
Budesonid/formoterol idame ve semptom giderici tedavi: Etkili ve kolay bir astım tedavisi seçeneđi

Dilşad MÜNGAN

Ankara Üniversitesi Tıp Fakóltesi, Göđüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Allerjik Hastalıklar Bilim Dalı, Ankara.

ÖZET

Budesonid/formoterol idame ve semptom giderici tedavi: Etkili ve kolay bir astım tedavisi seçeneđi

Tedavide çok önemli mesafeler katedilmesine karşın astım önemli bir toplumsal sağlık sorunu olmaya devam etmektedir. Öte yandan astım tanı ve tedavisinin standartlaştırılması amacıyla uluslararası astım tanı ve tedavi rehberleri geliştirilmiştir. Rehberlerin yaygınlıkla kullanılmasına karşın astım kontrolünü sorgulayan çalışmalarda, ne yazık ki astım tedavisinin hedefleri yakalamaktan uzak olduğu sonucuna varılmıştır. Son yıllarda Symbicort'un İdame ve Semptom Giderici Tedavi (Symbicort Maintenance and Reliever Therapy; SMART) olarak kullanımı, hastaların semptomatik süreçlerinin erken döneminde antiinflamatuar tedavide artış sağlamasından dolayı önem kazanmış ve kabul görmüştür. Budesonid/formoterol idame + semptom giderici kullanımı olarak ifade edilen yeni yaklaşımın değerlendirildiği birçok klinik çalışma sonuçlanmıştır. Budesonid/formoterol idame + semptom giderici kullanımı kurtarıcı olarak kısa etkili β_2 -agonist uygulanan konvansiyonel tedavi rejimlerine (daha yüksek doz İKS veya daha yüksek doz İKS/kısa etkili β_2 -agonist) kıyasla ağır atak riskini daha fazla azaltmış ve orta-ağır, kontrolsüz, persistan astımlı olgularda yüksek sabit doz İKS/uzun etkili β_2 -agonist tedavisiyle benzer veya daha iyi astım kontrolü sağlamıştır. Ayrıca bu çalışmalarda SMART yaklaşımının; tek bir inhalasyon cihazının idame ve kurtarıcı olarak kullanılmasına olanak vererek hasta uyumu açısından avantaj oluşturduğu, toplam sağlık harcamaları maliyetinde düşme sağladığı ve yan etki sıklığı bakımından konvansiyonel tedavi rejimlerinden farklı bulunmadığı gösterilmiştir. Tüm bu sözü edilen çalışmalarda ortaya konan klinik etkinlik daha düşük günlük İKS ve oral steroid dozları ile elde edilmiştir. SMART yaklaşımı orta-ağır persistan, kontrolsüz astımlı olgular için, her bir inhalasyonda idame ve semptom giderici sunarak, inflamasyondaki kronik ve dinamik artışların her ikisini de iyileştiren bir tedavi yaklaşımı olarak umut vermektedir.

Anahtar Kelimeler: Astım, astım kontrolü, idame ve semptom giderici tedavi, budesonid, formoterol.

Yazışma Adresi (Address for Correspondence):

Dr. Dilşad MÜNGAN, Ankara Üniversitesi Tıp Fakóltesi, Göđüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Allerjik Hastalıklar Bilim Dalı, 06620 Sıhhiye, ANKARA - TÜRKİYE
e-mail: Dilsad.Mungan@medicine.ankara.edu.tr

SUMMARY

Budesonide/formoterol maintenance and reliever therapy; an effective and easy approach to asthma management

Dilşad MÜNGAN

Division of Allergic Diseases, Department of Chest Diseases, Faculty of Medicine, Ankara University, Ankara, Turkey.

Although much progress has been achieved in the treatment of asthma it continues to constitute an important public health problem. Asthma guidelines have been developed to standardize the diagnosis and treatment of asthma worldwide. Studies on asthma control have unfortunately shown that asthma treatment is far from reaching the guideline goals. Recently the Symbicort Maintenance and Reliever Therapy (SMART) approach has gained importance in the control of asthma which suggests the use of a maintenance dose of budesonide/formoterol as well as budesonide/formoterol for relief. Several clinical studies evaluating the new approach have been completed. Use of budesonide/formoterol maintenance + reliever therapy led to a greater reduction in risks of exacerbations than the conventional treatment regimens (higher ICS or similar or higher ICS/LABA) with short-acting β_2 -agonist and provided similar or better current asthma control compared to high dose ICS/long acting β_2 -agonist therapy in moderate-severe, uncontrolled, persistent asthma patients. SMART studies also demonstrated that this approach is advantageous in terms of patient compliance since it allows the use of a single inhalation device as both maintenance and rescue therapy; led to lower total healthcare costs and did not differ from the conventional treatment regimens in terms of frequency of side effects. In all the above mentioned studies, mean ICS doses were found to be lower in budesonide/formoterol maintenance and reliever therapy groups than in the comparison groups. Most studies have revealed better asthma control, improved respiratory function tests and reduced oral steroid use at lower ICS doses. SMART approach seems to be promising as a treatment approach that treats both chronic and dynamic increases in inflammation with maintenance and reliever therapy in uncontrolled, moderate-severe persistent asthma patients.

Key Words: Asthma, asthma control, maintenance and reliever therapy, budesonide, formoterol.

Astım tüm yaş gruplarını etkileyen, yaygın kronik bir hastalıktır. Tüm dünyada 300 milyon, ülkemizde ise yaklaşık 4 milyon astımlı hasta olduğu tahmin edilmektedir. Sık rastlanan kronik bir hastalık olması nedeniyle astım önemli bir toplumsal sağlık sorunu olarak ele alınmaktadır. Tüm kronik hastalıklarda olduğu gibi tanı ve tedavisi azımsanmayacak boyutta ekonomik yük oluşturmaktadır (1).

Yıllar içinde astım tedavisinde çok önemli mesafe kat edilmiştir. Günümüzde inhaler kortikosteroidler, uzun etkili β_2 -agonistler ve lökotrien reseptör antagonistleri gibi ilaçlar kullanılmaktadır. Öte yandan astım tanı ve tedavisinin standartlaştırılması amacıyla uluslararası astım tanı ve tedavi rehberleri geliştirilmiş, bunları her ülkenin kendi gereksinimleri doğrultusunda oluşturduğu ulusal rehberler izlemiştir. İlk olarak 1991 yılında Amerika Birleşik Devletleri (ABD)'nde "National Heart Lung and Blood Institutes (NHLBI)" rehberleri, ardından 1995 yılın-

da Avrupa'da "Global Initiative for Asthma (GINA)" yayımlanmış, bu rehberler belirli aralıklarla güncellenmiştir (2,3). Ülkemize ait "Ulusal Astım Tanı ve Tedavi Rehberi" ise 2000 yılında Türk Toraks Derneği tarafından yayımlanmıştır (4). Sözü edilen astım rehberlerinde benzer tedavi hedefleri belirlenmiş ve uygulanan tedavilerle bunlara ulaşılması amaçlanmıştır.

Astım tedavisinin hedefleri;

- Semptomları önlemek,
- Kurtarıcı ilaç gereksinimini en aza indirmek,
- Normal veya normale yakın akciğer fonksiyonlarını sağlamak,
- Normal günlük yaşamı sağlamak,
- Alevlenmeleri önlemek,
- Tedaviye bağlı yan etkileri olabildiğince azaltmak,
- Hastaların ve ailelerin beklentilerini karşılamak olarak sıralanabilir (3).

REHBERLERE GÖRE ASTIM TEDAVİSİ ve KONTROL VERİLERİ

Astım rehberleri, araştırma sonuçlarına dayalı bilginin yaygınlaştırılmasında ve tedavi ilkelerinin standartlaştırılmasında bir dönüm noktası oluşturmuştur. Bunlara göre astım ağırlığına göre sınıflanmış ve astım şiddetine dayalı basamak tedavisi uygulanmaya başlanmıştır. Tedavi rehberlerinde; düşük veya orta doz inhaler kortikosteroid (İKS) ile kontrol altına alınamayan persistan astımlı olgularda, idame tedavisi olarak İKS'ye uzun etkili β_2 -agonist eklenmesi ve gereğinde kısa etkili β_2 -agoniste başvurulması önerilmektedir. Yapılan çalışmalarda, düşük veya orta doz İKS'lere uzun etkili β_2 -agonist eklenmesinin, tek başına kullanılmak üzere İKS dozunun 2 katına çıkarılmasından daha etkili olduğu gösterilmiştir (5,6). Bu bulgular doğrultusunda İKS ile uzun etkili β_2 -agonistleri bir arada içeren kombinasyon ilaçları gelişmiş ve astım tedavisinde günümüzde budesonid/formoterol fumarat ve salmeterol/flutikazon propionat içeren kombine ilaçlar kullanılır olmuştur.

Ulusal ve uluslararası rehberlerin yaygınlıkla kullanılmasına karşın, astım kontrolünü sorgulayan çalışmalarda, ne yazık ki astım tedavisinin hedefleri yakalamaktan uzak olduğu sonucuna varılmıştır (1,7). Astım kontrolünü sorgulayan çalışmalar "Küresel Astım Gerçeği ve İyiyüzü" başlığı altında Avrupa, Asya-Pasifik, Japonya ve Amerika'da toplam 29 ülkede 1998-2001 yılları arasında gerçekleştirilmiştir. Bu çalışmalara toplam 7786 erişkin ve 3153 çocuk astımlı katılmış, hastalara telefonla astımın kontrol altında olup olmadığına yönelik anketler uygulanmıştır. Bu araştırmalara göre Batı Avrupa ve ABD'de astımlı olguların çoğu gündüz semptomu tanımlamakta ve hastalıkları nedeniyle yaşamlarının birçok alanda kısıtlandığını ifade etmektedirler. Bu araştırmalar olguların Avrupa'da %23'ünün, ABD'de ise %15'inin İKS kullandığını, buna karşın aynı hastaların %60'tan fazlasının hala kurtarıcı ilaca başvurduğunu göstermiştir (8). "Astım Gerçeği ve İyiyüzü" çalışmalarının sonucunda astımlı hastalarda rehberlere rağmen tam kontrol oranının %5 olduğu saptanmıştır. Türkiye'de 15 şehirde 8930 ev taranıp, 400 hastaya ulaşılarak gerçekleştirilen "Türkiye'de Astım Gerçeği ve İyiyüzü" çalışmasında yüz yüze anket yöntemiyle astım kontrolü sor-

gulandığında ülkemize ait sonuçların da Avrupa ve ABD'den farklı olmadığı görülmüştür (9). Bu çalışmaya katılan astımlı hastalarda rehberlerde belirlenen kriterlere göre kontrole ulaşma oranının sadece %1.3 olduğu ortaya konulmuştur.

