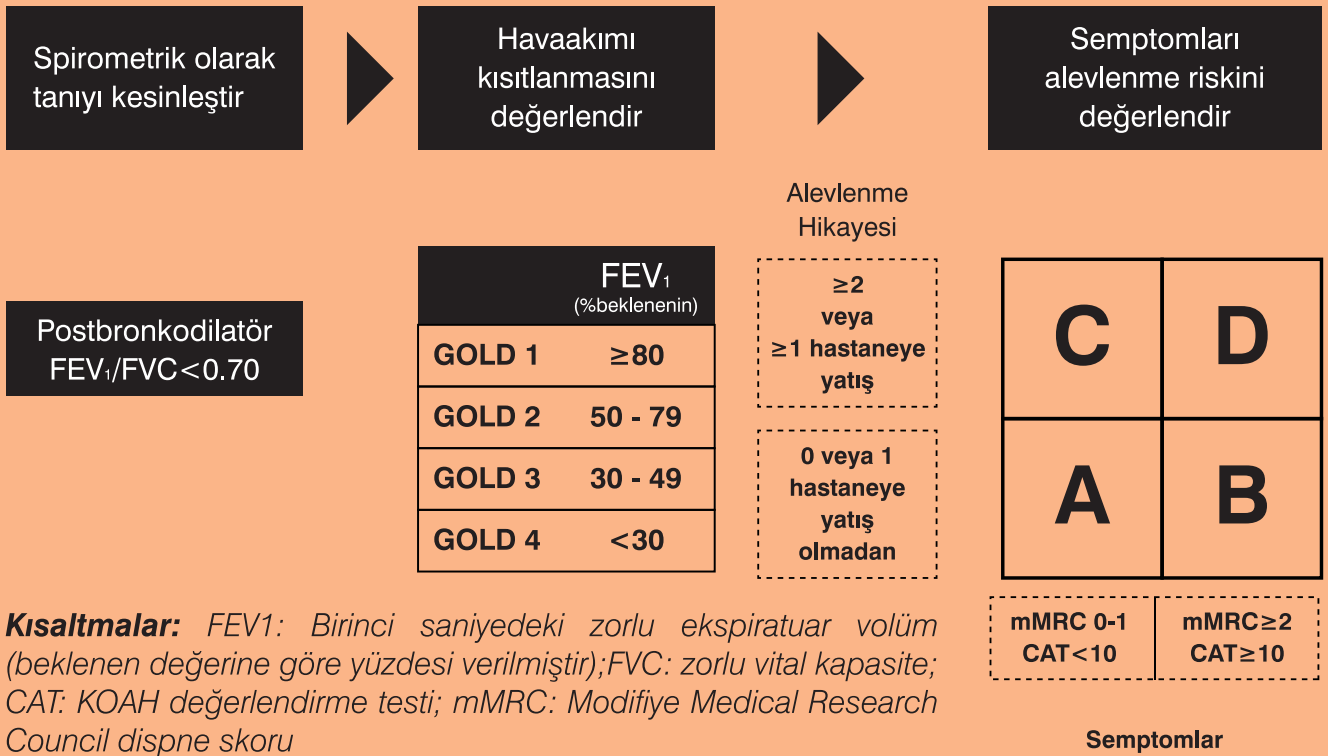
Tablo 1: KOAH'lı hastalarda her vizitte değerlendirilmesi gereken durumlar

- ▶ Semptom ve alevlenme durumunun değerlendirilmesi
- ▶ Sigara veya diğer risk faktörlerine maruziyetin sorgulanması
- ▶ Beslenme durumu ve vücut ağırlığındaki değişim
- ▶ Fiziksel aktivite seviyesi
- ▶ Komorbiditeler ve tedavileri
- ▶ Aşılar
- ▶ Fenotiplere yönelik sorgulama ve değerlendirme
- ▶ İnhaler cihaz kullanım tekniği, tedaviye uyumu ve ilaç yan etkileri
- ▶ Evde oksijen konsantratörü ve BPAP cihazı kullanan hastaların, bu cihazlardan fayda görme durumları. İhtiyaçları devam ediyor mu? Uygun şekilde ve sürede kullanıyorlar mı?
- ▶ Optimal medikal tedaviye rağmen semptomları ve alevlemeleri kontrol altına alınamayan hastaların non-farmakolojik tedaviler (pulmoner rehabilitasyon, volüm küçültücü işlemler ve transplantasyon gibi) bakımından değerlendirilmesi ve uygun hastaların bu tedavilere yönlendirilmesi

Tablo 2: Modifiye Medical Research Council (mMRC) dispne değerlendirmesi

- ▶ **Derece 0** : Sadece ağır egzersiz esnasında nefesin daralması
- ▶ **Derece 1** : Sadece düz yolda hızlı yürüdüğünde veya hafif eğimli yokuşları çıkarken nefesin daralması
- ▶ **Derece 2** : Nefes darlığı nedeniyle düz yolda kendi yaşlarına göre daha yavaş yürümesi ya da ara ara durup dinlenmek zorunda kalması
- ▶ **Derece 3** : Düz yolda 100 metre veya birkaç dakika yürüdükten sonra nefesin daralması ve durmak zorunda kalması
- ▶ **Derece 4** : Nefes darlığı nedeniyle evden çıkamaması veya giyinip soyunurken bile nefesinin daralması