Düzenli İKS kullanan hastalarda astım kontrolünün daha yüksek olması beklenir. Bu amaçla İKS veya İKS + uzun etkili β_2 -agonist kullanan yaklaşık 3000 hasta astım kontrol anketi ile değerlendirildiğinde; hastaların %51'inin kontrolsüz, %21'inin az kontrollü olduğu, düzenli antiinflamatuar tedavi alan bu grupta bile ancak %28 olgunun iyi kontrol altında olduğu saptanmıştır. Bu hastaların %71'i her gün kurtarıcı gereksinimleri olduğunu ifade etmiş, %51'inde ise son 1 yıl içinde bir veya daha fazla astım atağı gelişmiştir (10).

Bu bulgular mevcut tedavi uygulamaları ile astımlı hastalarda kontrole ulaşmada bazı sorunlar olduğunu ortaya koymaktadır. Hasta uyum sorunu nedeniyle idame tedavinin düzenli olamaması, rehber önerilerinin tam olarak uygulanamaması veya hastalığın ağırlığı bizzat kontrole ulaşmayı zorlaştıran nedenler olarak sayılabilir. Tüm bu faktörler astımın kötüleşme dönemlerinde hastaların yetersiz tedavi almalarına ve sonuçta astım kontrolünün bozulmasına yol açmaktadır (11).

Tedavi rehberlerinde, düşük veya orta doz İKS ile kontrolün suboptimal düzeyde kaldığı persistan astımlı olgularda İKS dozunun artırılması yerine idame tedavi olarak İKS'ye uzun etkili β_2 -agonist eklenmesi ve gereğinde kısa etkili β_2 -agoniste başvurulması önerilmektedir. Bu konudaki ilk araştırmalardan birisi tek başına İKS ile kontrol altına alınamayan hastalarda İKS dozunu artırmak ile İKS'ye uzun etkili β_2 -agonist eklenmesini karşılaştıran FACET çalışmasıdır. Bu çalışmada düşük (200 mg/gün) veya 4 kat yüksek (800 mg/gün) dozda budesonide formoterol eklenmesinin tek başına uygulanan budesonide göre ağır atak oranlarında belirgin azalma sağladığı gösterilmiştir. Aynı zamanda düşük doz budesonide formoterol eklenmesi ile dozun 4 katına çıkarılmasının hafif atakları azaltmada benzer etki oluşturduğu gözlenmiştir (6). Düşük doz budesonid ile kontrol altına alınamayan hafif persistan astımlı olgularda da tedaviye formoterol eklenmesiyle atak oranlarında azalma olduğu gözlenmiştir (5).

Viral infeksiyonlar, allerjen veya irritan maruziyeti gibi etkenler astımda kötüleşmeye neden ol-

makta, ataklarla sonuçlanabilmekte ve bu olaylar astım kontrolünü bozmaktadır. Bu nedenle astımda kötüleşmenin başladığı dönemlerde etkin tedavi çok önem taşımaktadır. Bu dönemlerde alta yatan inflamasyonda artış olduğu bilinmektedir. Araştırmaların önemli bir kısmı bu kötüleşme dönemlerini ve atak sıklığını azaltıcı stratejiler üzerine yoğunlaştırılmıştır. Astımın semptomatik olduğu dönemlerde İKS dozunun artırılması sıklıkla uygulanmaktadır. Ancak yapılan araştırmalar İKS dozunun 2 katına çıkarılmasının atakları önlemediğini göstermiştir (12-14). Düşük doz İKS kullanımına ek olarak semptomlar ortaya çıktığında, ilave İKS dozları uygulanan hastalarda, yüksek idame doz kullanan hastalarla benzer düzeyde astım kontrolü sağlandığı ve atakların engellenebildiği gösterilmiştir (15). Yaklaşık 3000 astımlı hastanın dahil edildiği kontrol odaklı bir çalışmada, iyi ve tam kontrole ulaşmak hedeflenmiş ve kontrol elde edilene kadar İKS dozu giderek artırılmıştır. Kontrole ulaşılan hastalar incelendiğinde salmeterol/flutikazon kombinasyonu uygulanan hastalarda tek başına flutikazon kullanan olgulara göre kontrole daha erken ulaşılmıştır. Ancak olguların bir kısmında kontrole ulaşmak için çok yüksek dozda İKS verilmesi gerekmiş, bazılarında maksimum doz İKS'ye rağmen kontrol sağlanamadığı görülmüştür (16).

Rehberlerin önerileri ve klinik çalışmalarda uygulanan farklı stratejiler, astımda kötüleşme dönemlerini, dolayısıyla atakların önlenmesini ve kontrole ulaşmayı hedeflemekle birlikte, bu konuda sorunlar olduğu açıktır. Son yıllarda temel olarak kurtarıcı ilaç kavramında değişiklikler bu astım kontrolünü hedefleyen çalışmalar yapılmıştır. Bu veriler ışığında budesonid/formoterol kombinasyonunun hem idame tedavide, hem de gereğinde kullanılması esasına dayanan, Symbicort'un İdame ve Semptom Giderici Tedavi [Symbicort Maintenance and Reliever Therapy (SMART)] olarak kullanımı, hastaların semptomatik süreçlerinin erken döneminde antiinflamatuar tedavide artış sağlamasından dolayı önem kazanmış ve kabul görmüştür.

SMART YAKLAŞIMININ ETKİ MEKANİZMASI

Bu yeni yaklaşımda, astım hastalarında budesonid/formoterol kombinasyonunun sabit dozda idame tedavi, aynı zamanda da semptom giderici olarak kullanımının, herhangi bir idame teda-

vi ile birlikte kısa etkili β_2 -agonist kullanımından daha etkili olduğu öne sürülmektedir. Bu tedavi yaklaşımının etkili olabilmesi için budesonid/formoterol kombinasyonunun bronkodilatör etkisinin hızlı başlaması ve semptomatik süreçte İKS verilmesinin atağa gidişi engelleyici bir etkisinin olması gerekmektedir. FACET çalışmasına katılan hastalarda gelişen 400 ağır atağın seyri incelendiğinde atakların ani gelişen olaylar olmadığı, semptomların günler içinde ortaya çıktığı görülmüştür. Astımın kötüleştiğinin en önemli göstergeleri kurtarıcı gereksiniminin artması, bunu izleyen dönemde PEF değerlerinde azalma ve gece semptomlarının sıklaşması olarak tanımlanmıştır (17). Benzer bulgular yakın zamanda gerçekleştirilen ve kötüleşme dönemlerinde hastaların tutumlarının incelendiği bir çalışmada da gösterilmiştir. Bu araştırmaya göre semptomların başlaması ile astımda kötüleşmenin en yoğun olduğu döneme kadar olan süreç yaklaşık 5 gün sürmekte, benzer sürede de semptomlar gerilemektedir (10). İşte semptomların en yoğun olduğu zamana (veya atağa) kadar olan bu dönem, etkin tedavinin uygulanması ve atağın engellenmesi için uygun bir dönem olarak tanımlanmaktadır. Bu sürecin başlangıcında budesonid/formoterol kombinasyonunun kullanılması bu yaklaşımın temelini oluşturmaktadır.

Formoterolün Akut Etkileri

Formoterol oldukça güçlü, selektif bir uzun etkili β_2 -agonisttir. β_2 -adrenerjik reseptörler için tam agonist etki gösterir ve adenilat siklazı aktive ederek bronş düz kasında gevsemeye yol açan siklik adenozin monofosfat düzeylerinde artışa yol açar. Yapılan çalışmalar formoterol inhalasyonunu izleyen 1-3 dakikada bronkodilatör etkisinin başladığını, 5-10 dakika içinde maksimum etkinin %80-90'ına ulaşıldığını göstermektedir. Bronkodilatör etki ile solunum fonksiyon testlerinde (FEV_1 ve PEF) artışa yol açmakta ve bu etki yaklaşık 12 saat sürmektedir (18). Budesonid/formoterol kombinasyonu da benzer şekilde hızlı etki başlangıcı göstermekte, astım atağında yüksek doz salbutamole benzer bronkodilatör etki yaratmaktadır (19). β_2 -agonistlerin tekrarlayan kullanımlarında tolerans gelişmesi olasıdır. Fakat bunun klinik anlamda önemi yok gibi gözükmemektedir, çünkü bronş düz kaslarının geniş bir β_2 -reseptör rezervi vardır. Bazı reseptörlerin kaybında boş re-

septörler devreye gireceğinden β_2 -agonistlere verilen yanıtta bir değişiklik beklenmemelidir (20).

Formoterolün bronkodilatör etkilerinin yanında astım ataklarında olumlu sonuçlar doğuran diğer etkilerinden de bahsedilmektedir.

Ataklar sırasında hava yollarında daralmaya yol açan mukoza ödeminde artış olduğu bilinmektedir. Formoterol postkapiller venüllerdeki endotel hücrelerinin yüzeyinde bulunan β_2 -reseptörler aracılığıyla hava yollarına plazma geçişini engelleyici bir etkiye sahiptir. Normal kişilerde histaminle hava yollarında ödem oluşumu uyarıldıktan sonra elde edilen balgam örneklerinde α_2 -makroglobulin düzeyinin formoterolle azalabildiği gösterilmiştir (21). Bu bulgu terapötik dozlarda formoterolün kapiller geçirgenliği inhibe ettiğini desteklemektedir.

Mast hücrelerinin yüzeyinde β_2 -reseptörler bulunduğundan β_2 -reseptör agonistleri lökotrienler ve histamin gibi mediatörlerin salınımını inhibe eder. Mast hücrelerinin önemli rol oynadığı adenozin ile oluşan bronkokonstrüksiyonun β_2 -agonistlerle önlenemediğinin ortaya konması, formoterolün mast hücrelerinden mediatör salınımı üzerinde baskılayıcı etkisi olduğunu göstermektedir (22,23). Mast hücrelerin yüzeyindeki beta-reseptörler seyrek olduğundan beta-reseptör agonistlerinin mast hücre degranülasyonu üzerindeki koruyucu etkilerine karşı tolerans gelişebilir. İn vitro koşullarda kortikosteroidlerin bu etkiyi önleyebildikleri gösterilmiştir. Bu veriler klinikte İKS'lerin düzenli kullanımının beta-agonistlerin mast hücre degranülasyonunu baskılayıcı etkilerine karşı tolerans ve/veya desensitizasyon gelişmesini engelleyerek astım ataklarının azalmasına yol açabileceklerine işaret etmektedir (20).

β_2 -reseptörler nötrofil yüzeyinde de bulunur ve beta-agonistler nötrofillerden reaktif oksijen radikallerinin salınımını engeller. Nötrofilik inflamasyon oluşturulan hayvan modellerinde β_2 -agonistlerin akciğerlerde nötrofil birikimini engelleyici etkisi gösterilmiştir (24). Hafif astımlı olgularda salmeterol tedavisi sonrası bronş biyopsilerinde ve bronkoalveoler lavaj sıvısında nötrofil oranında azalma gösterilmiştir (25). Yine hafif astımlı hastalarda formoterol ile indüklenmiş balgamda nötrofil sayısında ve interlökin (IL)-8 düzeyinde azalma saptanmış; aynı etki İKS'lerle gözlenmemiştir (26). Nötrofillerin astım

patogenezindeki rolleri tam olarak bilinmemekle birlikte, ataklar sırasında reaktif oksijen radikalleri gibi nötrofil kökenli bazı maddelerin önemli rolleri olabileceği düşünülmektedir.

İKS'lerin Atakta Etkileri

Astımlı hastalarda İKS'lerin etkilerinin yavaş başladığı ve hava yolu aşırı duyarlılığını azaltıcı etkilerinin birkaç ayda ortaya çıktığı bilinmektedir. Ancak son yıllarda diğer bazı etkilerinin daha hızlı olduğu ve tedavi başlangıcını izleyen birkaç gün içinde ortaya çıktığı görülmüştür. Hatta inflamasyon üzerinde çok daha erken etkilerinin olduğuna dair kanıtlar giderek artmaktadır (20).

Kortikosteroidler hedef hücre membranından geçerek sitoplazmada glukokortikoid reseptörüne (GR) bağlanır. İKS ile bağlanma GR'nin dimerizasyonuna ve nükleus membranına yer değiştirmesine yol açar. Nükleus içerisinde GR-İKS kompleksi glukokortikoid yanıt elemanı (GRE)'na bağlanır ve böylelikle GRE çeşitli genleri aktive eden bir transkripsiyon faktörü olarak görev yapar. Aktive olan genlerden bir tanesi de beta-reseptör genidir; in vitro koşullarda kortikosteroid ile temastan 2 saat sonra akciğer dokusunda β_2 -reseptör sayısında artış olur. Kortikosteroidlerin yaklaşık 4 saat içinde bazı antiinflamatuvar proteinlerin düzeyinde artışa yol açtıkları öne sürülmektedir. Ayrıca, inflamatuvar sitokin veya kemokinlerin sentezinde kortikosteroid uygulamasının ardından 6-12 saat sonra belirgin azalma olmaktadır, bu da GR-İKS kompleksinin, sito/kemokinlerin ekspresyonu ile ilişkili transkripsiyon faktörlerini baskılamasına bağlıdır. Tüm bu in vitro veriler kortikosteroidlerin antiinflamatuvar etkilerinin oldukça erken başladığına işaret etmektedir (20).

Çeşitli klinik çalışmalarda steroidlerin etki başlangıç süreleri de araştırılmıştır. Hafif astımlı hastalarda 2400 µg budesonid tek doz olarak uygulandıktan 6 saat sonra balgam eozinofil düzeylerinde belirgin azalma ve hipertonic tuzlu su ile oluşan bronkokonstrüksiyona karşı korunma ortaya çıktığı görülmüştür (27). Flutikazon 100 µg inhalasyonundan 2 saat sonra AMP ile oluşan bronkokonstrüksiyonun azaldığı saptanmıştır (28). Çayır poleni ile nazal provokasyondan 30 dakika önce uygulanan topikal steroidlerin nazal sekresyonda IL-5 artışını tamamen engellediği ortaya konmuştur (29).

β_2 -Agonistler ve Kortikosteroidler Arasında Etkileşim

Kombinasyon tedavilerini destekler şekilde β_2 -agonistler ve kortikosteroidler arasında pozitif bir etkileşim olduğuna dair bilgilerimiz giderek artmaktadır. Bu durum kombinasyon tedavisinin etkinliğini artırmaktadır. Kortikosteroidlerin hücre yüzeyindeki β_2 -reseptör sayısını artırdıkları gösterilmiştir. Ayrıca, hayvan deneylerinde kortikosteroidlerin pulmoner β_2 -reseptörler aracılığıyla taşifilaksi gelişmesini önlediği saptanmıştır. Formoterol GR'nin sitoplazmadan hücre nükleusuna yer değiştirmesini hızlandırır. Ayrıca, uzun etkili β_2 -agonistler GR'nin nükleus içinde kalış süresini uzatarak steroidlerin antiinflamatuvar etki süresinin de artmasına katkıda bulunur (20).

Astımda semptomların artması ve giderek kötüleşme sürecinin başlaması hava yollarındaki inflamasyonun yoğunlaşması sonucu gelişmektedir. Eldeki veriler İKS'lerin antiinflamatuvar etki başlangıçlarının oldukça hızlı olduğunu, inflamasyonu baskılayıcı etkilerinin yaklaşık 6 saat içinde gerçekleştiğini ve bu etkinin birkaç saat devam ettiğini göstermektedir. Öte yandan formoterol ile 1-3 dakika arasında bronkodilatör etki başlamakta ve formoterol bronkodilatör etkisinden başka hava yollarında ödemi azaltıcı, mast hücrelerinden mediatör salınımını baskılayıcı ve nötrofil sayısını azaltıcı etkiler de göstermektedir. Ayrıca, İKS'ler ile uzun etkili β_2 -agonistler arasında moleküler düzeyde aditif ve sinerjistik bir etkileşim olduğuna dair veriler mevcuttur. Bu bulgular hep birlikte değerlendirildiğinde, budesonid/formoterol kombinasyonu semptomlarda artış olduğunda kullanılırsa, bir yandan formoterol ile bronkodilatör etki sağlanırken, öte yandan İKS dozunda erken dönemde artışa gerek olmadan formoterolün yukarıda sözü edilen antiinflamatuvar etkileri sayesinde inflamasyondaki artış baskılanarak olası bir atak gelişmesi engellenmiş olacaktır.

KLİNİK ETKİNLİK ÇALIŞMALARI

Budesonid/formoterol idame + semptom giderici kullanımı olarak ifade edilen yeni yaklaşımın değerlendirildiği birçok klinik çalışma sonuçlanmıştır. Bu çalışmaların çoğunluğu randomize, çift-kör, çok-merkezli, paralel grup çalışmalar olarak yürütülmüş ve 6-12 aylık sürede tamamlanmıştır.

Araştırmalara alınan hastalarda aranan kriterler aşağıda sıralanmıştır (18):

1. En az 6 aydır astım tanısı almış olmak,
2. Üç ay veya daha uzun süredir İKS kullanıyor olmak (son 1-3 aydır İKS alımı sabit dozda olmak üzere),
3. Bronkodilatör öncesi FEV₁ > %50-60 olması,
4. Terbutalin 1 mg inhalasyonundan sonra bazal FEV₁'de 200 mL veya %12 artış olması,
5. Son 1 yıl içinde en az 1 ciddi atak geçirmiş olmak,
6. Hazırlık döneminin son 7 gününün 5 günü veya fazlasında kurtarıcı kullanmış olmak,
7. Hazırlık döneminin son 10 günü içinde toplam 7-12 kez kurtarıcı kullanmış olmak (kurtarıcı gereksinimi günde 8-10 inhalasyonu geçmemek üzere).

Bu hasta alım kriterleri SMART çalışmalarına alınan hastaların İKS'lerle tedaviye karşın yeterince kontrol altında olmayan, semptomatik astımlı olgular olduğunu ortaya koymaktadır. Bu çalışmalarda primer araştırma hedefi ilk ağır atığa kadar olan süre, sabah PEF değerlerinde bazale göre değişiklik veya sabah PEF değerleri ve Astım Kontrol Anketi skorundaki değişikliğin birlikte değerlendirilmesi olarak alınmıştır. Ağır atak tanımı çalışmalara göre değişmektedir. Astımda hastaneye yatış veya acilde tedaviyi gerektiren kötüleşme veya 3 günden fazla sistemik steroid gereksinimi olması ağır atak olarak tanımlanmıştır. Çalışmaların bazılarında ise bu koşullara ek olarak PEF değerlerinde 2 gün üst üste bazal değere göre %70'in altına düşme veya hastanın tedavi değişikliği için plansız hastane başvurusu yapması kriterleri ağır atak tanımlamasına eklenmiştir (18).

Sekonder araştırma hedefleri ise ağır atak sayısı veya oranı, acil/hastane başvurusu oranı, günlük ortalama İKS dozları, günlük kaydı olarak astım kontrolüne ilişkin veriler ve solunum fonksiyon testleri olarak ele alınmıştır. Çalışmaların çoğunda astım yaşam kalitesi anketi kullanılmıştır (18).

SMART Yaklaşımının Daha Yüksek Eş Değer Doz Budesonid + Gereğinde Terbutalin ile Karşılaştırılması

Budesonid/formoterol idame (160/4.5 µg, 2 x 1) + semptom giderici olarak kullanımı ile yüksek doz budesonid (160 µg, 2 x 2) + gereğinde ter-

butalin uygulamasının karşılaştırıldığı bir çalışmada 1890 yetişkin semptomatik astımlı hasta alınmıştır (30). Bu randomize, çift-kör, paralel gruplu araştırma 12 ay sürmüş, primer araştırma hedefi ilk ağır atağa kadar olan süre olarak planlanmıştır. Çalışma süresinin sonunda idame ve semptom giderici tedavi olarak budesonid/formoterol uygulanan grupta yüksek doz budesonid alan gruba göre ilk atağa kadar olan sürenin uzadığı gözlenmiştir. Ağır astım gelişme riskinin bu grupta yüksek doz budesonid grubuna göre %39 oranında azaldığı saptanmış, idame ve semptom giderici tedavi olarak budesonid/formoterol uygulanan olgularda hastaneye yatışlar ve sistemik steroid kullanılan günler diğer gruba göre anlamlı derecede daha düşük bulunmuştur. Günlük ortalama İKS dozları idame ve semptom giderici budesonid/formoterol grubunda (466 µg/gün), yüksek doz budesonid uygulanan gruptan (640 µg/gün) daha düşük bulunmuştur. On iki aylık çalışma süresinin %60'ında idame ve semptom giderici tedavi olarak budesonid/formoterol uygulanan grubun kurtarıcı gereksinimi olmadığı görülmüştür.