Figür 1: GOLD 2017 raporuna göre Stabil KOAH'ın değerlendirilmesi

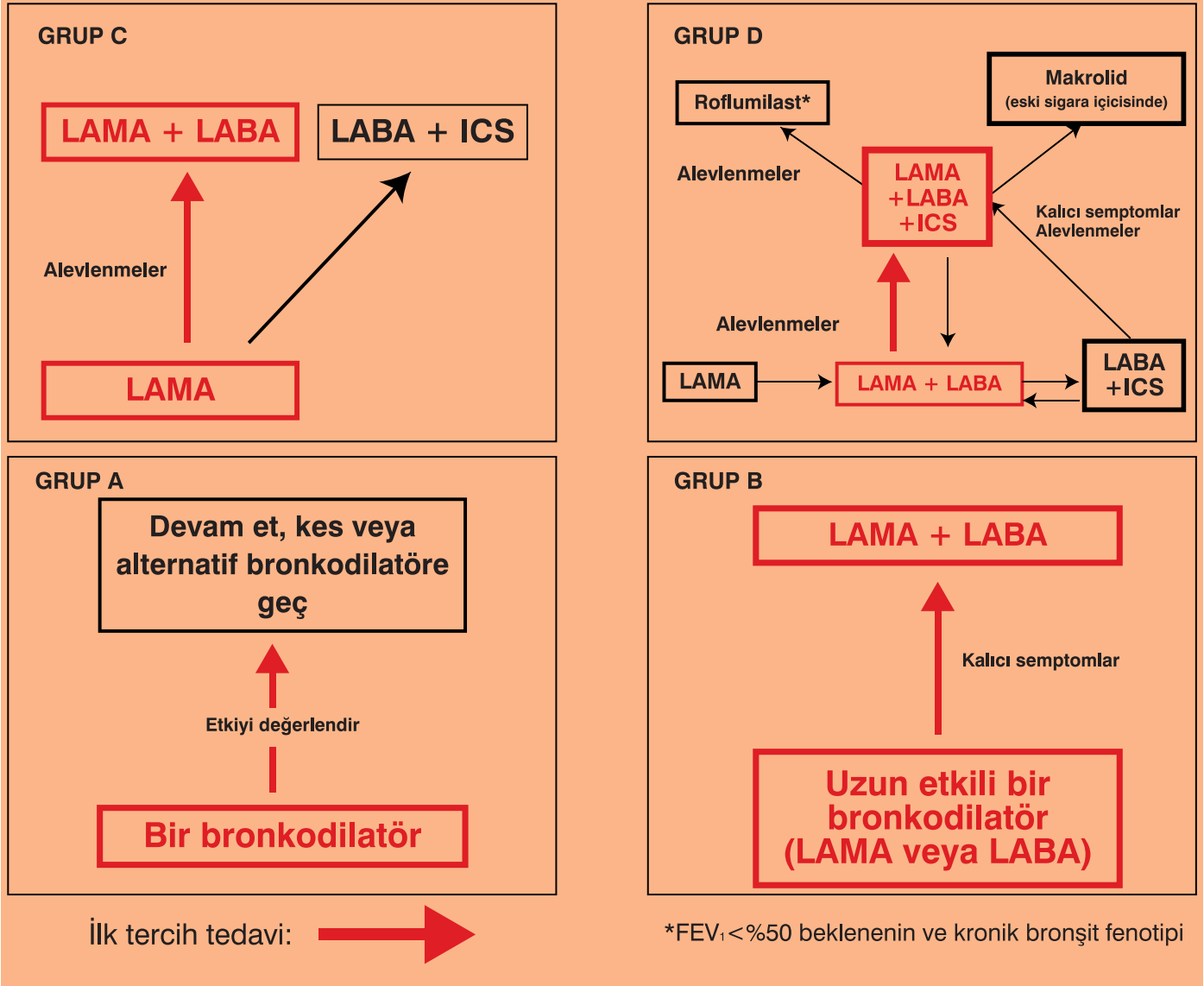


Stabil KOAH'ın Farmakolojik Tedavisi

GOLD 2017 raporunda stabil KOAH'da farmakolojik tedavi yaklaşımı ile ilgili oldukça önemli değişiklik önerileri getirildi (Şekil 2). Geçmiş rapordan farklı olarak sadece başlangıç tedavisi için değil aynı zamanda hastanın tedavi yanıtına ve bireysel değerlendirilmesine göre bir sonraki basamak içinde tedavi seçenekleri sunuldu. Tedaviyi artırma ya da eksiltme (escalation/de-escalation) önerisi ilk kez bu raporda getirilmiş oldu. Tedavi artırmanın henüz sistematik olarak test edilmediği, bu konuda yürütölen çalışmalarının inceleneceği ve yeni çalışmalara ihtiyaç olduğu vurgulandı. Tedavi azaltma ile ilgili çalışmaların ise sadece inhaler kortikosteroidleri (ICS) içerdiğine ve bu önerinin güçlenebilmesi için daha fazla çalışma yapılması gerektiğine işaret edildi.

GOLD 2017 raporunda, A ve B grubu hastalar için yapılan tedavi önerilerinde 2011 rehberine göre önemli bir değişiklik olmadı. Buna karşın C grubu hastalarda başlangıç tedavisi olarak ICS+uzun etkili beta2 agonist (LABA) yerine, uzun etkili anti muskarinik (LAMA) ve D grubu hastalarda ise ICS+LABA yerine LABA+LAMA önerisi getirildi. Bununla birlikte C ve D grubu hastalar için yapılan tedavi önerilerini destekleyen bulgularda eksiklikler ve kanıt düzeylerinde yetersizlikler olduğuna işaret edildi. Gelecek çalışmaların sonuçları ve elde edilecek bulguların ışığında bu önerilerin yeniden değerlendirileceği vurgulandı.

Figür 2: GOLD 2017'e Göre Stabil KOAH'da Farmakolojik Tedavi Önerileri



GOLD gruplarına göre tedavi önerileri

A grubu

► Nefes darlığı semptomu varlığında bronkodilatör tedavi başlanır. Kısa etkili ve ya uzun etkili bir bronkodilatör tercih edilir.

Aralıklı semptomu olan hastalarda kısa etkili bronkodilatörler (bugün için ülkemizde salbutamol, salbutamol+ipratropium ve fenoterol+ipratropium preparatları mevcuttur) tercih edilebilir.

Persistan semptomu olan hastalarda ise günde tek doz kullanılan uzun etkili bronkodilatörler hastanın hem konforunu hem de inhaler tedaviye uyumunu artırması bakımından kısa etkili bronkodilatörlere tercih edilirler.

- ▶ Semptomatik fayda elde edilirse tedaviye devam edilir.
- ▶ Fayda elde edilmezse tedavi kesilerek bir başka inhaler bronkodilatör önerilir.

Bu noktada klinik fenotiplerin belirlenmesi ve tedavinin buna göre seçimi yararlanımı arttırabilir (19). Örneğin hasta KOAH'ın hiperinflasyon ile kendini gösteren amfizematöz alt grubuna dahil ise tercih edilecek uzun etkili bronkodilatörün bir LAMA olması dinamik hiperinflasyonu ve atakları azaltmada daha başarılı olabilir (20).

B grubu

Başlangıç tedavisi bir uzun etkili bronkodilatör içermelidir. Semptom skoru yüksek olan hastalarda uzun etkili bronkodilatörler, ihtiyaç halinde kullanılan kısa etkili bronkodilatörlerden üstündür (21).

▶ Bu grup hastalarda farklı etki mekanizması olan uzun etkili bronkodilatörlerin (LABA ya da LAMA) birbirlerine üstünlüğünü gösteren bir kanıt bulunmamaktadır. Seçim hastanın semptomlarındaki rahatlama derecesine göre yapılabilir. Bu noktada klinik fenotiplerin belirlenmesi ve tedavinin buna göre seçimi de yararlanımı arttırabilir. Örneğin hasta KOAH'ın amfizematöz alt grubuna dahil ise LAMA'nın tercih edilmesi dinamik hiperinflasyonu ve atakları azaltmada daha başarılı olabilir (20).

▶ Tekli tedavi altında nefes darlığında azalma olmaz ise iki farklı grup bronkodilatörün birlikte kullanılması önerilir.

Bu grup hastalarda AKO ya da eosinofilik KOAH gibi bir klinik fenotip tanımlanmadıkça FEV1 düşük bile olsa ICS/LABA kombinasyonundan kaçınılması gereklidir. LABA+LAMA tek başına LAMA'ya veya ICS+LABA'ya göre alevlenmeyi daha fazla azaltır (26).

▶ İkinci bronkodilatörün tedaviye eklenmesi semptomlarda iyileşme sağlamaz ise kesilerek tek bronkodilatör ile tedavi sürdürülebilir.

Bu noktada hastanın tedavisi ile ilgili yeni çözümlerin üretilmesi gerekmektedir. Pulmoner rehabilitasyon bu hastalarda dispne hissini azaltıp, yaşam kalitesini artırabilir. Dispne skoru yüksek amfizematöz fenotipe sahip hastalar volüm küçültücü yöntemler açısından değerlendirilebilir.

▶ Ciddi nefes darlığı olan hastaların başlangıç tedavisinde iki bronkodilatör birlikte verilebilir.

C grubu

Alevlenme anamnezi şüpheli ise ve tek ilaç verilecekse; LABA'ya göre alevlenmeleri engellenmede daha etkin olduğu için başlangıç tedavisi olarak tek başına LAMA önerilir (22, 23). Alevlenme hikayesi kesin olan veya LAMA'ya rağmen alevlenmeleri devam eden hastalar, ikinci bir uzun etkili bronkodilatör eklenmesinden (LABA+LAMA) fayda görebilirler veya bu hastalarda ICS+LABA kombinasyonu kullanılabilir. Bazı hastalarda ICS pnömoni gelişme riskinde artışa neden olduğu için birinci tercih LABA+LAMA kombinasyonu olabilir. Sigara içmeyi sürdürenler, 55 yaşın üzerindeki, vücut kitle indexi $<25 \text{ kg} \cdot \text{m}^{-2}$ olanlar, mMRC skoru yüksek olanlar ve daha önce pnömoni geçirenlerde ICS'ye bağlı pnömoni gelişme riski daha yüksektir (24).

Yeni rehber bir çok veriye dayanarak (overuse, yan etkiler, yanıtızlık gibi) ICS kullanımını sınırlayıcı öneriler sunmaktadır. Ancak gerçek yaşamda C grubu hastalar içinde uygun fenotiplerde antiinflamatuvar tedavi seçeneklerinin esirgenmemesi ve seçilmiş hastalarda ilk tercih olarak ICS+LABA kombinasyonunun kullanılması yüz güldürücü olabilir.

▶ C grubunda düşük semptomlu ancak kronik bronşit fenotipi ile uyumlu ve sık alevlenme geçiren hastalarda ICS+LABA dışında, tedaviye Roflumilast eklenmesi seçenekler arasındadır. Ancak bazı hastalar tarafından zor tolere edilmesi nedeniyle 2017 GOLD raporunda roflumilast önerisi sadece D grubu ile sınırlı kalmıştır.