Altı ay süreli randomize, çift-kör, paralel grup tasarımı çalışmasında kontrolsüz hafif-orta astımlı olgularda (n= 697) budesonid/formoterol idame (80/4.5 µg, 2 x 1) + semptom giderici olarak kullanımı ile yüksek doz budesonid (160 µg, 1 x 2) + gereğinde terbutalin uygulaması karşılaştırılmıştır (31). Primer çalışma hedefi sabah PEF değerlerinde bazal ölçümlere göre oluşan değişim olarak alınmıştır. İdame ve semptom giderici tedavi olarak budesonid/formoterol uygulanan grupta sabah PEF değerleri bazale göre, yüksek doz budesonid uygulanan gruptan daha fazla artış göstermiştir (idame ve semptom giderici budesonid/formoterol grubunda 34.5 L/dakika; yüksek doz budesonid grubunda 9.5 L/dakika). İdame ve semptom giderici budesonid/formoterol grubunda diğer gruba göre ağır atak geçirme oranı %54 daha düşük bulunmuştur. Hastalarda elde edilen bu olumlu sonuçlar daha düşük günlük ortalama İKS dozları ile elde edilmiştir (idame ve semptom giderici budesonid/formoterol grubunda 240 µg; yüksek doz budesonid grubunda 320 µg). Yüksek doz budesonid grubu ile karşılaştırıldığında sistemik steroid kullanılan günlerin %77 daha az olduğu görülmüştür.

SMART Yaklaşımının Daha Yüksek Eş Değer Doz Budesonid + Gereğinde Terbutalin ve Eşit Doz Budesonid/Formoterol İdame + Gereğinde Terbutalin ile Karşılaştırılması

O'Byrne ve arkadaşlarının çalışmasında budesonid/formoterol idame (80/4.5 µg, 2 x 1) + budesonid/formoterol semptom giderici olarak kullanımı, daha yüksek eş değer doz budesonid (320 µg, 2 x 1) + gereğinde terbutalin ve eşit doz budesonid/formoterol idame (80/4.5 µg, 2 x 1) + gereğinde terbutalin alan gruplarla karşılaştırılmıştır (32). Yaşları 4-80 arasındaki 2760 hastanın dahil edildiği bu çalışma çift-kör, randomize, paralel grup olarak tasarlanmış ve 12 ay sürmüştür. Bu yaklaşımın uygulandığı grupta ilk atağa kadar olan sürenin uzadığı, diğer iki gruba göre atak riskinde %45-47 azalma olduğu saptanmıştır. İdame ve semptom giderici tedavi olarak budesonid/formoterol uygulanan olgularda diğer iki sabit doz rejimi uygulanan grupla karşılaştırıldığında ağır atak oranında azalma, semptomlarda düzelme ve solunum fonksiyon testlerinde artış görülmüştür.

SMART Yaklaşımında Semptom Giderici Olarak Kullanılan Budesonid/Formoterol Kombinasyonu ile Hızlı Etkili Formoterol ve Kısa Etkili Terbutalinin Etkilerinin Karşılaştırılması

İdame ve semptom giderici tedavi olarak budesonid/formoterol yaklaşımı uygulanan hastalarda elde edilen klinik etkinliğin tam olarak anlaşılabilmesi için, ihtiyaç halinde kullanılan budesonid/formoterol kombinasyonunun hangi bileşeninin bu etkiye katkıda bulunduğunu ortaya koymak amacıyla, Rabe ve arkadaşları tarafından bir çalışma tasarlanmıştır (33). On iki ay süreli, çift-kör, çok-merkezli, paralel grup çalışması olarak planlanan bu araştırmaya sabit doz budesonid/formoterol kombinasyon tedavisi almalarına karşın semptomatik olan 3394 astımlı hasta dahil edilmiştir. Budesonid/formoterol (160/4.5 µg, 2 x 1) alan olgular 3 kola ayrılarak almakta oldukları budesonid/formoterol kombinasyonuna ilave olarak ihtiyaç halinde kullanılmak üzere bir gruba terbutalin (0.4 µg), ikinci gruba formoterol (4.5 µg) ve diğer gruba budesonid/formoterol (160/4.5 µg) önerilmiştir. Çalışmanın primer sonlanım hedefi ilk ağır atağa kadar olan süre olarak belirlenmiştir. İdame ve

semptom giderici tedavi olarak budesonid/formoterol yaklaşımı uygulanan grupta ilk ağır atağa kadar geçen sürenin kurtarıcı olarak formoterol ve terbutalin kullanan diğer gruplara göre anlamlı olarak uzadığı saptanmıştır. Bu çalışmanın önemli bulgularından biri idame ve semptom giderici tedavi olarak budesonid/formoterol yaklaşımı ile ihtiyaç halinde alınan budesonid/formoterolün, ihtiyaç halinde formoterol kullanımına kıyasla şiddetli atak oranında yılda %33 azalma sağlamasıdır. Her 3 tedavi ile de benzer astım kontrolü sağlanmıştır. Budesonid/formoterol sabit doz kullanan hastalarda kurtarıcı ilaç olarak formoterol, terbutalin ile karşılaştırıldığında, ağır atak oranında azalmaya yol açmış ancak 2 grup arasında semptomlar ve kurtarıcı gereksinimi açısından bir fark olmamıştır. Kurtarıcı ilaç olarak budesonid/formoterolün kullanılması ağır atak oranını daha da azaltmış ayrıca diğer iki gruba göre semptomlarda ve kurtarıcı ihtiyacında azalmaya yol açmıştır. Sonuç olarak, idame ve semptom giderici tedavi olarak budesonid/formoterol yaklaşımı ile sağlanan klinik etkiye budesonid/formoterol kombinasyonundaki budesonid ve formoterolün her ikisinin de katkısı olduğu görüşüne varılmıştır.

Yukarıda özetlenen 3 çalışmada atağa kadar geçen sürede uzama ve atak sıklığında azalma etkilerinin yanı sıra, astım kontrol parametrelerinde yüksek doz İKS alan olgulardan daha fazla düzelmeye saptanmıştır. Tüm bu etkiler idame ve semptom giderici tedavi olarak budesonid/formoterol uygulanan gruplarda daha düşük İKS günlük ortalama dozlarıyla elde edilmiştir. Ayrıca, SMART grubunda ortalama günlük kurtarıcı gereksinimi diğer gruplardan daha düşük bulunmuştur (18).

SMART Yaklaşımının Daha Yüksek ve Sabit Doz İKS/Uzun Etkili β_2 -Agonist Kombinasyonu + Gereğinde Terbutalin ile Karşılaştırılması

Kuna ve arkadaşlarının çalışmasında budesonid/formoterol idame (160/4.5 μg , 2 x 1) + budesonid/formoterol semptom giderici kullanımı, budesonid/formoterol sabit doz (320/9 μg , 2 x 1) + gereğinde terbutalin ve flutikazon propionat/salmeterol (125/25 μg , 2 x 2) + gereğinde terbutalin alan gruplarla karşılaştırılmıştır (34). Altı aylık, çift-kör, randomize, çift plasebolu, çok-merkezli bu çalışmaya 12 yaşından büyük 3335 astımlı hasta dahil edilmiş ve ilk ağır atağa kadar

geçen süre primer araştırma hedefi olarak belirlenmiştir. İdame ve semptom giderici tedavi olarak budesonid/formoterol yaklaşımının ilk ağır atağa kadar olan süreyi sabit doz tedavilerine göre anlamlı derecede uzatarak, atak riskini budesonid/formoterol sabit doz uygulamasına göre %26, flutikazon propionat/salmeterol ile sabit doz tedaviye göre %33 oranında azalttığı gözlenmiştir. İdame ve semptom giderici tedavi olarak budesonid/formoterol ile oral steroid kullanımı gereken gün sayısında azalma ve kurtarıcı kullanılmayan gün sayısında artış saptanmıştır. Astım kontrol parametreleri açısından her 3 grup benzer sonuç vermiştir. İdame ve semptom giderici tedavi olarak budesonid/formoterol uygulanan grupta ortalama günlük İKS dozu, diğer iki sabit doz grubundan daha düşük bulunmuştur.

SMART Yaklaşımının Yüksek Sabit Doz Flutikazon Propionat/Salmeterol Kombinasyonu + Gereğinde Salbutamol Tedavi Rejimi ile Karşılaştırılması

İdame ve semptom giderici tedavi olarak budesonid/formoterol yaklaşımı eş değer dozlarda budesonid/formoterol ve flutikazon/salmeterol sabit doz rejimleriyle karşılaştırılmış ve bu çalışmalarda sabit doz uygulamalarına göre ağır atakları azaltmada daha etkili bulunmuştur (32-34). Ayrıca, bu bulgular günlük tedavi yaklaşımını yansıtan doz ayarlamasına izin veren bir çalışma ile desteklenmiştir (35). Bousquet ve arkadaşlarının çalışmasında ise idame ve semptom giderici tedavi olarak budesonid/formoterol yaklaşımı flutikazon/salmeterol için önerilen en yüksek doz uygulaması ile karşılaştırılmıştır (36). Buna göre semptomatik astımlı hastalar budesonid/formoterol (160/4.5 μg , 2 x 2) + gereğinde budesonid/formoterol ve flutikazon/salmeterol (500/50 μg , 2 x 1) + gereğinde terbutalin olmak üzere 2 gruba ayrılmıştır. Altı ay süreli, randomize, çift-kör, çok-merkezli olarak tasarlanan bu çalışmada primer sonlanım noktası ilk ağır atağa kadar geçen süre olarak ele alınmıştır. Ayrıca, mevcut astım kontrolünü değerlendirmek için astım günlükleri uygulanmış, solunum fonksiyon testleri ve yaşam kalitesi anketleri kullanılmıştır. İlk atağa kadar geçen süre açısından 2 grup arasında fark gözlenmezken, idame ve semptom giderici tedavi olarak budesonid/formoterol uygulanan hastalarda flutikazon/salmeterol grubuna

göre total atak sıklığında %21 oranında azalma olduğu saptanmıştır. Astım kontrol parametreleri açısından 2 grup arasında fark bulunmamıştır. Günlük ortalama İKS dozuna bakıldığında idame ve semptom giderici tedavi olarak budesonid/formoterol uygulanan grupta (budesonid 792 µg/gün, 1238 µg beklometazona eş değer) flutikazon/salmeterol alan gruba (flutikazon 1000 µg/gün, 2000 µg beklometazona eş değer) göre anlamlı derecede daha düşük bulunmuştur. Sonuç olarak, bu çalışmada idame ve semptom giderici tedavi olarak budesonid/formoterol yaklaşımının yüksek sabit doz flutikazon/salmeterole göre ağır atak sıklığını daha fazla azalttığı, daha düşük günlük İKS dozları ile benzer astım kontrolü sağladığı gösterilmiştir.

SMART Yaklaşımının Doz Ayarlamalı Olarak Uygulanan Flutikazon Propionat/Salmeterol Kombinasyonu + Gereğinde Salbutamol Tedavi Rejimi ile Karşılaştırılması

Vogelmeier ve arkadaşlarının, 12 ay süreli, açık doz ayarlamalı çalışmasında yetişkin astımlı hastalarda budesonid/formoterol idame + gereğinde budesonid/formoterol kullanımı ile flutikazon/salmeterol + gereğinde salbutamol uygulaması karşılaştırılmıştır (34). Bu çalışmaya budesonid/formoterol idame (160/4.5 µg, 2 x 2) + gereğinde budesonid/formoterol ve flutikazon/salmeterol (250/50 µg, 2 x 1) + gereğinde salbutamol dozları ile başlanmış ve vizitlerde günlük klinik pratikte olduğu gibi hekimler hastaları değerlendirdikten sonra doz azaltma ya da artımı yapabilmişlerdir. Çalışmanın primer sonlanım noktası ilk ağır atağa kadar geçen süre olarak belirlenmiştir. İdame ve semptom giderici tedavi olarak budesonid/formoterol yaklaşımı uygulanan hastalarda ilk ağır atağa kadar olan sürenin diğer gruba göre daha uzun olduğu saptanmıştır. Ağır atak oranlarına bakıldığında idame ve semptom giderici tedavi olarak budesonid/formoterol yaklaşımı ile toplam 255, flutikazon/salmeterol tedavisi ile toplam 329 atak olduğu görülmüştür. Ortalama İKS dozu iki grup için benzer bulunmuştur [budesonid 653 µg/gün (idame + semptom giderici) vs. flutikazon propionat 583 µg/gün, beklometazon eş değeri olarak; 1019 µg/gün budesonid/formoterol vs. 1166 µg/gün salmeterol/flutikazon]. Günlük pratiği yansıtan bu çalışma ile idame ve semptom giderici tedavi olarak

budesonid/formoterol yaklaşımının etkili bir tedavi yöntemi olduğu sonucuna varılmıştır.

SMART Yaklaşımının Rehberlere Göre Uygulanan Konvansiyonel Rejimlerle Karşılaştırılması (Gerçek Yaşam)

Sears ve arkadaşları tarafından, idame ve semptom giderici tedavi olarak budesonid/formoterol yaklaşımının gerçek yaşamdaki etkinliğini ortaya koymak amacıyla planlanan 6 aylık çalışmada, 1538 astımlı hasta budesonid/formoterol (160/4.5 µg, 2 x 1) ve gereğinde budesonid/formoterol (160/4.5 µg) ve "rehber önerilerine göre en iyi geleneksel uygulama tedavisi" olmak üzere 2 gruba ayrılmıştır (37). İki grup ilk atağa kadar geçen süre, atak sıklığı, kurtarıcı gereksinimi ve kullanılan total İKS dozu açısından karşılaştırılmıştır. İlk atağa kadar olan süre ve atak sıklığı açısından iki grup arasında fark saptanmamıştır. İdame ve semptom giderici tedavi olarak budesonid/formoterol uygulanan grupta hastaneye yatış ve acil servis başvuruları, en iyi geleneksel uygulama rejimi uygulanan gruba göre anlamlı derecede düşük bulunmuştur. Kurtarıcı gereksinimi, ortalama İKS dozu ve hasta başına düşen yıllık ilaç maliyetinin de idame ve semptom giderici budesonid/formoterol grubunda diğer gruba göre belirgin olarak düşük olduğu gözlenmiştir. Sonuçta, gerçek yaşamı yansıtmak üzere tasarlanan bu çalışmada idame ve semptom giderici tedavi olarak budesonid/formoterol yaklaşımının rehber önerilerine dayalı konvansiyonel tedavi uygulaması ile benzer, hatta daha iyi kontrol sağladığı, bu etkiyi daha düşük İKS dozları ve düşük maliyet ile oluşturduğu gösterilmiştir. Aynı çalışmada 115 hastalık bir alt grupta hava yolu inflamasyonunu değerlendirmek üzere her iki kolda balgam eozinofilisi incelenmiştir. Bu alt grup çalışmasında idame ve semptom giderici tedavi olarak budesonid/formoterol yaklaşımı ve rehberlere dayalı en iyi geleneksel uygulama tedavisi, balgam eozinofil sayısındaki azalma açısından benzer bulunmuştur.

Klinik Çalışmaların Özeti

Budesonid/formoterol idame (160/9 µg veya 320/9 µg/gün) ve semptom giderici olarak kullanımı ilk atağa kadar geçen süre veya sabah PEF değerlerindeki artış parametreleri ile değerlendirildiğinde, 2-4 kat yüksek doz budesonid (320 µg/gün veya 640 µg/gün) + gereğinde terbutalin

uygulamasından üstün bulunmuştur. İdame ve semptom giderici tedavi olarak budesonid/formoterol yaklaşımı ile sözü edilen çalışmalarda ağır atak riskinin %39-54 oranında azaldığı saptanmıştır (30-32). İlk atağa kadar geçen süre primer çalışma hedefi olarak alındığında, budesonid/formoterol idame (160/9 µg veya 320/9 µg/gün) ve semptom giderici olarak kullanımı eş değer dozda budesonid/formoterol kombinasyonunun gereğinde terbutalin veya formoterol ile birlikte kullanılmasından daha etkili bulunmuştur (32,33). Rabe ve arkadaşlarının çalışmasında idame ve semptom giderici tedavi olarak budesonid/formoterol yaklaşımı ile ağır atak riskinin, kurtarıcı olarak terbutalin alan gruba göre %45, formoterol alan hastalara göre ise %27 oranında azaldığı saptanmıştır. İdame ve semptom giderici tedavi olarak budesonid/formoterol yaklaşımı ayrıca 2 kat daha fazla günlük budesonid dozu içeren budesonid/formoterol (640/18 µg) sabit doz tedaviye göre de ilk atağa kadar olan süreyi uzatmış, ağır atak riskini %26 oranında azaltmıştır (31).

Budesonid/formoterol idame (320 µg/9 µg, günlük) ve semptom giderici olarak (160/4.5 µg) kullanımı, flutikazon/salmeterol (250 µg/50 µg, 2 x 1) + gereğinde terbutalin tedavisi ile karşılaştırıldığında ilk atağa kadar geçen süreyi uzatmış, ağır atak riskini %33 oranında azaltmıştır (34). Budesonid/formoterol idame (320 µg/9 µg, 2 x 1) ve semptom giderici olarak (160/4.5 µg) kullanımı, yüksek doz flutikazon/salmeterol (500 µg/50 µg, 2 x 1) + gereğinde terbutalin uygulaması ile benzer klinik etkinlik göstermiştir. Benzer klinik etkinlik gerçek yaşamı yansıtan çalışmalarda da elde edilmiştir (35,37).

Tüm sözü edilen çalışmalarda bu yeni yaklaşımın uygulandığı olgularda günlük ortalama İKS dozları karşılaştırılan gruplardan daha düşük bulunmuştur. Çalışmaların çoğunda düşük İKS dozları ile astım kontrolünün daha iyi sağlandığı, solunum fonksiyon testlerinde artış ve oral steroid kullanımında azalma olduğu dikkati çekmiştir. Bu yaklaşımın kullanıldığı klinik çalışmaların süreleri, kullanılan tedavi yaklaşımları, hasta sayıları ve ana sonuçları Tablo 1'de topluca gösterilmiştir.

YAN ETKİLER ve GÜVENLİLİK

Budesonid/formoterol kombinasyonunun beklenen yan etkileri çarpıntı, titreme, baş ağrısı, oro-

farengeal kandida infeksiyonları, boğazda iritasyon, öksürük ve ses kısıklığıdır ve genelde görülme sıklıkları %1'in altındadır. İdame ve semptom giderici tedavi olarak budesonid/formoterol yaklaşımının uygulandığı klinik çalışmalarda görülen yan etkilerin sıklık, tip ve şiddet bakımından araştırmadaki diğer kollardan farklı olmadıkları ortaya konmuştur. Bu çalışmalarda yan etkilerin çoğunlukla hafif-orta düzeyde olduğu bildirilmiştir. Farmakolojik olarak beklenen tremor, çarpıntı, taşikardi, kandidiyazis, ses kısıklığı gibi yan etkilerin bu çalışmalarda idame ve semptom giderici tedavi olarak budesonid/formoterol uygulanan olgularda görülme oranı ise %0-2 olarak bildirilmiştir. İdame ve semptom giderici tedavi olarak budesonid/formoterol yaklaşımı ile tedavi edilen olguların %1.7-7.5'inde ciddi yan etki raporlanmıştır. Ancak bu ciddi yan etkilerin idame ve semptom giderici tedavi olarak budesonid/formoterol yaklaşımı ile ilişkisi 3 çalışmada araştırılmış, ciddi yan etki gelişen olguların çok küçük bir grubunda görülen yan etkiler tedavi ile ilişkilendirilebilmiştir (35,36,39).