► C grubunda olup özellikle pürülan balgamlı, enfektif alevlenmeri sık olan hastalar için uzun süreli makrolid tedavisi önerilebilir (25).

D grubu

- Tedaviye LABA+LAMA kombinasyonu ile başlanması önerilir.
- Eğer başlangıç tedavisi olarak tek bir bronkodilatör tercih edilecekse, alevlenmeleri engelleme temelinde LAMA'lar tercih edilmelidir.
- Ancak LABA+LAMA kombinasyonunun tekli tedavilere göre daha başarılı sonuçlar ortaya koyduğu gösterilmiştir.
- D grubu hastalarda LABA+LAMA kombinasyonunun, alevlenmelerin engellenmesinde ICS+LABA'dan üstün olduğunu gösteren az sayıda da olsa veri vardır (26). Ayrıca Grup D hastalar diğer gruplara göre ICS tedavisi ile daha büyük oranda pnömoni geçirme riskine sahiptirler (24). Astım-KOAH overlap fenotipli hastalarda ve kan eozinofil sayısı \geq %2 olan hastalarda ICS+LABA tedavisi ilk tercih olabilir.
- LABA+LAMA tedavisi ile alevlenmeleri kontrol altına alınamayan hastalarda iki alternatif yol önerilir:

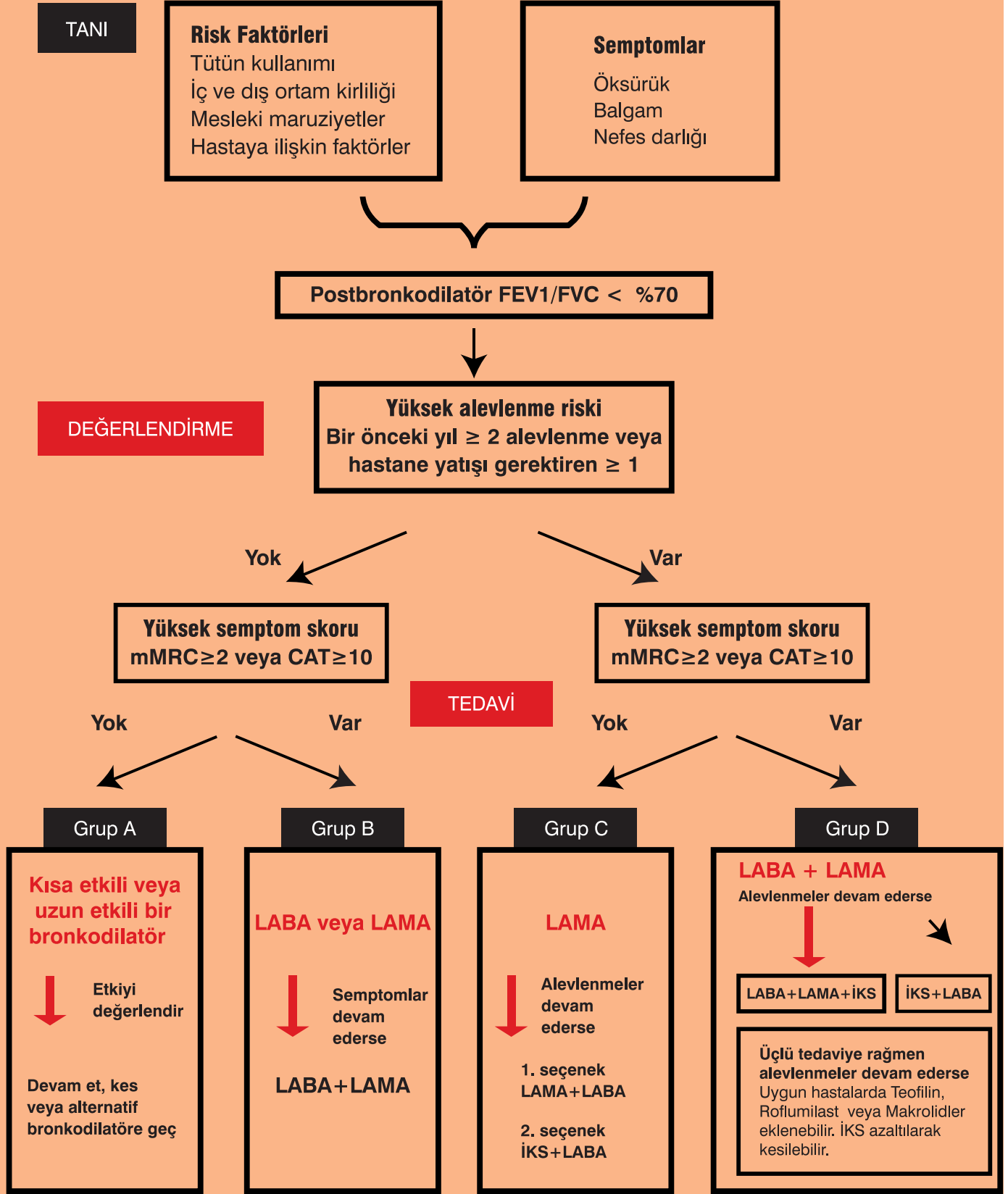
1. LABA+LAMA+ICS tedavisine basamak yükseltmek (alevlenmelerin engellenmesinde LABA+LAMA ile LABA+LAMA+İKS karşılaştırma çalışmaları halen devam etmektedir).
2. Tedaviyi ICS+LABA'ya değiştirmek (Ancak LABA+LAMA'nın ICS+LABA'ya değişiminin alevlenmelerden daha iyi koruduğuna dair kanıt bulunmamaktadır. Eğer ICS+LABA tedavisi alevlenmeler ve semptomlar açısından olumlu etki göstermezse bu tedaviye LAMA'da eklenebilir).

► LABA+LAMA+ICS ile tedavi edilen hastalarda alevlenmeler devam ediyorsa aşağıdaki seçenekler düşünülebilir:

1. Roflumilast eklemek; FEV1 < 50%, kronik bronşitli ve özellikle son bir yıl içerisinde alevlenme nedeniyle en az bir kez hastane yatışı olan hastalarda düşünülmelidir (27, 28).
2. Makrolid eklemek; En iyi kanıt azitromisin kullanımı için bulunmaktadır. Karar verme sürecinde dirençli organizma gelişimi ve yan etkiler dikkate alınmalıdır.
3. ICS'yi kesmek; ICS'yi kesmenin hastalığın seyrini olumsuz etkilemediğini gösteren kanıtlar olsa da kesin hükme varmak için mevcut çalışmalar yeterli değildir (29).
4. Üçlü tedaviye teofilin eklenebilir. Teofilinin ICS'nin etkisini artırabileceğine dair invitro veriler ve çalışmalar yayınlanmıştır (30-32).

Sonuç olarak; KOAH **kompleks** (hastalığın birkaç komponenti var ve bunlar arasında nonlineer dinamik bir etkileşim mevcut) ve **heterojen** (vbu komponentlerin hepsi tüm hastalarda yok ve olan bir hastada her zaman diliminde olmayabilir) bir hastalıktır. Böyle bir hastalığı her hasta için ve her zaman diliminde aynı şekilde tanımlamak, gruplandırmak ve tedavi etmek oldukça zor görünmektedir. Bu nedenle KOAH'da farmakoterapi kararı alevlenme riskine, ilacın yan etkilerine, hastanın cevabına ve tercihinine, ilacın ulaşılabilirliği ve fiyatına, ek hastalıklara ve inhaler cihazı kullanabilme yeteneğine göre her hasta için her görüşmede yeniden değerlendirilmelidir. Bu yapılırkende klinisyenlere yol gösterecek, fazla ilaç kullanımını önleyecek ve her hastaya mevcut tedavilerden uygun olanını kullanma olanağı sunacak rehberlere ihtiyaç duyulmaktadır. KOAH'ın doğası gereği hem GOLD'un hemde ulusal rehberlerin sunduğu öneriler bugün olduğu gibi gelecekte de değişime gebedir. Biz de TÜSAD KOAH Çalışma Grubu olarak GOLD 2017 ve mevcut literatürler ışığında klinisyenlerin günlük pratikte kolayca kullanabileceğini umduğumuz KOAH'ın tanısı, değerlendirilmesi ve farmakolojik tedavisi" ile ilgili önerilerimizi bir algoritma şeklinde Figür 1'de özetledik.