Bununla birlikte, uzun etkili β_2 -agonist kullanımı ile ağır astım atak riskinde artış ve hatta ölümlerin bildirilmiş olması nedeniyle bu ilacı kullanan hastaların yakın takibi önerilmektedir (40). Uzun etkili β_2 -agonist kullanımı ile ilişkilendirilen ağır astım atakları ve ölüm riskinin çoğunlukla beraberinde İKS kullanmayan olgularda görülmüş olması İKS/uzun etkili β_2 -agonist kombinasyonu ile tedavinin bu açıdan daha az risk oluşturacağını düşündürmektedir ve bu durum yeni yayınlanan meta-analizlerce de desteklenmektedir (41-43). Bununla beraber idame ve semptom giderici tedavi olarak budesonid/formoterol yaklaşımının araştırıldığı çalışmalarda hastaların daha az ağır astım atağı ile karşıımıza çıkması, inhaler steroidlerin bu konudaki koruyucu etkileri olduğu hipotezini desteklemektedir.

İdame ve semptom giderici tedavi olarak budesonid/formoterol yaklaşımı ile ilgili endişelerden birisi budesonid/formoterolün kurtarıcı olarak önerilmesi nedeniyle bazı hastaların ilacı gereğinden fazla kullanması ve budesonid ile formoterole bağlı istenmeyen etkiler gelişmesidir. Ancak çalışmalarda, bu gruptaki hastaların çalışma süresinin yarısından fazlasında hiç kurtarıcı kullanmadıkları görülmüştür (32,33,36). İdame ve

Tablo 1. İdame ve semptom giderici tedavi olarak budesonid/formoterol yaklaşımının kullanıldığı klinik çalışmaların süreleri, kullanılan tedavi yaklaşımları, hasta sayıları ve ana sonuçları.

Tedavi (idame + semptom giderici, µg) ^a	Tedavi süresi (ay)	Hasta sayısı	Primer sonlanım ve şiddetli alevlenme riski sonucu	Kaynak
BUD/FORM (2 x 160/4.5) ^b od + BUD/FORM BUD (320) bid + TE (400)	12	947	BUD/FORM + BUD/FORM ilk şiddetli alevlenmeye kadar geçen zamanı BUD + TE'ye göre anlamlı derecede daha fazla uzatmıştır (p< 0.001).	30
BUD/FORM (2 x 80/4.5) ^b od + BUD/FORM BUD (320) od + TE (400)	6	354	BUD/FORM + BUD/FORM sabah ölçülen ortalama PEF'de BUD + TE'ye kıyasla, bazale göre anlamlı derecede daha fazla iyileşme sağlamıştır (34.5 vs. 9.5 L/dakika; p< 0.001).	31
BUD/FORM (80/4.5) bid ^c + BUD/FORM BUD/FORM (80/4.5) bid ^c + TE (400) BUD (320) bid ^c + TE (400)	12	925	BUD/FORM + BUD/FORM ilk şiddetli alevlenmeye kadar geçen zamanı, hem BUD/FORM + TE hem de BUD + TE'ye kıyasla anlamlı derecede (p= 0.001) uzatmıştır. BUD/FORM + BUD/FORM ile ani şiddetli alevlenme riski BUD/FORM + TE'ye göre %45 (HR 0.55; %95 GA 0.44, 0.67) ve BUD + TE'ye göre %47 daha düşük (HR 0.53; %95 GA 0.43, 0.65) bulunmuştur.	32
BUD/FORM (160/4.5) bid + BUD/FORM BUD/FORM (320/9) bid + TE (500) SAL/FLU (50/250) bid + TE (500)	6	1107	BUD/FORM + BUD/FORM ilk şiddetli alevlenmeye kadar geçen zamanı BUD/FORM + TE (p= 0.023) veya SAL/FLU + TE (p= 0.0034)'ye kıyasla anlamlı derecede daha fazla uzatmıştır. İlk şiddetli alevlenmeye kadar geçen zaman açısından BUD/FORM + TE ve SAL/FLU + TE arasında anlamlı bir fark yoktur. BUD/FORM + BUD/FORM ilk şiddetli alevlenme riskini BUD/FORM + TE'ye göre %26 (p= 0.026) ve SAL/FLU + TE'ye göre %33 (p= 0.033) daha fazla azaltmıştır.	34
BUD/FORM (160/4.5) bid + BUD/FORM BUD/FORM (160/4.5) bid + FORM (4.5) BUD/FORM (160/4.5) bid + TE (400)	12	1107	BUD/FORM + BUD/FORM ilk şiddetli alevlenmeye kadar geçen zamanı BUD/FORM + FM (p= 0.0048) veya BUD/FORM + TE (p< 0.0001)'ye göre anlamlı derecede daha fazla uzatmıştır.	33
		1137	BUD/FORM + FORM ilk şiddetli alevlenmeye kadar geçen zamanı BUD/FORM + TE'ye göre anlamlı derecede daha fazla uzatmıştır (p= 0.0051).	
		1138	BUD/FORM + BUD/FORM ani şiddetli alevlenme riskini BUD/FORM + TE'ye göre %45 (p< 0.0001), BUD/FORM + FORM'a göre %27 (p= 0.0038)	

Tablo 1. İdame ve semptom giderici tedavi olarak budesonid/formoterol yaklaşımının kullanıldığı klinik çalışmaların süreleri, kullanılan tedavi yaklaşımları, hasta sayıları ve ana sonuçları (devamı).

Tedavi (idame + semptom giderici, µg) ^a	Tedavi süresi (ay)	Hasta sayısı	Primer sonlanım ve şiddetli alevlenme riski sonucu	Kaynak
BUD/FORM (160/4.5) qid + BUD/FORM →BUD/FORM (160/4.5) bid + BUD/FORM	12	1067	daha fazla azaltmıştır. BUD/FORM + FORM riski, BUD/FORM + TE'ye göre %24 azaltmıştır (p= 0.004). İdame + ihtiyaç halinde budesonid/formoterol ilk şiddetli alevlenmeye kadar geçen zamanı salmeterol/flutikazona göre daha fazla uzatmıştır (%25 risk azalması). Toplam şiddetli alevlenme sayısı budesonid/formoterol grubunda anlamlı derecede azalmıştır (255 vs. 329).	35
SAL/FLU (50/500) bid + SAL →SAL/FLU (50/250) bid + SAL →SAL/FLU (50/100) bid + SAL		1076		
BUD/FORM (2 x 160/4.5) ^b bid + BUD/FORM		1154	İlk şiddetli alevlenmeye kadar geçen zaman veya ani şiddetli alevlenme riski açısından tedavi grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. Ancak şiddetli alevlenme oranı BUD/FORM + BUD/FORM grubunda anlamlı derecede daha düşüktü.	36
SAL/FLU (50/500) bid + TE (400)	6	1155		
BUD/FORM (160/4.5) bid + BUD/FORM	6.5	772	BUD/FORM + BUD/FORM ile konvansiyonel en iyi uygulama arasında, ilk şiddetli alevlenmeye kadar geçen zaman veya ilk hastaneye yatış/acil servise başvuruya kadar geçen zaman açısından anlamlı bir fark gözlenmemiştir.	37
Konvansiyonel en iyi uygulama		776	BUD/FORM + BUD/FORM ile konvansiyonel en iyi uygulama arasında şiddetli alevlenme oranı açısından da fark yoktur (19 vs. 21 olay/100 hasta/yıl, sırasıyla). BUD/FORM + BUD/FORM ile konvansiyonel en iyi uygulamaya kıyasla %43 daha az hospitalizasyon/acil servis başvurusu görülmüştür (4.4 vs. 7.8 olay/100 hasta/yıl; p= 0.07).	
BUD (200) + LABA	6	35	BUD/FORM grubundaki hastalar kontrol grubuna kıyasla %80 daha fazla budesonid kullanmışlardır (448 vs. 252 µg/gün, ortalama fark 196 µg, %95 GA 113-279; p< 0.01) ve çalışmayı daha az terk etmişlerdir (3 vs. 13; p< 0.01).	38
BUD/FORM (200/6) od + BUD/FORM		36		

^a Aksi belirtilmedikçe BUD/FOR idame tedavisi için her doz için tek inhalasyondur.

^b Her idame dozu, belirtilen dozaj formu ile iki inhalasyondur.

^c 4-11 yaş arası çocuklara (n= 341) gece tek doz olarak idame dozunun yarısı verilmiştir.

BUD: Budesonid, FLU: Flutikazon propionat, FORM: Formoterol, HR: Hasar oranı (hazard ratio),

LABA: Uzun etkili beta-reseptör agonisti, od: Günde bir kez, bid: Günde iki kez, qid: Günde dört kez,

SAL: Salmeterol, TE: Terbutalin, GA: Güven aralığı.

semptom giderici tedavi olarak budesonid/formoterol uygulanan hastalarda ortalama günlük kortikosteroid kullanımı sıklığı 1 veya daha altında bildirilmiştir. Tüm çalışmalarda günde 8 kezden fazla kortikosteroid kullanan hastaların oranı çok düşük olup, günlük kortikosteroid kullanımı fazla olan hastaların diğer ilaç kollarında idame ve semptom giderici tedavi olarak budesonid/formoterol uygulanan gruptan daha fazla sayıda oldukları da bu çalışmaların bir kısmında dikkat çekmiştir (35). Ayrıca, bu yaklaşımı uygulayan grupta günlük İKS dozu diğer çalışma ilaçlarından genellikle daha düşük bulunmuş; oral steroid alınan günler de konvansiyonel tedavi rejimlerinde daha fazla olarak kaydedilmiştir (32,33,35,36).

Budesonid/formoterol idame ve semptom giderici olarak kullanımı ile elde edilen etkinlik bu çalışmalarda 12 ay boyunca sürmüş ve tolerans gelişmemiştir (32,33). Ancak kısa etkili β_2 -agonistler ile taşifilaksi geliştiğine dair bazı veriler mevcuttur (44). β_2 -reseptör polimorfizmi ve β_2 -agonistlere verilen yanıt ilişkisi üzerine yapılan farmakogenetik çalışmalarda salbutamol ile düzenli tedavide Arg homozigotlarında (B16 Arg/Arg) taşifilaksi gelişiminin Gly homozigotlarından (B16 Gly/Gly) daha fazla olduğu gözlenmiştir (45). Günümüzde astım tedavisinde kısa etkili β_2 -reseptör agonistlerinin düzenli kullanımı önerilmediğinden, bu sonuçlar yorumlanırken uzun etkili β_2 -reseptör agonistlerinin benzer genotip etkileşimlerinin olup olmadığı daha çok ilgi çekmektedir. Toplam 2250 astımlı hastanın dahil olduğu ve İKS + uzun etkili β_2 -agonist tedavisi uygulanan bir çalışmada farmakogenetik analiz yapılarak Arg/Arg genotipindeki olgular uzun etkili β_2 -agonistlere tolerans gelişimi açısından değerlendirilmiştir. Olgular idame ve semptom giderici tedavi olarak budesonid/formoterol yaklaşımı, sabit doz budesonid/formoterol ve sabit doz flutikazon/salmeterol olmak üzere 3 gruba ayrılmıştır. Her 3 grupta da Arg/Arg genotipinde olanlar analiz edildiğinde genotipin ağır atak gelişme oranı üzerinde bir etkisi olmadığı sonucuna varılmıştır. Uzun etkili β_2 -agonistlerle ilgili farmakogenetik veriler açısından en geniş hasta grubu ile alınan bu sonuç, bu ilaç grubunu içeren tedavilerin uygulanmasında Arg/Arg genotipinde olan hastaların, Gly/Gly ya da mikst genotipe sahip hastalara kıyasla tolerans gelişimi daha riskli olduğuna ilişkin endişeleri hafifletmiştir (46).

GÜNLÜK PRATİKTE KULLANIM

Budesonid/formoterol idame ve semptom giderici olarak kullanımı GINA rehberinde de yer almaktadır. GINA'da "astım tedavisinde 3. basamağa göre budesonid/formoterol kombinasyonu seçilirse, bu ilacın hem idame tedavide hem de kortikosteroid olarak kullanılabilmesi" belirtilmektedir. Bu öneri A düzeyi kanıt olarak tanımlanan çok sayıda randomize, kontrollü çalışmalara dayanmaktadır (47). İdame ve semptom giderici tedavi olarak budesonid/formoterol yaklaşımı halen sadece sabit doz budesonid/formoterol kombinasyonu için geçerlidir.

SMART Yaklaşımının Uygun Olduğu Hastalar

Bu yaklaşım tek bir inhalasyon cihazının kullanımını getirdiği için oldukça pratik bir yöntem oluşturmaktadır. Hastalar az ilaç içeren basit tedavi yöntemlerini tercih etmektedir, bu nedenle hasta uyumu açısından avantaj yaratmaktadır. Çok genel olarak bu açıdan bakılırsa idame ve semptom giderici tedavi olarak budesonid/formoterol yaklaşımı böyle bir tedavi programına hevesli orta-ağır astımlı birçok hasta için uygundur. Özellikle yetersiz astım kontrolü, sık semptom giderici ihtiyacı ve tıbbi girişim gerektiren geçmişe yönelik astım atakları olan hastalar için önerilen bir yöntemdir (11).

Tedaviye uyumu düşük olan hastalar üzerinde idame ve semptom giderici tedavi olarak budesonid/formoterol yaklaşımının araştırıldığı bir çalışmada son 1 yıl içerisinde reçete edilen ilaçların %70'inden azını kullandığı belirlenen hastalar budesonid (200 µg, 2 x 1) ve budesonid/formoterol (200/6 µg) idame ve semptom giderici tedavi alacak şekilde 2 kola randomize edilmiştir (38). Altı ay süreli çalışma sonunda idame ve semptom giderici tedavi olarak budesonid/formoterol kolundaki hastaların budesonid kolundaki hastalara kıyasla yaklaşık %80 daha fazla budesonid aldığı gösterilmiştir (budesonid kolunda 252 µg/gün vs. idame ve semptom giderici budesonid/formoterol kolunda 448 µg/gün, p< 0.001). Bu çalışma tedavi uyumu düşük hastalarda idame ve semptom giderici tedavi olarak budesonid/formoterol yaklaşımının kortikosteroid ilaç ile birlikte steroid alınması nedeniyle inhaler steroid kullanımı ile ilgili problemlerin üstesinden gelmek için uygun bir yöntem olabileceğini düşündürmektedir.

Ancak bu yaklaşımın astım semptomlarını algılamada sorun olan hastalar, kendi tedavilerini ayarlamak konusunda hevesli olmayan ve bu sorumluluğu taşımak istemeyenler ve kısa etkili bronkodilatör kullanmayı alışkanlık haline getiren ve bundan vazgeçemeyen hastalar için çok uygun bir yaklaşım olmadığı söylenebilir (11).

İdame ve semptom giderici tedavi olarak budesonid/formoterol yaklaşımının konvansiyonel tedavi rejimleri ile karşılaştırıldığı çalışmaların çoğunda, çalışmaya alınan hastalar orta-ağır, kontrolsüz astımlı olgulardır. Bu çalışmaların sonuçları hafif intermittan veya düşük doz İKS ile kontrol altına alınabilen astımlı hastalar için geçerli kabul edilmemelidir (18). Bu nedenle idame ve semptom giderici tedavi olarak budesonid/formoterol yaklaşımı öncelikli olarak orta-ağır şiddette, kontrolsüz astımlı olgular için düşünülmelidir.

İdame ve semptom giderici olarak budesonid/formoterol tedavinin onaylanmış yaş aralığı ülkeler arasında farklılık göstermektedir. Türkiye'de ve çoğu Avrupa ülkesinde onaylanmış prospektüse göre bu yaklaşım 18 yaş üzerindeki hastalar için değerlendirmelidir.

ABD dahil olmak üzere bazı ülkelerde astım tedavisi için sabit dozda budesonid/formoterol 80/4.5 ve 160/4.5 µg'lık pMDI (ölçülü doz inhaler) formları da onaylanmıştır. Ancak idame ve semptom giderici tedavi yaklaşımı için pMDI formları ile çalışma yapılmamıştır. Mevcut pMDI formları ile her doz için 2 inhalasyon yapıldığından, 9 µg formoterol sağlar ki, bu da cihazın turbuhaler ile kullanımını onaylanmış idame ve semptom giderici olarak kullanım açısından uygunsuz kılar.

Doz ve Uygulama

Budesonid/formoterol kuru toz inhaler formu idame ve gereğinde kullanım şekli Avrupa'da ve dünyanın birçok ülkesinde onaylanmış olup, ülkemizde de bu uygulama için ruhsatlandırılmıştır. Avrupa Birliği ülkelerinde astımı yeterli kontrol altında olmayan, sık kurtarıcı gereksinimi olan ve tıbbi girişim gerektiren astım atakları geçiren erişkin hastalarda önerilmektedir.

İdame tedavi için budesonid/formoterol (160/4.5 µg) günde 2 kez birer inhalasyon (2 x 1) şeklinde önerilmektedir. Bazı hastaların günde 2 kez ikişer doza (2 x 2) ihtiyacı olabileceği bildirilmektedir. Ancak daha yüksek doz kullanı-

mı kararı hekimin değerlendirmesine bırakılmadır (34,36).

İdame ve semptom giderici tedavi olarak budesonid/formoterol yaklaşımında semptom giderici olarak budesonid/formoterol önerilmektedir. Bir defada 6 inhalasyondan fazla kullanılmaması gerekmektedir. Kısa bir dönem için günde 12 inhalasyona kadar müsaade edilmekle birlikte, kurtarıcı olarak budesonid/formoterol dozu günde 8 inhalasyonu aşmamalıdır. Daha fazla sayıda inhalasyon gereksinimi olan hastaların, tedavilerinin gözden geçirilmesi için mutlaka doktora başvurmaları konusunda ısrarla uyarılmaları gerekmektedir.

Maliyet Verileri

İdame ve semptom giderici tedavi olarak budesonid/formoterol yaklaşımında kurtarıcı olarak kısa etkili β_2 -agonist yerine, budesonid/formoterol kombinasyonunun kullanılması maliyetin artışı ile ilgili endişeler doğurmuştur. Sabit doz flutikazon/salmeterol ve sabit doz budesonid/formoterol ile maliyet açısından karşılaştırıldığında SMART astımlı hastalar için maliyet-etkin bir seçenektir (48-51). Çalışmalar, SMART yaklaşımının şiddetli alevlenme insidansını daha düşük veya benzer maliyetle azalttığını ve maliyet-etkin bir tedavi yaklaşımı olduğunu ortaya koymuştur.

SONUÇLAR

SMART yaklaşımı;

1. Kurtarıcı olarak kısa etkili β_2 -agonist uygulanan konvansiyonel tedavi rejimlerine (daha yüksek doz İKS veya daha yüksek doz İKS/kısa etkili β_2 -agonist) kıyasla ağır atak riskini daha fazla azaltmıştır.
2. Orta-ağır, kontrolsüz, persistan astımlı olgularda yüksek sabit doz İKS/uzun etkili β_2 -agonist tedavisiyle benzer veya daha iyi astım kontrolü sağlamıştır.
3. Tek bir inhalasyon cihazının idame ve kurtarıcı olarak kullanılmasına olanak vererek hasta uyumu açısından avantaj oluşturmaktadır.
4. Hastaların semptomların başladığı ve astımın kötüleştiği erken dönemde kısa etkili β_2 -agonist yerine hızlı etkili kombinasyon tedavisi sağlayarak olayın atağa kadar gitmesine engel olmaktadır.
5. Daha düşük günlük İKS ve oral steroid dozları ile çalışmalarla gösterilmiş klinik etkililik elde edilmektedir.

6. Flutikazon/salmeterol tedavisine kıyasla toplam sağlık harcamaları maliyetinde (ilaçlar, sağlık kurumu ziyaretleri ve işten kalma) düşme sağlar.

7. Yan etki sıklığı bakımından konvansiyonel tedavi rejimlerinden farklı bulunmamıştır.

Tüm bu veriler ışığında, SMART yaklaşımı orta-ağır persistan, kontrolsüz astımlı olgular için, her bir inhalasyonda idame ve semptom giderici sunarak, inflamasyondaki kronik ve dinamik artışların her ikisini de iyileştiren bir tedavi yaklaşımı olarak umut vermektedir.