Figür 3: Stabil KOAH'da Tanı, Değerlendirme ve Farmakolojik Tedavi Algoritması
TÜSAD KOAH Çalışma Grubu önerisi



- ▶ AKOS/AKO düşünüldüğünde, 1. seçenek olarak İKS+LABA kombinasyonu önerilmektedir
- ▶ Yüksek kan eozinofil düzeyi, halen tartışmalı olmakla birlikte İKS kullanımını destekleyen bir parametre olarak değerlendirilebilir
- ▶ Sık alevlenmesi olanlar dışında, hiperinflasyonu olan amfizem fenotipinde İKS'ye yer verilmeden her koşulda LABA, LAMA veya LABA + LAMA seçilmelidir.

Stabil KOAH'da Fenotiplere Göre Tedavi

GOLD 2017 rehberi tedavi önerilerini klinik fenotiplere göre değil de hastaların sadece semptom yoğunluğu ve alevlenme sıklığına göre yapmaktadır. Bu durum spesifik özellikleri olan hastaların tedavi yanıtlarının farklılık göstermesine yol açmaktadır.

Uzun etkili bronkodilatörler, tek veya kombinasyon şeklinde KOAH'ın her evresi ve her fenotipinde semptom kontrolü ve alevlenmeyi önlemek amacıyla önerilen tedavilerdir (5, 25, 33-35). Ancak, inflamatuvar fenotipler olarak tanımlanan sık alevlenmeli fenotip, AKOS/AKO (33,34,36), kronik bronşiti ve çoklu komorbiditesi olanlar (19) ve eozinofilik KOAH (37) öncelikle ICS tedavisi düşünülmesi gereken fenotiplerdir. Öte yandan akciğer hiperinflasyonu ile giden amfizematöz fenotip ve hızlı FEV1 kaybı ile seyreden fenotipler ise dual bronkodilatörlere ihtiyaç duymaktadırlar (19). Bu önerilerin genellenebilmesi için KOAH subgruplarının iyi sınıflandırıldığı ve iyi planlanmış çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır. Fenotip bazlı farmakoterapi için özellikle sık alevlenme açısından hasta her kontrole geldiğinde değerlendirilmelidir. Çünkü hastalığın seyri ile birlikte klinik fenotiplerde değişim gösterebilir (38).

Bugünkü bilgilerimizle tedavileri bakımından farklılık arz eden klinik fenotipler sık alevlenme, AKOS/AKO, eozinofilik KOAH ve amfizem-hiperinflasyonun baskın olduğu alt gruplardır. Bu hasta gruplarında tedavi seçimini sadece semptom yoğunluğu ve alevlenme riskine göre yapmak eksik ya da fazla tedaviye ve beraberinde getireceği sorunlara neden olacaktır.

Sık Alevlenmeli Fenotip

Bu fenotip yılda 2 den fazla alevlenme veya en az bir hastane yatışı gerektiren alevlenme ile karakterize ve AKOS/AKO'nun tipik özelliklerini göstermeyen hastalardan oluşur. Bu hastaların tedavisinde amaç semptomları rahatlatmak ve alevlenmeleri önlemektir.

Sık alevlenme gösteren hastalarda evre ve basamaklı tedaviden bağımsız olarak daha çok klinik fenotiple ilişkili ilaç seçimi tedavi yararlılığını artırabilir (25). Bu grupta önerilen ilk seçenek tedavi bir LAMA veya ICS+LABA kombinasyonudur (39).

Fenotipten bağımsız olarak tüm hastalarda optimal bronkodilatör tedavi alevlenme riskini azaltmada etkin olabildiği için başlangıç tedavisi olarak önerilmektedir. İspanya rehberi; basamaklı bir yaklaşımla tüm hastalara önce uzun etkili bronkodilatörler ile tedavi ve sonra klinik fenotipe göre uygun tedavinin seçilmesini önermektedir (36). Başta LAMA olmak üzere uzun etkili bronkodilatörlerin kullanımlarının alevlenmeleri önlemedeki rolü bilinmektedir (22,25,40). Alevlenmeleri önlemede LABA+LAMA kombinasyonunun monoterapiye göre üstünlüğü nedeniyle LAMA'ya rağmen alevlenme sıklığı yüksek hastalarda tedaviye LABA eklenmesi yararlı olabilir (41,42).

Tek başına ICS'ler KOAH alevlenmelerinde orta dereceli bir azalma sağlarken, LABA ile kombine edildiklerinde bu etkileri artar (43-45). Bir çok uluslararası ve ulusal rehberde (GOLD, The Spanish, The Finnish, Czech) bir önceki yıl alevlenmesi olan hastalarda ICS+LABA kombinasyonu önerilmektedir (5,25,33,34,46). İnflamatuvar özellik gösteren bu fenotipte ICS+LABA ve sık alevlenmeyle beraber şiddetli semptomları da olan hastalarda LABA+LAMA+ICS kombinasyonu alevlenmelerin azaltılması ya da önlenmesinde etkili olabilir (33).

Teofilin, ICS ve/veya LABA ile kombine olmak koşulu ile sık alevlenmeli hastalarda denenebilir ancak bu hastalardaki veri oldukça sınırlıdır (33).

GOLD 2017 rehberinde D grubu hastalar dışında tedavi şemasına alınmamış olmakla beraber optimal inhaler tedaviye rağmen sık alevlenen hastalarda tedaviye eklenen Roflumilast ve mukolitik ajanlar alevlenme sıklığını azaltabilirler (25). Kronik bronşit fenotipine sahip, alevlenme riski yüksek ve FEV1 < %50 olan KOAH'lı hastalarda PDE-4 inhibitörü (Roflumilast) orta ve ağır alevlenme sıklığını azaltacak bir tedavi seçeneği olarak sunulmaktadır (5,21,47). Ancak Roflumilastın yan etkileri nedeniyle toleransındaki zorluklar uygun hastalarda bile kullanımını kısıtlayabilmektedir (25). GOLD 2017 raporunda roflumilast sadece D grubu hastalarda önerilmiş olsa da, kronik bronşiti olan ve optimal medikal tedaviye rağmen sık alevlenme geçiren C grubu hastalarda da roflumilastın bronkodilatör tedaviye eklenmesi faydalı olabilmektedir (5,26,47,48).

GOLD 2017'de mukolitik ajanların (carbocysteine, N-acetylcysteine, erdosteine) uzun süreli kullanımı KOAH'ın rutin tedavisinde önerilmemektedir (33). Ancak, kronik bronşitli, koyu sekresyonu olan ve sık alevlenme geçiren KOAH'da özellikle de ICS kullanmayan hastalarda alevlenmeleri azaltması bakımından önerilmektedir (25). Bununla birlikte bir çok çalışma ve sistematik analizler mukolitik tedavi ile alevlenme sıklığının azaldığını göstermiş olsa da bu sonuçların hasta popülasyonundaki heterojenite ve alevlenmenin tanımındaki farklılıklar dikkate alınarak yorumlanması önemlidir (25,49).

Makrolidlerin kullanımı, KOAH alevlenmeleri bakteriyel enfeksiyonlar ile tetiklenebilir ve özellikle pürülan balgamlı, enfektif alevlenmesi sık olan hastalar için düzenli uzun süreli antibiyotik kullanımı alevlenmeleri önlemede bir strateji olarak düşünülebilir. Birçok çalışmada ve meta-analizde sık alevlenen hastalarda proflaktik makrolid (eritromisin, klaritromisin ve azitromisin) kullanımının alevlenmeleri %27-42 oranında azalttığı gösterilmiştir (25,50). Post-hoc analizler; sürekli azitromisinle tedavi edilen hastalardan özellikle sigarayı bırakmış, daha yaşlı ve daha hafif hastalığı olanların , tedavi yanıtının daha iyi olduğunu göstermiştir (51). Antibiyotiklerin sürekli kullanımının yarattığı en önemli sorunlar bakteriyel direnç gelişiminin artması, hastaların dirençli bakterilerle kolonize veya enfekte olmaları, işitme kaybı ve gastrointestinal sistem ile ilişkili yan etkilerin gelişmesidir. Bu hastalarda gelişebilecek bakteriyel direnç problemleri hastaların referans merkezler tarafından çok dikkatle seçilmelerini ve izlenmelerini gerektirir. Bu tip bir tedavi yaklaşımı bronkodilatör ve antiinflamatuvar ajanlarla optimal tedaviye rağmen sık enfektif alevlenme geçiren ve sık antibiyotik kullanması gereken, pürülan balgamlı hastalar ile sınırlandırılmalıdır (25, 52, 53).

KOAH alevlenmeleri için giderek artan sayıda farklı fenotipin (AKOS/AKO, eozinofilik KOAH, sistemik inflamatuvar fenotip gibi) tanımlanması alevlenme riski ve tedavi yanıtı konusunda farklılıklara yol açmaktadır. Alevlenmelerin azaltılmasında farklı fenotiplere göre kişisel tedavilerin düzenlenmesi tedavi yanıtını artırabilir. (25).

Astım KOAH Overlap (AKOS/AKO)

Son yıllarda KOAH'lı hastaların yaklaşık %20'sini oluşturduğu bilinen, zararlı gaz ve partikül maruziyeti olmaksızın da ortaya çıkabilen, kalıcı ve bronkodilatör yanıtı olmayan hava akımı kısıtlaması ve sık alevlenen inflamatuvar bir fenotip olarak ifade edilen "Astım-KOAH Overlap'i (AKOS veya AKO)" kavramı GOLD 2017 Rehberinde tanımlamalar içinde yer almasa da farklı bir tedavi yaklaşımı gerektirmektedir. Bu birlikteliğin bir sendrom olarak tanımlanmasına yoğun itirazlar olması nedeniyle son dönemde AKO terminolojisi daha çok kabul görmektedir.

Tanımlanmış bir AKO veya eozinofilik KOAH fenotipi varlığında bir çok rehber ICS+LABA önermektedir (25,37,54-57). GOLD 2017 de sık alevlenen hastalarda ICS+LABA yerine, C grubu hastalarda LAMA, D grubu hastalarda ise LAMA+LABA kombinasyonu başlangıç tedavisi olarak önerilmekle birlikte WISDOM çalışmasının post-hoc analizinde eozinofil sayısı yüksek hastalarda ICS nin tedaviden çekilmesinin alevlenme riskini arttırdığı gösterilmiştir [58]. Sık alevlenen C ve D grubu hastalarda AKO veya eozinofilik KOAH (kan eozinofil sayısı \geq %2) varlığında ICS+LABA tedavisinin ilk tercih olabileceği akılda tutulmalıdır. Bununla birlikte C ve D grubu hastalar için yapılan tedavi önerilerini destekleyen bulgularda eksiklikler ve kanıt düzeylerinde yetersizlikler nedeniyle önerilerin değişime açık olduğu da unutulmamalıdır.

Hiperinflasyon ve Amfizem Fenotipi

GOLD grup A ve B de yer alan, alevlenme riski düşük, semptomları az veya çok olan hastalarda bronkodilatör (kısa veya uzun etkili) tedavi tercih edilmektedir. Özellikle dispnenin ön planda olduğu ve akciğer hiperinflasyonu ile giden amfizematöz fenotip ve hızlı FEV1 kaybı olan hastalar monoterapiden ziyade dual bronkodilatörlere ihtiyaç duymaktadırlar (deflatörler) (19). Semptomları gidermede LABA ile LAMA arasında anlamlı bir farklılık saptanmamıştır. *Bu noktada imkan dahilinde ise hastaların genotipik alt gruplarının belirlenmesi yol gösterici olabilir. Örneğin β 2-adrenoceptor polimorfizminin varlığında hastalar salmeterole yanıt verirken ipratropiuma yanıt vermeyebilir ve bu da tedavide farklı tercihlerin yapılmasına katkı sağlayabilir* (59).

Şu anki veriler, bu hastalarda başlangıçta LAMA tercih edilmesinin ve gerektiğinde LABA eklenmesinin dinamik hiperinflasyonu ve atakları azaltmada daha başarılı olabildiği yönündedir (16, 60, 61).

Ancak bu önerilerin standart hale gelebilmesi için KOAH subgruplarının sınıflandırıldığı iyi planlanmış yeni çalışmalara ihtiyaç vardır (19).

GOLD 2017 rehberinde *"ikinci bronkodilatörün tedaviye eklenmesi semptomlarda iyileşme sağlamaz ise birisi kesilerek tekli bronkodilatör ile tedavi sürdürülür"* önerisi vardır. Bu durumda hastaların tedavisi ile ilgili yeni çözümlerin üretilmesi gereklidir. Semptomu yoğun amfizematöz hastalarda uzun etkili bronkodilatörlere teofilin eklenmesi hasta ilaç etkileşimleri ve olası yan etkiler bakımından değerlendirildikten sonra önerilebilir (33).

Amfizem fenotipli grupta pulmoner rehabilitasyon ve volüm azaltıcı işlemler gibi nonfarmakolojik yaklaşımların akılda tutulması gereklidir.

Basamaklı tedavi yaklaşımı (Basamak düşürme, ICS'i tedaviden çekme)

KOAH'da etkinliği ve güvenilirliği konusundaki sorunlar nedeniyle ICS'lerin yaygın kullanımı halen tartışmalıdır (25). KOAH'ı olan her hastada ICS tedavisine iyi yanıt alınmadığına dair giderek artan kanıtlar, uzun süreli ICS kullanımı ile ilgili güvenlik sorunları ve ICS+LABA kombinasyonlarının alevlenme üzerine olan olumlu etkilerinin bazı uzun etkili bronkodilatörler ile de benzer ölçüde olması bu tartışmanın en önemli nedenleridir. Bu verilere dayanarak GOLD 2017 raporunda, optimal bronkodilatör tedavi verilmesi şartı ile uygun hastalarda ICS'nin tedaviden çekilebileceği önerisini getirmiştir (28,62-65). Ancak bu konuda son derece az ve çelişkili çalışma sonuçlarının olması tartışmanın bilimsel arenada devam edeceğini düşündürmektedir.

KAYNAKLAR

1. Pauwels RA, Buist AS, Ma P, Jenkins CR, Hurd SS; GOLD Scientific Committee. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: National Heart, Lung, and Blood Institute and World Health Organization Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD): executive summary. *Respir Care*. 2001 Aug;46(8):798-825.
2. Rabe KF, Hurd S, Anzueto A, Barnes PJ, Buist SA, Calverley P, et al; Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: GOLD executive summary. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007 Sep 15;176(6):532-55.
3. Agustí A, Calverley PM, Celli B, Coxson HO, Edwards LD, Lomas DA; Evaluation of COPD Longitudinally to Identify Predictive Surrogate Endpoints (ECLIPSE) investigators. Characterisation of COPD heterogeneity in the ECLIPSE cohort. *Respir Res*. 2010 Sep 10;11:122.
4. Hurst JR, Vestbo J, Anzueto A, Locantore N, Müllerova H, Tal-Singer R, et al. Evaluation of COPD Longitudinally to Identify Predictive Surrogate Endpoints (ECLIPSE) Investigators. Susceptibility to exacerbation in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med*. 2010 Sep 16;363(12):1128-38.
5. Vestbo J, Hurd SS, Agustí AG, Jones PW, Vogelmeier C, Anzueto A, et al. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: GOLD executive summary. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013 Feb 15;187(4):347-65.
6. Gunen H, Yilmaz M, Aktas O, Ergun P, Ortakoylu MG, Demir A, et al. Categorization of COPD patients in Turkey via GOLD 2013 strategy document: ALPHABET study. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2015 Nov 13;10:2485-94.
7. Corrado A, Rossi A. How far is real life from COPD therapy guidelines? An Italian observational study. *Respir Med*. 2012 Jul;106(7):989-97.
8. Soriano JB, Lamprecht B, Ramirez AS, Ramírez AS, Martinez-Cambor P, Kaiser B, Alfageme I, et al. Mortality prediction in chronic obstructive pulmonary disease comparing the GOLD 2007 and 2011 staging systems: a pooled analysis of individual patient data. *Lancet Respir Med* 2015; 3: 443-50.
9. Goossens LM, Leimer I, Metzdorf N, Becker K, Rutten-van Mólken MP. Does the 2013 GOLD classification improve the ability to predict lung function decline, exacerbations and mortality: a post-hoc analysis of the 4-year UPLIFT trial. *BMC Pulm Med* 2014; 14: 163.