TEŞEKKÜR

Bu yazının oluşturulması sırasında makale sağlanması ve her türlü bilimsel destekleri için AstraZeneca Firmasına, tıbbi yazım desteği için KAPPA Danışmanlık, Eğitim ve Araştırma Ltd. Şti.'den Prof. Dr. Şule Oktay'a teşekkür ederim. Tıbbi yazım desteği AstraZeneca tarafından karşılanmıştır.

KAYNAKLAR

- Humbert M. The right tools at the right time. *Chest* 2006; 130: 29-40.
- National asthma Education and Prevention Program Expert Panel. Report. Guidelines for the Diagnosis and Management of Asthma 1991. Bethesda, MD: National Institutes of Health; 1991.
- Global Strategy for Asthma Management and Prevention. GINA Workshop Report 1995 (revised in 2002, updated in 2003).
- Türk Toraks Derneği. Ulusal Astım Tanı ve Tedavi Rehberi 2000.
- O'Byrne PM, Barnes PJ, Rodriguez-Roisin R, et al. Low dose inhaled budesonide and formoterol in subjects with mild persistent asthma: The OPTIMA randomized trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164: 1392-7.
- Pauwels RA, Lofdahl CG, Postma DS, et al. Effect of inhaled formoterol and budesonide on exacerbations of asthma. *N Engl J Med* 1997; 337: 1405-11.
- Yawn BP, Molen T, Humbert M. Asthma management: Are GINA guidelines appropriate for daily clinical practice? *Primary Care Respir J* 2005; 14: 294-302.
- Rabe KF, Adachi M, Lai CK, et al. Worldwide severity and control of asthma in children and adults: The global asthma insights and reality surveys. *JACI* 2004; 114: 40-7.
- Şekerel B, Gemicioglu B, Soriano JB. Asthma Insights and Reality in Turkey (AIRET) study. *Respiratory Med* 2006; 100: 1850-4.
- Partridge M, van der Molen T, Myrseth SE, et al. Attitudes and actions of asthma patients on regular maintenance therapy: The INSPIRE study. *BMC Pulm Med* 2006; 6: 13.
- Selroos O. A smarter way to manage asthma with a combination of long acting beta₂ agonist and inhaled corticosteroid. *Therapeutics and Clinical Risk Management* 2007; 3: 349-59.
- Harrison TW, Osborne J, Newton S, et al. Doubling the dose of inhaled corticosteroid to prevent asthma exacerbations: Randomised controlled trial. *Lancet* 2004; 363: 271-5.
- Garrett J, Williams S, Wong C, et al. Treatment of acute exacerbations with an increased dose of inhaled steroid. *Arch Dis Child* 1998; 79: 12-7.
- Fitz Gerald JM, Becker A, Sears MR, et al. Doubling the dose of budesonide versus maintenance treatment in asthma exacerbations. *Thorax* 2004; 59: 550-6.
- Foresi A, Morelli MC, Catena E. Low-dose budesonide with the addition of an increased dose during exacerbations is effective in long-term asthma control. *Chest* 2000; 117: 440-6.
- Bateman ED, Boushey HA, Bousquet J, et al. Can guideline-defined asthma control be achieved? The Gaining Optimal Asthma Control study. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 170: 836-44.
- Tattersfield AE, Postma DS, Barnes PJ, et al. Exacerbations of asthma: A descriptive study of 425 severe exacerbations. The FACET International Study Group. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160: 594-9.
- Mc Cormack PL, Lyseng-Williamson KA. Budesonide/formoterol a review of its use as maintenance and reliever inhalation therapy in asthma. *Drugs* 2007; 67: 2407-31.
- Balanag VM, Yunus F, Yang PC, Jorup C. Efficacy and safety of budesonide/formoterol compared with salbutamol in the treatment of acute asthma. *Pulmon Pharmacol Ther* 2006; 19: 139-47.
- Barnes PJ. Scientific rationale for using a single inhaler for asthma control. *Eur Respir J* 2007; 29: 587-95.
- Greiff L, Wollmer P, Andersson M, Svensson C, Persson CG. Effects of formoterol on histamine induced plasma exudation in induced sputum from normal subjects. *Thorax* 1998; 53: 1010-3.
- O'Connor BJ, Fuller RW, Barnes PJ. Non-bronchodilator effects of inhaled β₂-agonists. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 150: 381-7.
- Nightingale JA, Rogers DF, Barnes PJ. Differential effect of formoterol on adenosine monophosphate and histamine reactivity in asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159: 1786-90.
- Miyamoto M, Tomaki M, Lotvall J, Linden A. Beta adrenoceptor stimulation and neutrophil accumulation in mouse airways. *Eur Respir J* 2004; 24: 231-7.
- Jeffery PK, Venge P, Gizycki MJ, Egerod I, Dahl R, Farschou P. Effects of salmeterol on mucosal inflammation in asthma: A placebo-controlled study. *Eur Respir J* 2002; 20: 1378-85.
- Maneechotesuwan K, Essilfie-Quaye S, Meah S, et al. Formoterol attenuates neutrophilic airway inflammation in asthma. *Chest* 2005; 128: 1936-42.

27. Gibson PG, Saltos N, Fakes K. Acute anti-inflammatory effects of inhaled budesonide in asthma: A randomized controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163: 32-6.
28. Ketchell RI, Jensen MW, Lumley P, Wright AM, Allenby MI, O'Connor BJ. Rapid effect of inhaled fluticasone propionate on airway responsiveness to adenosine 59-monophosphate in mild asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2002; 110: 603-6.
29. Erin EM, Zacharasiewicz AS, Nicholson GC, et al. Topical corticosteroid inhibits interleukin-4, -5 and -13 in nasal secretions following allergen challenge. *Clin Exp Allergy* 2005; 35: 1608-14.
30. Scicchitano R, Aalbers R, Ukena D, et al. Efficacy and safety of budesonide/formoterol single inhaler therapy versus a higher dose of budesonide in moderate to severe asthma. *Curr Med Res Opin* 2004; 20: 1403-18.
31. Rabe KF, Pizzichini E, Stallberg B, et al. Budesonide/formoterol in a single inhaler for maintenance and relief in mild to moderate asthma: A randomized, double-blind trial. *Chest* 2006; 129: 246-56.
32. O'Byrne PM, Bisgaard H, Godard PP, et al. Budesonide/formoterol combination therapy as both maintenance and reliever medication in asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 171: 129-36.
33. Rabe KF, Atienza T, Laloo UG, et al. Effect of budesonide in combination with formoterol for reliever therapy in asthma exacerbations: A randomized controlled, double-blind study. *Lancet* 2006; 368: 744-53.
34. Kuna P, Peters MJ, Manjra AI, et al. Effect of budesonide/formoterol maintenance and reliever therapy on asthma exacerbations. *Int J Clin Pract* 2007; 61: 725-36.
35. Vogelmeier C, D'Urzo A, Pauwels R, et al. Budesonide/formoterol maintenance and reliever therapy: An effective asthma treatment option? *Eur Respir J* 2005; 26: 819-28.
36. Bousquet J, Boulet LP, Peters MJ, et al. Budesonide/formoterol maintenance and relief in uncontrolled asthma vs. high dose salmeterol/fluticasone. *Respir Med* 2007; 101: 2437-46.
37. Sears MR, Boulet LP, Laviolette M, et al. Budesonide/formoterol maintenance and reliever therapy: Impact on airway inflammation in asthma: SOLO study. *Eur Resp J* 2008; 31: 982-9.
38. Sovani MP, Whale CI, Osborne J, et al. Poor adherence with inhaled corticosteroids for asthma: Can using a single inhaler containing budesonide and formeterol help? *Br J Gen Pract* 2008; 58: 37-43.
39. Scicchitano R, Aalbers R, Ukena D, et al. Efficacy and safety of budesonide/formoterol single inhaler therapy versus a higher dose of budesonide in moderate to severe asthma. *Curr Med Res Opin* 2004; 20: 1403-18.
40. Martinez FD. Safety of long-acting beta-agonists: An urgent need to clear the air. *N Engl J Med* 2005; 353: 2637-9.
41. Martinez FD. Serious adverse events and death associated with treatment using long-acting β -agonists. *Clin Rev Allergy Immunol* 2006; 31: 269-78.
42. Jaeschke R, O'Byrne PM, Mejza F, et al. The safety of long-acting β -agonists among patients with asthma using inhaled corticosteroids systematic review and metaanalysis. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 178: 1009-16.
43. Sears MR, Ottosson A, Radner F, Suissa S. Long-acting beta-agonists: A review of formoterol safety data from asthma clinical trials. *Eur Respir J* 2009; 33: 21-32.
44. Israel E, Drazen JM, Liggett SB, et al. The effect of polymorphisms of the β_2 adrenergic receptor on the response to regular use of albuterol in asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162: 75-80.
45. Israel E, Chinchilli VM, Ford JG, et al. Use of regularly scheduled albuterol treatment in asthma: Genotype-stratified, randomized, placebo-controlled cross-over trial. *Lancet* 2004; 364: 1505-12.
46. Bleecker ER, Postma DS, Lawrance RM, Meyers DA, Ambrose HJ, Goldman M. Effect of ADRB2 polymorphisms on response to long acting β_2 -agonist therapy: A pharmacogenetic analysis of two randomised studies. *Lancet* 2007; 370: 2118-25.
47. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. GINA Workshop Report (revised in 2006).
48. Johansson G, Andreasson EB, Larsson PE, et al. Cost effectiveness of budesonide/formoterol for maintenance and reliever therapy versus salmeterol/fluticasone plus salbutamol in the treatment of asthma. *Pharmacoeconomics* 2006; 24: 695-708.
49. Price D, Wren A, Kuna P. Cost-effectiveness of budesonide/formoterol for maintenance and reliever asthma therapy. *Allergy* 2007; 62: 1189-98.
50. Bousquet J, Miravittles M, Wirén A. Budesonide/formoterol provides better efficacy at a lower or similar cost as compared to high-dose salmeterol/fluticasone treatment. *Eur Respir J* 2007; 30: 1185.
51. Lundborg M, Wille S, Bjermer L, et al. Maintenance plus reliever budesonide/formoterol compared with a higher maintenance dose of budesonide/formoterol plus formoterol as reliever in asthma: An efficacy and cost-effectiveness study. *Curr Med Res Opin* 2006; 22: 809-21.