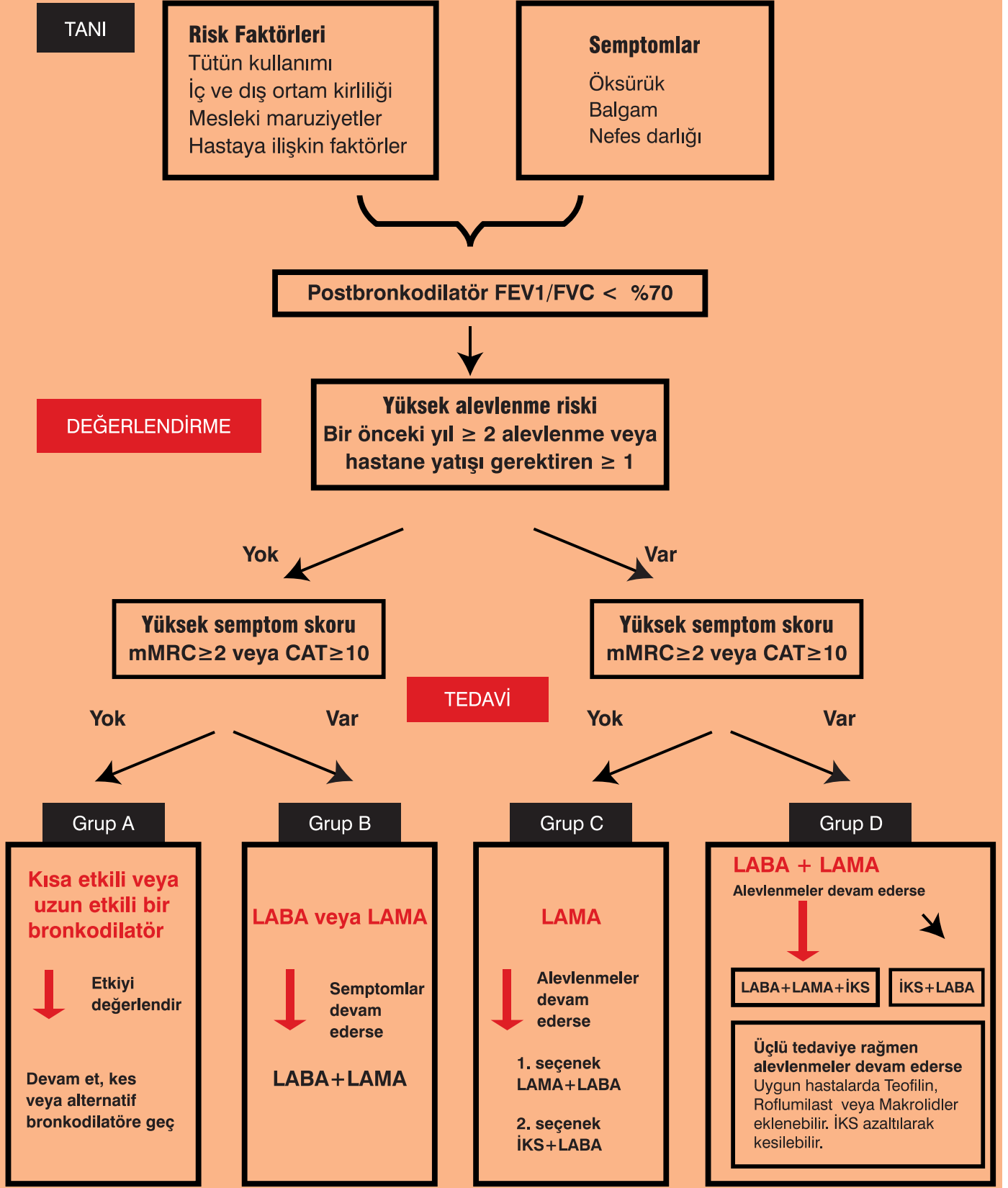
- 10.** Woodruff PG, Barr RG, Bleecker E, Christenson SA, Couper D, Curtis JL, et al. Clinical significance of symptoms in smokers with preserved pulmonary function. *N Engl J Med* 2016; 374: 1811-21.
- 11.** Regan EA, Lynch DA, Curran-Everett D, Curtis JL, Austin JH, Grenier PA, et al. Clinical and radiologic disease in smokers with normal spirometry. *JAMA Intern Med* 2015; 175: 1539-49.
- 12.** Dirven JA, Tange HJ, Muris JW, van Haaren KM, Vink G, van Schayck OC, et al. Early detection of COPD in general practice: implementation, workload and socioeconomic status. A mixed methods observational study. *Prim Care Respir J* 2013; 22: 338-43.
- 13.** Pellegrino R, Viegi G, Brusasco V, Crapo RO, Burgos F, Casaburi R, et al. Interpretative strategies for lung function tests. *Eur Respir J*. 2005 Nov;26(5):948-68.
- 14.** van Dijk W, Tan W, Li P, Guo B, Li S, Benedetti A, Bourbeau J; CanCOLD Study Group. Clinical relevance of fixed ratio vs lower limit of normal of FEV1/FVC in COPD: patient-reported outcomes from the CanCOLD cohort. *Ann Fam Med*. 2015 Jan-Feb;13(1):41-8.
- 15.** Albert P, Agusti A, Edwards L, Tal-Singer R, Yates J, Bakke P, et al. Bronchodilator responsiveness as a phenotypic characteristic of established chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2012; 67: 701-8.
- 16.** Singh D, Zhu CQ, Sharma S, Church A, Kalberg CJ. Daily variation in lung function in COPD patients with combined albuterol and ipratropium: results from a 4-week, randomized, crossover study. *Pulm Pharmacol Ther*. 2015 Apr;31:85-91.
- 17.** Hansen JE, Porszasz J. Counterpoint: Is an increase in FEV1 and/or FVC $\geq 12\%$ of control and ≥ 200 mL the best way to assess positive bronchodilator response? No. *Chest* 2014; 146: 538-41.
- 18.** Huang Wei-Chang, Wu Ming-Feng, Chen Hui-Chen, Hsu Jeng-Juan and the TOLD group. Features of COPD patients by comparing CAT with mMRC: a retrospective, cross-sectional study *npj Primary Care Respiratory Medicine* (2015) 25,15063
- 19.** Siafakas N, Corlateanu A, Fouka E. Phenotyping Before Starting Treatment in COPD? *COPD*. 017 Jun;14(3):367-74.
- 20.** Fujimoto K, Kitaguchi Y, Kanda S, Urushihata K, Hanaoka M, Kubo K. Comparison of efficacy of long-acting bronchodilators in emphysema dominant and emphysema nondominant chronic obstructive pulmonary disease. *International Journal of COPD* 2011;6 219-27.
- 21.** Appleton S, Jones T, Poole P, Pilotto L, Adams R, Lasserson TJ, et al. Ipratropium bromide versus long-acting beta-2 agonists for stable chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; 3: Cd006101.
- 22.** Decramer ML, Chapman KR, Dahl R, Frith P, Devouassoux G, Fritscher C, et al. Once-daily indacaterol versus tiotropium for patients with severe chronic obstructive pulmonary disease (INVIGORATE): a randomised, blinded, parallel-group study. *Lancet Respir Med* 2013; 1(111): 524-33.
- 23.** Anthonisen NR, Connett JE, Enright PL, Manfreda J; Lung Health Study Research Group. Hospitalizations and mortality in the Lung Health Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166: 333-9.
- 24.** Crim C, Dransfield MT, Bourbeau J, Jones PW, Hanania NA, Mahler DA, et al. Pneumonia risk with inhaled fluticasone furoate and vilanterol compared with vilanterol alone in patients with COPD. *Ann Am Thorac Soc* 2015; 12: 27-34.

- 25.** Miravittles M, D'Urzo A, Singh D, Koblizek V. Pharmacological strategies to reduce exacerbation risk in COPD: a narrative review *Respiratory Research* (2016) 17:112.
- 26.** Wedzicha JA, Banerji D, Chapman KR, Vestbo J, Roche N, Ayers RT; FLAME Investigators. Indacaterol-Glycopyrronium versus Salmeterol-Fluticasone for COPD. *N Engl J Med* 2016;374:2222-34.
- 27.** Martinez FJ, Calverley PM, Goehring UM, Brose M, Fabbri LM, Rabe KF. Effect of roflumilast on exacerbations in patients with severe chronic obstructive pulmonary disease uncontrolled by combination therapy (REACT): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2015; 385: 857-66.
- 28.** Martinez FJ, Rabe KF, Sethi S, Pizzichini E, McIvor A, Anzueto A, et al. Effect of roflumilast and inhaled corticosteroid/long-acting β 2-agonist on chronic obstructive pulmonary disease exacerbations (RE(2)SPOND). A randomized clinical trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2016; 194: 559-67.
- 29.** Magnussen H, Disse B, Rodriguez-Roisin R, Kirsten A, Waltz H, Tetzlaff K, WISDOM Investigators. Withdrawal of inhaled glucocorticoids and exacerbations of COPD. *NEJM* 2014 ;371(14):1285-94.
- 30.** Peter J. Barnes. Theophylline. *Pharmaceuticals* 2010, 3(3); 725-47.
- 31.** Peter J Barnes. Pulmonary Perspectives – Theophylline. *Am J Respir Care Med* 2013, 188(8): 901-6.
- 32.** Ford PA, Durham AL, Russell REK, Gordon F, Adcock IM, Barnes PJ. Treatment effects of low-dose theophylline combined with an inhaled corticosteroid in COPD. *Chest* 2010;137:1338-44.
- 33.** Kankaanranta H, Harju T, Kilpeläinen M, Mazur W, Lehto JT, Katajisto M, et al. Diagnosis and Pharmacotherapy of Stable Chronic Obstructive Pulmonary Disease: The Finnish Guidelines. *Basic Clin Pharmacol Toxicol.* 2015;116:291-307.
- 34.** Koblizek V, Chlumsky J, Zindr V, Neumannova K, Zatloukal J, Zak J, et al. Chronic Obstructive Pulmonary Disease: official diagnosis and treatment guidelines of the Czech Pneumological and Phthysiological Society; a novel phenotypic approach to COPD with patient-oriented care. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub.* 2013;157:189-201.
- 35.** Miravittles M, Soler-Cataluña JJ, Calle M, Soriano JB. Treatment of COPD by clinical phenotypes: putting old evidence into clinical practice. *Eur Respir J.* 2013;41:1252–6.
- 36.** Miravittles M, Soler-Cataluña JJ, Calle M, Molina J, Almagro P, Quintano JA, et al. Spanish guideline for COPD (GesEPOC). Update 2014. *Arch Bronconeumol.* 2014;50 Suppl 1:1-16.
- 37.** Pascoe S, Locantore N, Dransfield MT, Barnes NC, Pavord ID. Blood eosinophil counts, exacerbations and response to the addition of inhaled fluticasone furoate to vilanterol in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a secondary analysis of data from two parallel randomised controlled trials. *Lancet Respir Med* 2015;3: 435-42.

- 38.** Agusti A, Edwards LD, Celli B, Macnee W, Calverley PM, Müllerova H, et al. Characteristics, stability and outcomes of the 2011 GOLD COPD groups in the ECLIPSE cohort. *Eur Respir J* 2013;42:636-46.
- 39.** Nannini LJ, Poole P, Milan SJ, Holmes R, Normansell R. Combined corticosteroid and long-acting beta2-agonist in one inhaler versus placebo for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;11:CD003794.
- 40.** Vogelmeier C, Hederer B, Glaab T, Schmidt H, Rutten-van Mölken MP, Beeh KM, et al. Tiotropium versus salmeterol for the prevention of exacerbations of COPD. *N Engl J Med*. 2011;364:1093-103.
- 41.** Donohue JF, Niewoehner D, Brooks J, O'Dell D, Church A. Safety and tolerability of once-daily umeclidinium/vilanterol 25/25 mcg and umeclidinium 125 mcg in patients with chronic obstructive pulmonary disease: results from a 52-week, randomized, doubleblind, placebo-controlled study. *Respir Res* 2014;15:78.
- 42.** Sharafkhaneh A, Majid H, Gross NJ. Safety and tolerability of inhalational anticholinergics in COPD. *Drug Healthc Patient Saf* 2013;5:49-55.
- 43.** Agarwal R, Aggarwal AN, Gupta D, Jindal SK. Inhaled corticosteroids vs placebo for preventing COPD exacerbations: a systematic review and metaregression of randomized controlled trials. *Chest*. 2010;137:318-25.
- 44.** Jones PW, Rennard SI, Agusti A, Chanez P, Magnussen H, Fabbri L, et al. Efficacy and safety of once-daily aclidinium in chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Res* 2011;12:55.
- 45.** Kerwin E, Hebert J, Gallagher N, Martin C, Overend T, Alagappan VKT, et al. Efficacy and safety of NVA237 versus placebo and tiotropium in patients with COPD: the GLOW2 study. *Eur Respir J* 2012;40:1106-14.
- 46.** Decramer M, Celli B, Kesten S, Lystig T, Mehra S, Tashkin DP. Effect of tiotropium on outcomes in patients with moderate chronic obstructive pulmonary disease (UPLIFT): a prespecified subgroup analysis of a randomised controlled trial. *Lancet* 2009;374:1171-8.
- 47.** Calverley PM, Rabe KF, Goehring UM, Kristiansen S, Fabbri LM, Martinez FJ, et al. Roflumilast in symptomatic chronic obstructive pulmonary disease: two randomised clinical trials. *Lancet*. 2009;374:685-94.
- 48.** Chong J, Leung B, Poole P. Phosphodiesterase 4 inhibitors for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;11:CD002309.
- 49.** Poole P, Black PN, Cates CJ. Mucolytic agents for chronic bronchitis or chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;8:CD001287.
- 50.** Donath E, Chaudhry A, Hernandez-Aya LF, Lit L. A metaanalysis on the prophylactic use of macrolide antibiotics for the prevention of disease exacerbations in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Med* 2013;107:1385-92.

- 51.** Han MK, Tayob N, Murray S, Dransfield MT, Washko G, Scanlon PD, et al. Predictors of chronic obstructive pulmonary disease exacerbation reduction in response to daily azithromycin therapy. *Am J Respir Crit Care Med.* 2014;189:1503-8.
- 52.** Miravittles M, Anzueto A. Antibiotic prophylaxis in COPD: Why, when, and for whom? *Pulm Pharmacol Ther.* 2015;32:119-23.
- 53.** Lopez-Campos JL, Acuna CC. What is in the guidelines about the pharmacological treatment of chronic obstructive pulmonary disease? *Expert Rev Respir Med* 2013;7(2 Suppl):43-51.
- 54.** Cosio BG, Soriano JB, López-Campos JL, Calle M, Soler JJ, de-Torres JP, et al. Distribution and Outcomes of a Phenotype-Based Approach to Guide COPD Management: Results from the CHAIN Cohort. *PLoS One* DOI:10.1371/journal.pone.0160770 September 29, 2016.
- 55.** Barrecheguren M, Esquinas C, Miravittles M. The asthma-chronic obstructive pulmonary disease overlap syndrome (ACOS): opportunities and challenges. *Curr Opin Pulm Med.* 2015;21:74-9.
- 56.** Sin DD, Miravittles M, Mannino DM, Soriano JB, Price D, Celli BR, et al. What is asthma-COPD overlap syndrome (ACOS)? Towards a consensus definition from a roundtable discussion. *Eur Respir J.* 2016;48:664-73.
- 57.** Christenson SA, Steiling K, van den Berge M, Hijazi K, Hiemstra PS, Postma DS, et al. Asthma-COPD overlap: clinical relevance of genomic signatures of Type 2 inflammation in COPD. *Am J Respir Crit Care Med.* 2015;191:758-66.
- 58.** Watz H, Tetzlaff K, Wouters EF, Kirsten A, Magnussen H, Rodriguez-Roisin R, et al. Blood eosinophil count and exacerbations in severe chronic obstructive pulmonary disease after withdrawal of inhaled corticosteroids: a post-hoc analysis of the WISDOM trial. *Lancet Respir Med.* 2016 May;4(5):390-8.
- 59.** Rabe KF, Fabbri LM, Israel E, Kögler H, Riemann K, Schmdidt H, et al. Effect of ADRB2 polymorphisms on the efficacy of salmeterol and tiotropium in preventing COPD exacerbations: a prespecified substudy of the POET-COPD trial. *Lancet Respir Med.* 2014;2:44-53.
- 60.** Gelb AF, Gutierrez CA, Weisman IM, Newsom R, Taylor CF, Zamel N. Simplified detection of dynamic hyperinflation. *Chest.* 2004;126:1855-60.
- 61.** O'Donnell DE, Flüge T, Gerken F, Hamilton A, Webb K, Aguilaniu B, et al. Effects of tiotropium on lung hyperinflation, dyspnea and exercise tolerance in COPD. *Eur Respir J.* 2004;23:832-40.
- 62.** Wedzicha JA, Calverley PM, Seemungal TA, Hagan G, Ansari Z, Stockley RA; INSPIRE Investigators. The prevention of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations by salmeterol/fluticasone propionate or tiotropium bromide. *Am J Respir Crit Care Med.* 2008;177:19-26.
- 63.** Nadeem NJ, Taylor SJ, Eldridge SM. Withdrawal of inhaled corticosteroids in individuals with COPD—a systematic review and comment on trial methodology. *Respir Res.* 2011;12:107.
- 64.** Rossi A, Guerriero M, Corrado A. Withdrawal of inhaled corticosteroids can be safe in COPD patients at low risk of exacerbation: a real-life study on the appropriateness of treatment in moderate COPD patients (OPTIMO). *Respir Res.* 2014;15:77.
- 65.** Rossi A, van der Molen T, del Olmo R, Papi A, Wehne L, Quinn M, et al. INSTEAD: a randomised switch trial of indacaterol versus salmeterol/fluticasone in moderate COPD. *Eur Respir J.* 2014;44:1548-56.

Figür 3: Stabil KOAH'da Tanı, Değerlendirme ve Farmakolojik Tedavi Algoritması
TÜSAD KOAH Çalışma Grubu önerisi

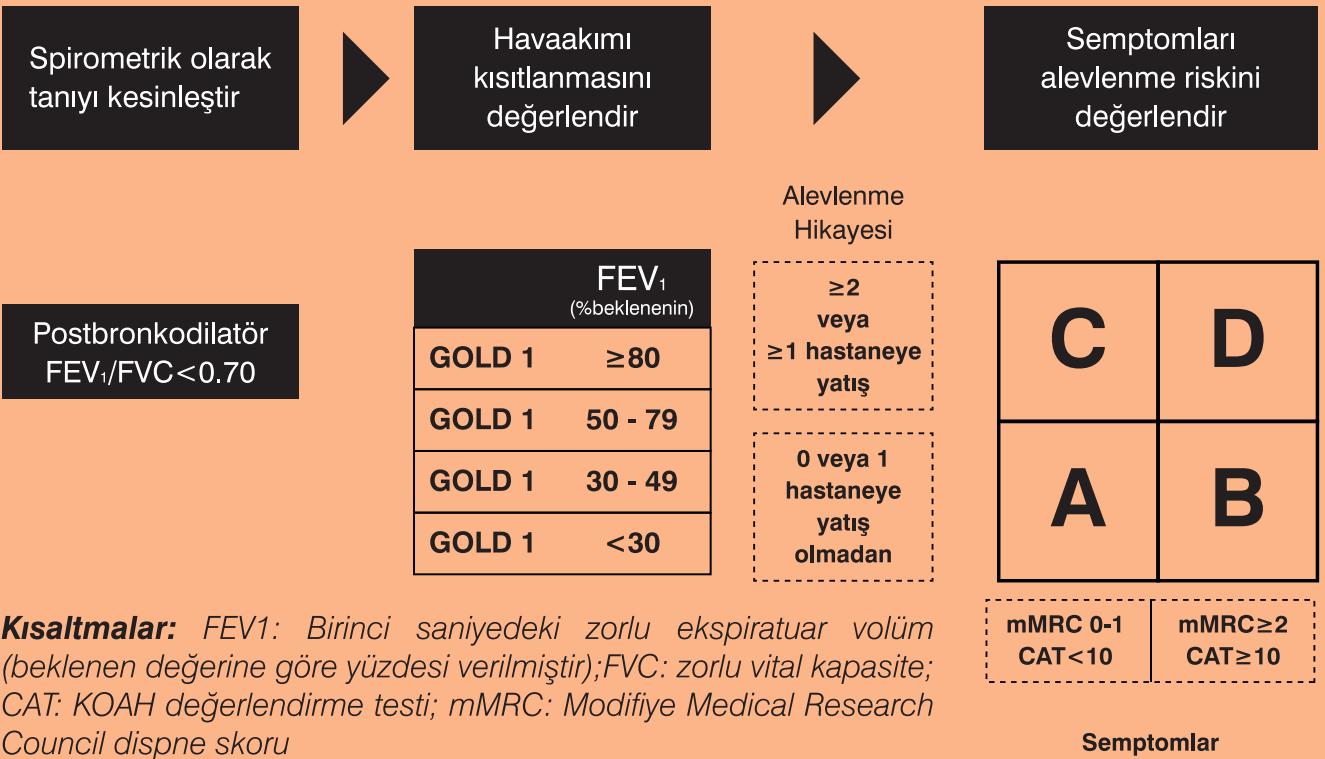


- ▶ AKOS/AKO düşünüldüğünde, 1. seçenek olarak İKS+LABA kombinasyonu önerilmektedir
- ▶ Yüksek kan eozinofil düzeyi, halen tartışmalı olmakla birlikte İKS kullanımını destekleyen bir parametre olarak değerlendirilebilir
- ▶ Sık alevlenmesi olanlar dışında, hiperinflasyonu olan amfizem fenotipinde İKS'ye yer verilmeden her koşulda LABA, LAMA veya LABA+LAMA seçilmelidir.

Tablo 2: Modifiye Medical Research Council (mMRC) dispne değerlendirmesi

- ▶ **Derece 0** : Sadece ağır egzersiz esnasında nefesin daralması
- ▶ **Derece 1** : Sadece düz yolda hızlı yürüdüğünde veya hafif eğimli yokuşları çıkarken nefesin daralması
- ▶ **Derece 2** : Nefes darlığı nedeniyle düz yolda kendi yaşlarına göre daha yavaş yürümesi ya da ara ara durup dinlenmek zorunda kalması
- ▶ **Derece 3** : Düz yolda 100 metre veya birkaç dakika yürüdükten sonra nefesin daralması ve durmak zorunda kalması
- ▶ **Derece 4** : Nefes darlığı nedeniyle evden çıkamaması veya giyinip soyunurken bile nefesinin daralması

Figür 1: GOLD 2017 raporuna göre Stabil KOAH'ın değerlendirilmesi



Kısaltmalar: FEV1: Birinci saniyedeki zorlu ekspiratuar volüm (beklenen değerine göre yüzdesi verilmiştir); FVC: zorlu vital kapasite; CAT: KOAH değerlendirme testi; mMRC: Modifiye Medical Research Council dispne skoru

KOAH Tanısında önemli semptomlar ve özellikleri

Dispne ; İlerleyici, egzersizle kötüleşir, kalıcıdır

Kronik öksürük ; Aralıklı olabilir, prodüktif olmayabilir, tekrarlayıcı wheezing eşlik edebilir

Kronik balgam çıkarma ; Pürülan veya non-pürülan olabilir

Tekrarlayan alt solunum yolu enfeksiyonları ; Bakteriyel veya viral orijinli olabilir

Risk faktörleri öyküsü ;

Konakçı ile ilgili genetik veya gelişimsel anormallikler

Tütün dumanı maruziyeti

Isınma ya da yemek pirişme amaçlı duman maruziyeti

Mesleksel (toz, duman, buhar, gaz veya diğer kimyasal) maruziyetler

Ailesel KOAH öyküsü ve /veya çocukluk risk faktörleri; Düşük doğum ağırlığı, çocukluk çağı enfeksiyonları



Türkiye
Solunum
Araştırmaları
Derneği



www.solunum.org.tr